



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111056935 B

(45) 授权公告日 2022. 05. 20

(21) 申请号 202010000560.2	C07C 49/743 (2006.01)
(22) 申请日 2020.01.02	C07C 49/835 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 31/122 (2006.01)
申请公布号 CN 111056935 A	A61P 9/12 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.04.24	A61P 25/04 (2006.01)
(73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所	A61P 25/08 (2006.01)
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号	A61P 25/16 (2006.01)
(72) 发明人 许刚 年寅 叶岩松 杜叔宗	A61P 25/20 (2006.01)
杨建 阎慧	A61P 29/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 昆明祥和知识产权代理有限公司	A61P 35/00 (2006.01)
公司 53114	审查员 任红繁
专利代理师 马晓青	

(51) Int. Cl.

C07C 45/78 (2006.01)

C07C 45/79 (2006.01)

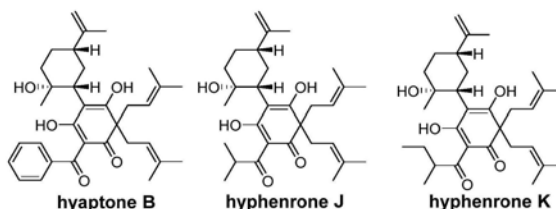
权利要求书1页 说明书8页 附图7页

(54) 发明名称

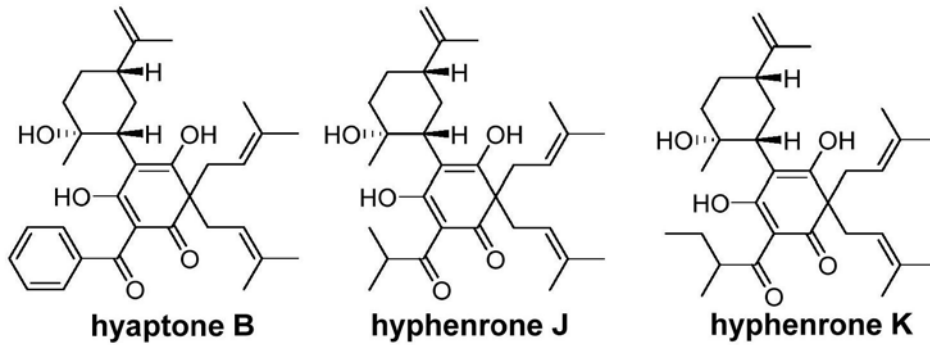
去芳化异戊烯基酰基间苯三酚类衍生物及其药物组合物和应用

(57) 摘要

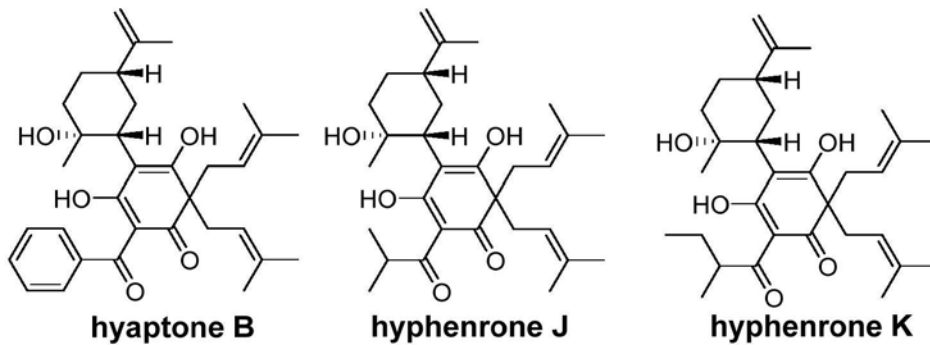
本发明提供了去芳化异戊烯基酰基间苯三酚类衍生物及其制备方法,具有治疗癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病的药物组合物及其应用,属于药物技术领域。本发明提供的化合物hyapatone B,hyphenrone J和hyphenrone K具有显著抑制Ca_v3.1低电压门控钙离子通道的活性,其中化合物hyphenrone K是目前活性最强的天然抑制剂,IC₅₀比阳性对照咪拉地尔低一个数量级,具有潜在的药用价值。



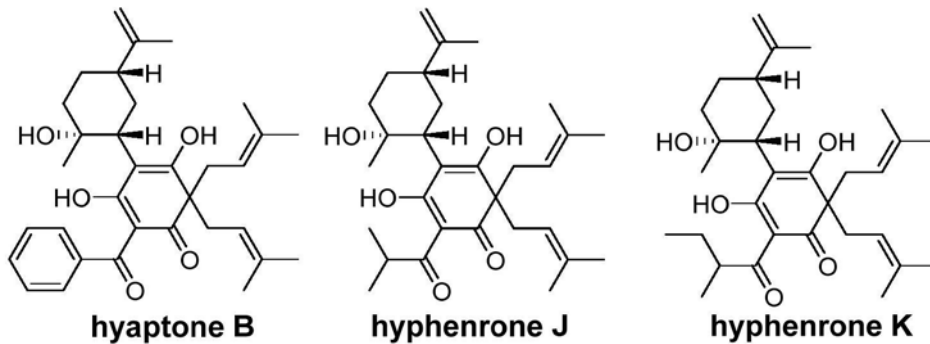
1. 如下结构式所示的去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚类衍生物hyaptone B, hyphenrone J和hyphenrone K在制备抑制Ca_v3.1低电压门控钙离子通道活性疾病的药物中的应用,



2. 如下结构式所示的去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚类衍生物hyaptone B, hyphenrone J和hyphenrone K在制备癫痫、高血压、帕金森病、疼痛、肿瘤、睡眠障碍疾病的药物中的应用,



3. 钙离子通道抑制剂,其以如下结构式所示的去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚类衍生物hyaptone B,hyphenrone J和hyphenrone K任一或其任意组合为活性成分,



去芳化异戊烯基酰基间苯三酚类衍生物及其药物组合物和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,尤其涉及具有Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性的化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K及其制备方法,及其在治疗癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病的药物中的应用。

背景技术

[0002] 金丝桃属(Hypericum)是藤黄科(Guttiferae)的一个大属,全世界约400种,除南北两极地或荒漠地及大部分热带低地外世界广布。其中我国约有55种8亚种,几产于全国各地,主要集中在西南地区。该属植物在国内外民间被广泛作为药用,具有悠久的历史,国产金丝桃属植物有25种被民间作药用,具有抗抑郁、抗肿瘤、抗病毒和抗菌等多种药理活性。从金丝桃属植物中已经发现了多种类型的活性成分,其中异戊烯基化的酰基间苯三酚是其特征性的化学成分,因具有复杂的结构和多样的生物活性而受到广泛的关注。

[0003] 金丝梅(Hypericum patulum)别名土连翘、芒种花。生于海拔2700m的山坡、草地、林下、灌丛中或空旷处,具有清热利湿解毒、疏肝通络、祛瘀止痛等功效。文献报道该植物的化学成分主要有黄酮,呋喃酮类化学成分。然而迄今为止现有的技术中未见有去芳化异戊烯基间苯三酚类化合物hypatone B及其活性的报道以及未见有hyphenrone J和hyphenrone K在钙离子通道方面的活性的报道。

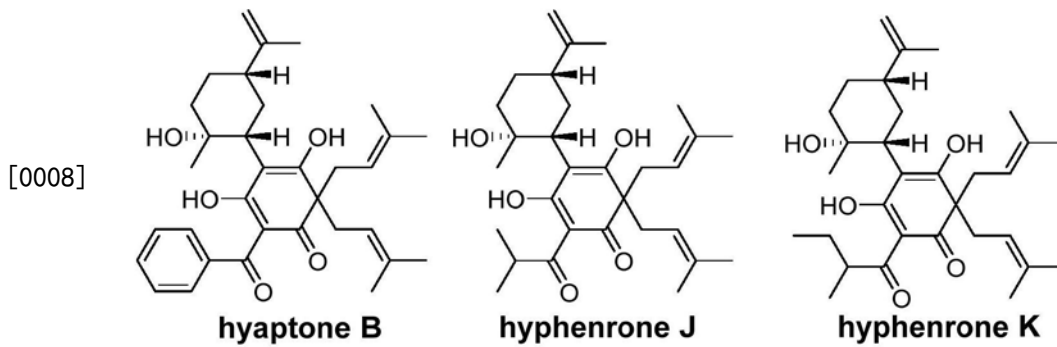
[0004] Ca_v3.1属于低压门控Ca²⁺通道的一个亚家族,在大脑中广泛表达。在生理上,Ca_v3.1在调节神经元的回返式放电(burst firing)中起着至关重要的作用。Ca_v3.1功能的缺失或获得与神经系统疾病相关,例如特发性全身性癫痫,脊髓小脑性共济失调42型(SCA42)和儿童期小脑萎缩。Ca_v3.1的激动剂和拮抗剂均可用于基础研究,以了解Ca_v3.1的生理学和病理生理学,或为制药业提供先导物。目前有许多Ca_v3.1抑制剂,例如唑尼沙胺(Zonisamide)和乙琥胺(Ethosuximide),已在临床上用于治疗癫痫、CX-8998在临床上用于治疗静息性震颤。因此,Ca_v3.1成为了研发治疗中枢神经系统相关疾病的热门靶点。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供从金丝梅(H. patulum)中分离得到的去芳化异戊烯基间苯三酚类衍生物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K,其制备方法,在药物中特别是在治疗癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病药物中的应用。本发明提供的化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K具有显著Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性,可以用于制备预防和/或治疗癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病中的药物。

[0006] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0007] 本发明提供了下述结构所示的去芳化异戊烯基间苯三酚类化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K或其药用盐:



[0009] 本发明提供了上述技术方案所述化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K的制备方法,包括以下步骤:用甲醇对干燥金丝梅全草进行提取3次,每次2天,所得提取液经减压蒸馏得到浸膏,将所述浸膏用100-200目硅胶拌样,进行硅胶柱层析,所用洗脱剂为氯仿,得到氯仿段,之后将所得氯仿部分在用聚酰胺拌样,以70%-100%的甲醇-水作为流动相过MCI柱,依次收集得到5个组分A~E。将B组分在梯度洗脱条件下进行硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂依次收集得到10个组分,记为B1~B10组分;B4和B6组分经过HPLC分离纯化分别得到化合物hyphenrone J和hyphenrone K。将C组分在梯度条件下进行硅胶柱层析,以石油醚/丙酮为洗脱剂依次收集得到7个组分,记为C1~C7组分;C2组分经进一步HPLC分离纯化得到化合物hypatone B。

[0010] 以权利要求1所述的化合物hypatone B,hyphenrone J,hyphenrone K为活性成分的药物组合物,其还含有药学上可接受的辅料。

[0011] 本发明同时提供了一种具有Cav3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性的药物组合物,由活性成分和药学上可接受的辅料组成,所述活性成分为上述技术方案所述化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K或上述技术方案所述制备方法制备得到的化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K。

[0012] 钙离子通道抑制剂,其以化合物hypatone B,hyphenrone J,hyphenrone K任一或任意组合为活性成分。

[0013] 优选地,所述药学上可接受的辅料包括药物载体、表面活性剂、缓冲物质、崩解剂、粘合剂、填充剂、润滑剂、赋形剂、增溶剂、香味剂和着色剂中的一种或几种。

[0014] 本发明提供了上述技术方案所述药物组合物在制备抑制Cav3.1低电压门控的钙离子通道活性疾病的药物中的应用。

[0015] 优选地,所述抑制Cav3.1低电压门控的钙离子通道活性疾病包括治疗癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病中的一种或几种。

[0016] 优选地,所述预防和/或治疗神经退行性疾病的药物的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、口服液制剂、注射剂或冻干粉针剂。

[0017] 本发明提供的化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K对Cav3.1低电压门控的钙离子通道激活活性,以所化合物为有效成分的药物组合物可用于制备预防和/或治疗癫痫等疾病药物,具有潜在临床应用价值。

[0018] 本发明提供的化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K的制备方法,金丝梅经甲醇提取后利用MCI柱分离、反相和正相柱层析以及高效液相色谱分离技术,能够得到具有显著而强效Cav3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性的目标化合物,操作方便。

[0019] 如所述的去芳化异戊烯基间苯三酚与柠檬烯的杂合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K或其药用盐,其中所述的药用盐是指药学上可接受的盐,包括与有机酸和无机酸形成的盐,所述的有机酸为酒石酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、乙二酸、丁酸、草酸、马来酸、琥珀酸、乙二酸、藻酸、天冬氨酸、苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二葡萄糖酸、环戊烷丙酸、十二烷基磺酸、乙磺酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、延胡索酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、烟酸、2-萘磺酸、扑酸、果胶酯酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫代氰酸、对-甲苯磺酸盐和十一烷酸盐,所述的无机酸为盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或磷酸。

附图说明

- [0020] 图1为化合物hypatone B的氢谱(600MHz,CDCl₃);
- [0021] 图2为化合物hypatone B的碳谱(150MHz,CDCl₃);
- [0022] 图3为化合物hypatone B的高分辨质谱图;
- [0023] 图4为化合物2c的氢谱(600MHz,CDCl₃);
- [0024] 图5为化合物2c的碳谱(150MHz,CDCl₃);
- [0025] 图6为化合物2c的高分辨质谱图;
- [0026] 图7为化合物hypatone B(2)的酮式-烯醇互变和甲基化反应;
- [0027] 图8为化合物hyphenrone J的X-射线的衍射图;
- [0028] 图9为化合物hyphenrone J(3)和hyphenrone K(4)的实验的ECD图。
- [0029] 图10为化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K的结构示意图。

具体实施方式

[0030] 本发明提供了去芳化异戊烯基间苯三酚类化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K结构如图10所示。

[0031] 本发明提供了上述技术方案所述化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K的制备方法,包括以下步骤:用甲醇对干燥金丝梅全草(12kg)进行提取3次,每次2天,所得提取液经减压蒸馏得到浸膏,将所述浸膏用100-200目硅胶拌样,进行硅胶柱层析,所用洗脱剂为氯仿,得到氯仿段,之后将所得氯仿部分在用聚酰胺拌样,以70%-100%的甲醇-水作为流动相过MCI柱,依次收集得到5个组分A~E。将B组分在梯度洗脱条件下进行硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂依次收集得到10个组分,记为B1~B10组分;B4和B6组分经过HPLC分离纯化分别得到化合物hyphenrone J和hyphenrone K。将C组分在梯度条件下进行硅胶柱层析,以石油醚/丙酮为洗脱剂依次收集得到7个组分,记为C1~C7组分;C2组分经进一步HPLC分离纯化得到化合物hypatone B。

[0032] 在本发明中,上述硅胶柱层析以及MCI柱分离的过程中,所用洗脱剂的体积没有特殊限定,根据实际需要进行选择即可。

[0033] 在本发明中,上述进行硅胶柱层析和过MCI柱分离的过程中,优选采用薄层色谱法检视分段收集得到多个相应组分(即A~E组分、A1~A5组分)。

[0034] 本发明提供了一种具有Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性的药物组合物,由活性成分和药学上可接受的辅料组成,所述活性成分为上述技术方案所述化合物

hypatone B, hyphenrone J 和 hyphenrone K 或上述技术方案所述制备方法得到的化合物中的至少一种。

[0035] 本发明对于所述药学上可接受的辅料没有特殊的限定, 具体的, 所述药学上可接受的辅料优选包括药物载体、表面活性剂、缓冲物质、崩解剂、粘合剂、填充剂、润滑剂、赋形剂、增溶剂、香味剂和着色剂中的一种或几种。本发明对于上述辅料中的具体种类没有特殊的限定, 根据实际需要选择即可。

[0036] 本发明提供了上述技术方案所述药物组合物在制备预防和/或治疗Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性的药物中的应用。

[0037] 本发明对于所述预防和/或治疗Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性疾病的药物的剂型没有特殊的限定, 根据实际需要选择即可, 具体可以为片剂、胶囊剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、口服液制剂、注射剂或冻干粉针剂。本发明对于不同剂型药物的制备方法没有特殊的限定, 采用本领域技术人员熟知的方法即可。

[0038] 在本发明中, 所述预防和/或治疗Ca_v3.1低电压门控的钙离子通道抑制活性疾病的药物所给予的剂量将随着所使用的化合物、给予方式、所希望的治疗和所指示的障碍而变化。例如, 口服给药, 所述化合物hypatone B, hyphenrone J 和 hyphenrone K 或其药学上可接受的盐的每日剂量可以在0.01微克/千克体重(μg/kg)至100毫克/千克体重(mg/kg)的范围内。

[0039] 下面将结合本发明中的实施例, 对本发明中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然, 所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例, 而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例, 本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例, 都属于本发明保护的范围。

[0040] 实施例1

[0041] 化合物hypatone B, hyphenrone J 和 hyphenrone K 的制备方法, 包括以下步骤:

[0042] 本发明提供了上述技术方案所述化合物hypatone B, hyphenrone J 和 hyphenrone K 的制备方法, 包括以下步骤: 用甲醇对干燥金丝梅全草(12kg)进行提取3次, 每次2天, 所得提取液经减压蒸馏得到浸膏, 将所述浸膏用100-200目硅胶拌样, 进行硅胶柱层析, 所用洗脱剂为氯仿, 得到氯仿段, 之后将所得氯仿部分在用聚酰胺拌样, 以70%-100%的甲醇-水作为流动相过MCI柱, 依次收集得到5个组分A~E。将B(8.4g)组分在梯度洗脱条件下进行硅胶柱层析, 以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂依次收集得到10个组分, 记为B1~B10组分; B4(755.9mg)和B6(1.2g)组分经过HPLC分离纯化分别得到化合物hyphenrone J 和 hyphenrone K。将C(17.5g)组分在梯度条件下进行硅胶柱层析, 以石油醚/丙酮为洗脱剂依次收集得到7个组分, 记为C1~C7组分; C2(2.3g)组分经进一步HPLC分离纯化得到化合物hypatone B。

[0043] 化合物hypatone B 的结构解析(各化合物的表征图如图1~6所示)具体如下:

[0044] 化合物hypatone B 无色晶体。HRESIMS表明其分子式为C₃₃H₄₂O₅。其¹H NMR和¹³C NMR谱都显示出一对1:1.6的两队信号, 这个现象可能是在去芳化异戊烯基酰基间苯三酚类化合物中常见的酮式烯醇式的互变引起的。由于两对信号的过于重叠, 为了确保结构的正确性, 化合物hypatone B 的甲基化的衍生物(2c)在TMS-CHN₂的条件下被制备得到。仔细分析化合物2c的HSQC、HMBC、¹H-¹H COSY和ROESY谱, 最终确定了化合物2c的结构, 从而也确定了化合物hypatone B 的结构, 其¹H和¹³C NMR数据如表1和2所示。

[0045] 化合物hyphenrone J和hyphenrone K的绝对构型的确定具体如下：

[0046] 尽管化合物hyphenrone J和hyphenrone K已经被获得过，但是其绝对构型还从未被确定过。化合物hyphenrone J的绝对构型通过X-射线的衍射分析得到，化合物hyphenrone K的绝对构型通过与化合物hyphenrone J的实验的ECD谱对比得到确认。

[0047] 表1化合物hypatone B (2) 的¹H-NMR和¹³C-NMR数据 (CDCl₃)

No.	2				2c	
	δ_c	δ_H	δ_c	δ_H	δ_c	δ_H
1	107.6		111.5		117.3	
2	195.4		191.1		168.4	
3	57.9		52.9		52.5	
4	177.5		168.0		170.0	
5	111.5		116.4		115.9	
6	189.2		183.8		187.0	
7	195.6		199.1		196.9	
8	139.2		139.5		138.7	
9	127.7	7.42, overlap	127.8	7.42,	129.0	7.89, d (8.0)
10	127.6	7.36, overlap	127.7	7.36,	128.6	7.40, t (7.5)
11	130.6	7.42, overlap	131.5	7.42,	132.9	7.49, t, (7.5)
12	127.6	7.36, overlap	127.7	7.36,	128.6	7.40, t (7.5)
[0048] 13	127.7	7.42, overlap	127.8	7.42,	129.0	7.89, d (8.0)
14	38.6	2.61, m 2.77, m	36.9	2.61, m 2.77, m	36.6	2.69 (m)
15	119.1	4.94, brs	118.4	4.94,	119.2	5.03, t (7.3)
16	134.1 ^a		135.1		134.5 ^a	
17	18.0	1.55, overlap	18.1	1.55,	18.0	1.69 (s)
18	26.0	1.55, overlap	26.1	1.55,	26.0	1.62 (s)
19	37.9	2.58, m 2.74, m	36.2	2.58, m 2.74, m	36.1	2.62 (m)
20	118.7	4.83, overlap	118.0	4.83,	118.8	4.97, t (7.3)
21	134.2 ^a		135.1		134.5 ^a	
22	17.9	1.55, overlap	17.9	1.55,	17.9	1.67, s
23	17.9	1.55, overlap	25.9	1.55,	26.0	1.62, s, overlap
1'	41.0	3.31, m	40.6	3.31, m	40.3	3.27, brd (13.7)
2'	74.5		74.8		75.0	
3'	40.2	1.76, overlap 1.67, overlap	40.2	1.76, 1.67,	40.4	1.67, overlap 1.60, overlap
4'	26.5	1.67, overlap 1.60, overlap	26.5	1.67, 1.60,	26.6	1.62, overlap
5'	45.4	2.04, m	45.0	2.04, m	45.0	2.20, m
6'	30.6	1.86, overlap 1.38, m	30.4	1.86, 1.38, m	30.4	1.82, q (13.0) 1.32, m
[0049] 7'	27.9	1.23, s	27.8	1.16, s	27.9	1.16, s
8'	149.2		149.6		149.6	
9'	108.9	4.71, s	108.5	4.65, m	108.5	4.67, s
10'	21.0	1.67, s	21.0	1.67, s	21.1	1.68, s
OH (C-4)		12.03, s		11.12, s		10.94, s
OCH ₃					59.6	3.59, s

[0050] 化合物hypatone B(2)的理化性质及结构数据:

[0051] 化合物(2):黄色胶状物; $[\alpha]_D^{21} +30$ (c 0.12, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 279 (0.62), 300 (0.61), 197 (1.51), 286 (0.62), 364 (1.11) nm; IR (KBr) ν_{\max} 3414, 2966, 2927, 2858, 1636, 1592, 1448, 1377, 1313, 1260 cm^{-1} 。

[0052] 化合物(2c):绿色胶状物; $[\alpha]_D^{25} +41$ (c 0.10 MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} 202 (4.56), 247 (4.26) nm; IR (KBr) ν_{\max} 3420, 2963, 2925, 2853, 1677, 1649, 1598, 1568, 1450, 1383, 1248 cm^{-1} 。

[0053] 实施例2:

[0054] 本发明去芳化异戊烯基间苯三酚与柠檬烯杂合化合物hypatone B, hyphenrone J和hyphenrone K对Ca_v3.1钙离子通道抑制活性实验方法和结果如下:

[0055] 1、细胞制备与表达

[0056] 以添加10%小牛血清(Gibco)和青霉素(100单位/毫升)、链霉素(0.1毫克/毫升)(Biological Industries)双抗的DMEM(HyClone)培养基培养人胚胎肾(HEK)293细胞。将处于对数生长期的293细胞用LipoD293TM(SignaGen Laboratories)转染试剂将鼠源pCDNA3.1-Ca_v3.1、pCDNA3.1-Ca_v3.1(Arg1723His)和pCDNA3.1-EGFP质粒转染入细胞。转染的人胚胎肾(HEK)293细胞需在48小时内使用。

[0057] 2、电生理学实验

[0058] 所有实验均在室温(22-25℃)下进行。利用微电极拉制仪(P-1000, Sutter Instrument)和加热抛光将硼硅酸盐玻璃制备移液管(World Precision Instruments)制备为阻抗在2~4MΩ的玻璃电极并用于全细胞电流记录。电流通过Axopatch 200B进行放大,然后Digidata 1440A(Molecular Devices)进行数据转化。电流以2kHz通过低能滤波器,然后在10kHz进行采样。pCLAMP 10(Molecular Devices)被用来进行数据采集和分析。细胞外溶液中包含(in mM)142 CsCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 Glucose和10 HEPES(pH=7.4, 用CsOH来调节)。细胞内溶液中包含(in mM)127 Cs-methanesulphonate, 2 MgCl₂, 2 Na₂ATP, 10 HEPES和11 EGTA(pH=7.4, 用CsOH来调节)。电流记录程序为:将细胞膜钳制在-100mV电位,用150ms的-30mV去极化电压刺激细胞,每次刺激间隔为4s。

[0059] 3、数据分析与统计

[0060] 数据的收集和统计分析均采用GraphPad 8.0.1(GraphPad Software, San Diego, CA USA)。IC₅₀值和希尔系数通过希尔方程 $Y = I_{\min} + (I_{\max} - I_{\min}) / [1 + 10 (\text{Log} EC_{50} - C) \times \text{Hillslope}]$ 用收集得到的数据计算得出。这里IC₅₀是在通道电流被抑制一半时的浓度,C是化合物的浓度, I_{min}是最小抑制率, I_{max}是最大抑制率, Hillslope是希尔系数。所有数据均为平均值±标准差。

[0061] 4、化合物hypatone B, hyphenrone J和hyphenrone K对Ca_v3.1钙通道的抑制活性实验,如表2所示。

[0062] 表2. hypatone B, hyphenrone J, hyphenrone K和咪拉地尔作用于Ca_v3.1峰电流的剂量效应关系

化合物	浓度 (μM)	抑制率 (%)					平均值 \pm 标准差
		实验 1	实验 2	实验 3	实验 4	实验 5	
hypatone B	0.3	4.2	8.7	3.0	7.2	10.9	6.8 \pm 1.4%
	1	8.99	9.5	11.0	15.6	16.6	12.3 \pm 1.6%
	3	74.1	62.8	68.6	63.8	62.5	66.4 \pm 2.2%
	10	88.7	92.9	81.2	79.7	88.37	86.2 \pm 2.5%
	30	92.0	93.7	92.2	92.1	91.9	92.4 \pm 0.3%
hyphenrone J	0.3	13.7	7.3	7.5	9.8	4.7	8.6 \pm 1.5%
	1	27.0	22.4	25.7	26.6	23.2	25.0 \pm 0.9%
	3	42.5	48.0	42.2	40.0	48.4	44.2 \pm 1.7%
	10	89.9	86.9	86.3	89.2	87.1	87.9 \pm 0.7%
	30	93.2	92.1	96.4	89.9	90.2	92.3 \pm 1.3%
hyphenrone K	0.03	12.4	2.3	0.9	-	-	5.2 \pm 3.6%
	0.1	19.9	21.4	13.1	33.6	-	22.0 \pm 4.2%
	0.3	58.8	47.6	56.45	-	-	54.3 \pm 3.4%
	1	78.5	61.5	54.7	-	-	64.9 \pm 7.1%
	3	83.2	94.6	85.4	-	-	87.7 \pm 3.4%
咪拉地尔	10	92.1	92.9	91.4	84.2	-	90.1 \pm 2.0%
	0.3	7.5	14.8	10.6	-	-	11.0 \pm 2.1%
	1	44.2	46.4	49.3	-	-	46.6 \pm 1.5%
	2	68.2	70.2	69.1	-	-	69.2 \pm 0.6%
	5	95.7	93.9	96.1	-	-	95.2 \pm 0.7%
	10	95.5	92.8	94.2	-	-	94.2 \pm 0.7%

[0064] 实验结果表明,在上述实验条件下,咪拉地尔(一种经典的TTCC抑制剂,曾经临床上用来治疗高血压)对 $\text{Ca}_v3.1$ 钙离子通道具有抑制活性, $\text{IC}_{50}=1.1\mu\text{M}$,希尔系数为1.6。而化合物hypatone B,hyphenrone J和hyphenrone K同样表现出了显著的 $\text{Ca}_v3.1$ 钙离子通道抑制活性, IC_{50} 分别为2.3,3.5和0.19 μM 。生物活性研究表明,ypatone B,hyphenrone J的活性与阳性对照相当,而hyphenrone K的活性比阳性对照强一个数量级,是目前发现的活性最强的 $\text{Ca}_v3.1$ 钙离子通道天然抑制剂。上述3个分子可能称为治疗与 $\text{Ca}_v3.1$ 钙离子相关疾病的先导化合物,如癫痫、高血压、帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍等疾病。

[0065] 实施例3

[0066] 片剂的制备:

[0067] 按实施例1的方法先制得化合物,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,按其于赋形剂重量比为1:5-1:10的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0068] 实施例4

[0069] 口服液制剂的制备:

[0070] 按实施例1的方法先制得化合物,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。

[0071] 实施例5

[0072] 胶囊剂、颗粒剂或冲剂的制备:

[0073] 按实施例1的方法先制得化合物,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。

[0074] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

[0075] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

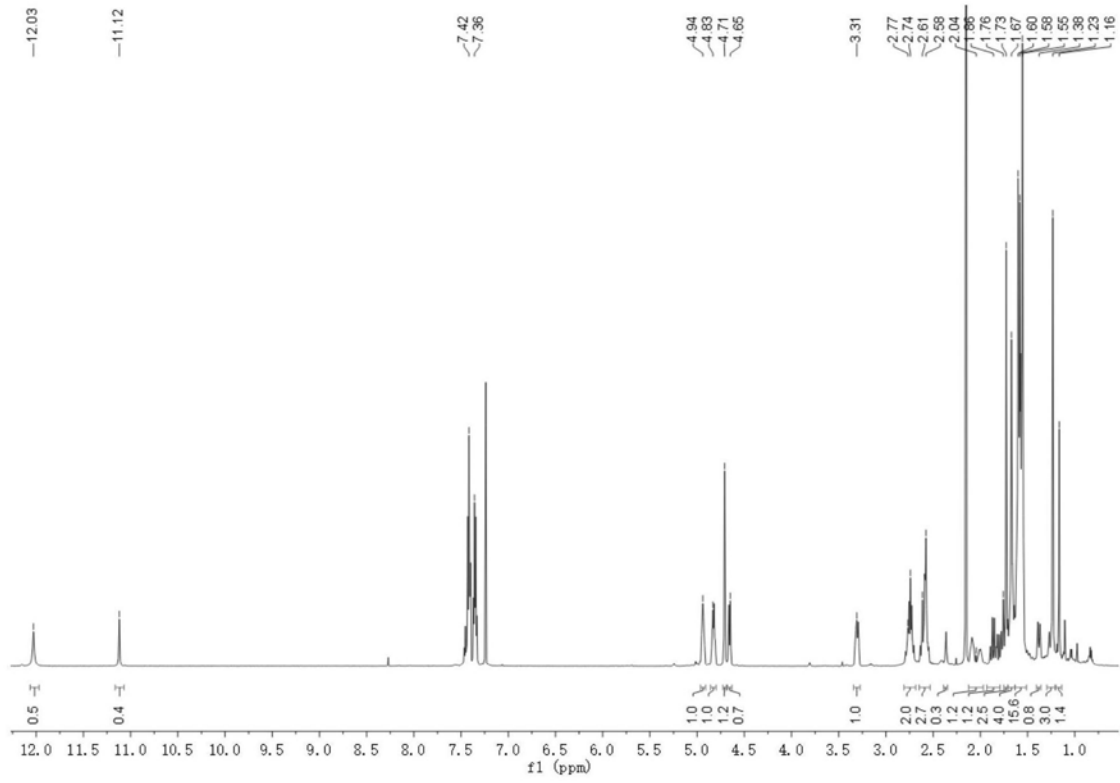


图1

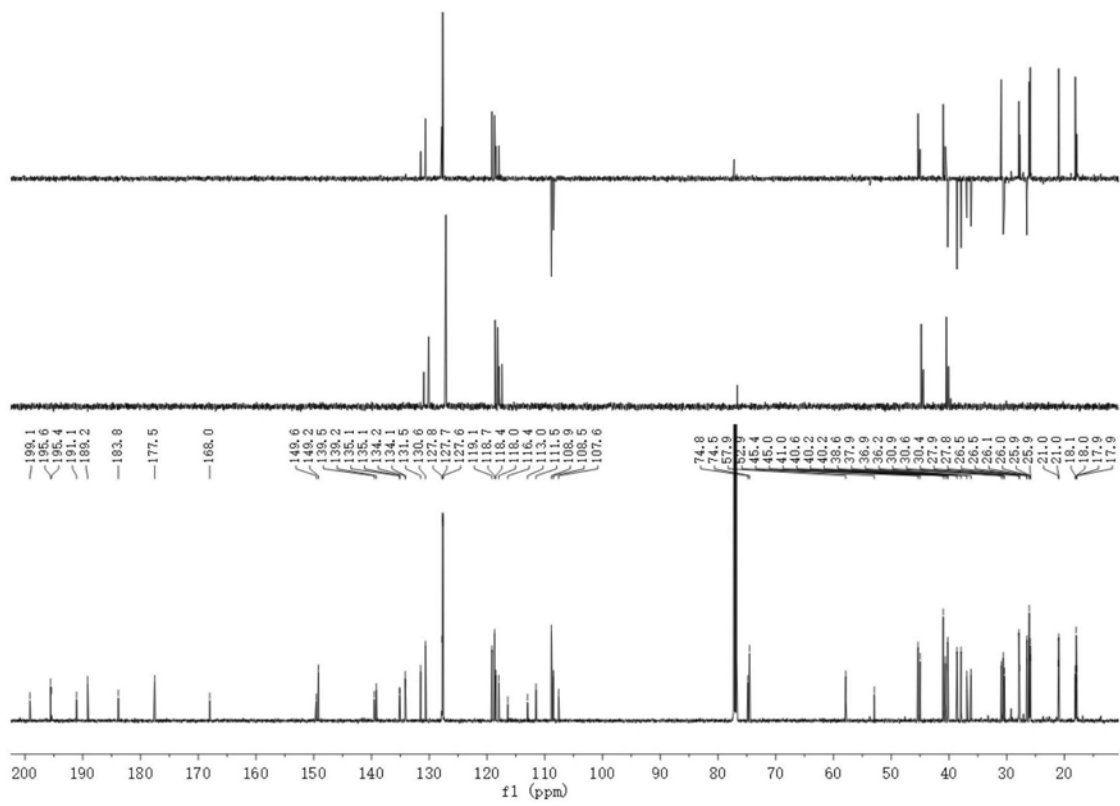


图2

Formula Predictor Report - Rxn-130.lcd

Page 1 of 1

Data File: E:\DATA\2019\0219\1\Rxn-130.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	100	F	1	0	0	S	2	0	0	Br	1	0	0	H
C	4	5	100	Na	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	HCOO
N	3	0	0	Mg	2	0	0	Cu	2	0	0	Ag	1	0	0	Cl
O	2	0	20	Si	4	0	0	Se	2	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: all
 MSn Iso RI (%): 75.00

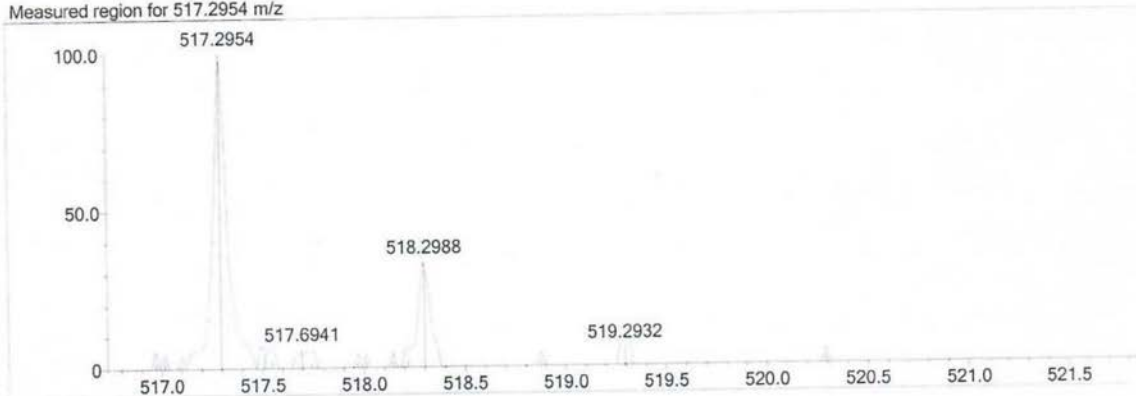
DBE Range: -2.0 - 100.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: OR

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 20

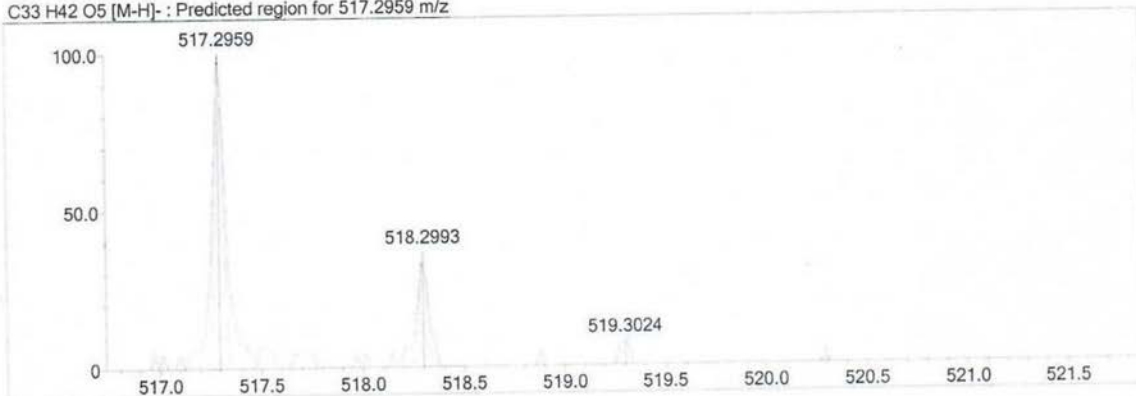
Event#: 2 MS(E-) Ret. Time : 0.467 Scan# : 72



Measured region for 517.2954 m/z



C33 H42 O5 [M-H]- : Predicted region for 517.2959 m/z



Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	DBE
C33 H42 O5	[M-H]-	517.2954	517.2959	-0.5	-0.97	13.0

图3

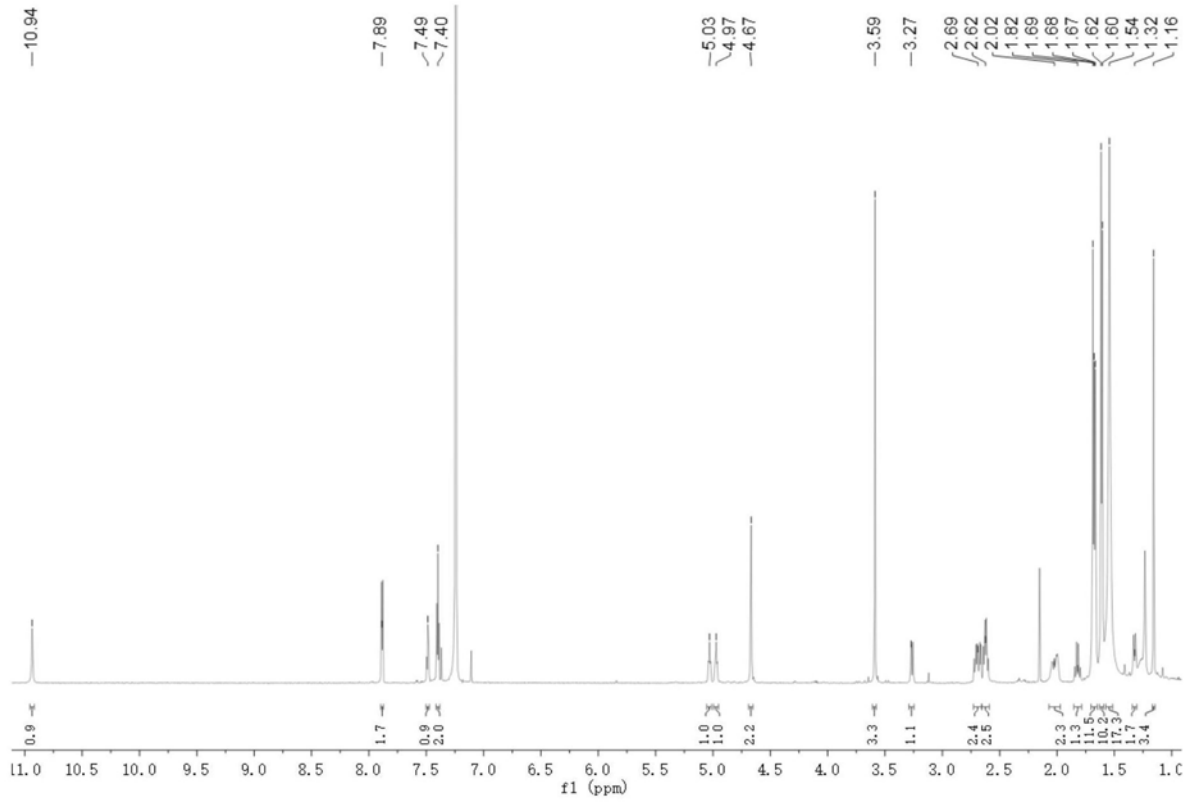


图4

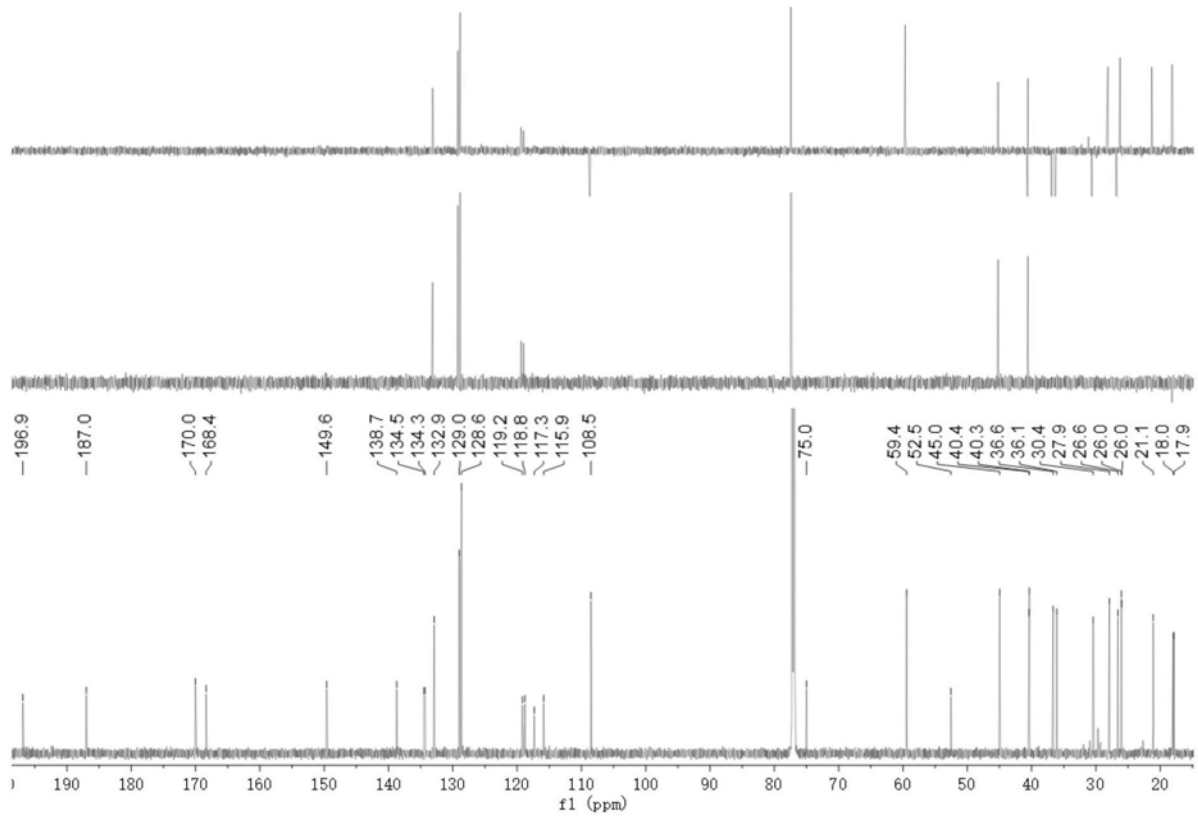


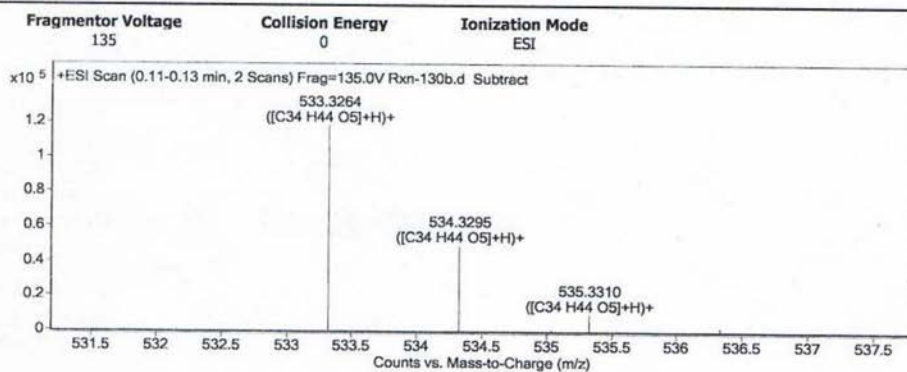
图5

Qualitative Analysis Report

Data Filename	Rxn-130b.d	Sample Name	Rxn-130b
Sample Type	Sample	Position	P1-C2
Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Acq Method	s.m	Acquired Time	8/28/2019 4:35:58 PM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Default.m
Comment			

Sample Group	Info.
Acquisition SW	6200 series TOF/6500 series
Version	Q-TOF B.05.01 (B5125.2)

User Spectra



Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
533.3264	1	117956.19	C34 H44 O5	(M+H)+
534.3295	1	48762.41	C34 H44 O5	(M+H)+
535.331	1	9282.07	C34 H44 O5	(M+H)+
555.3081	1	69313.66		
556.3115	1	26032.13		
571.2814	1	18457.44		
572.2847	1	6649.69		
606.4142	1	6447.18		
1087.6253	1	21147.49		
1088.6283	1	14980.94		

Formula Calculator Element Limits

Element	Min	Max
C	0	60
H	0	120
O	0	30

Formula Calculator Results

Formula	CalculatedMass	CalculatedMz	Mz	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	DBE
C34 H44 O5	532.3189	533.3262	533.3264	-0.20	-0.38	13.0000

图6

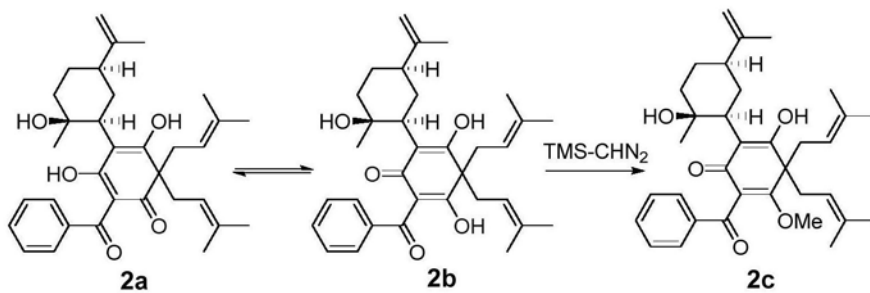


图7

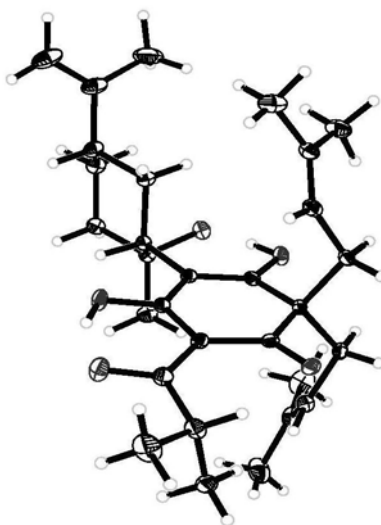


图8

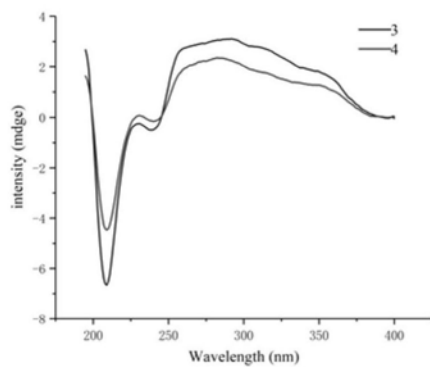


图9

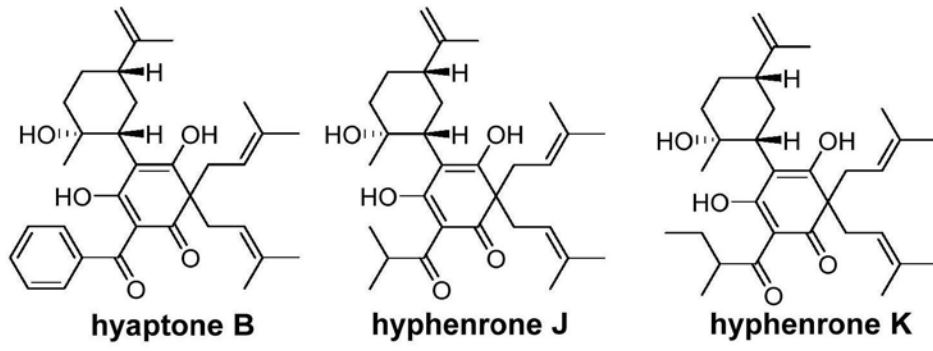


图10