

一种从红曲中分离的化合物、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于医药化工领域，涉及一种从红曲中分离的化合物、其制备方法及其用途。本发明还涉及含有该化合物的药物组合物。

背景技术

红曲 (*Monascus*-fermented rice) 是以大米为原料，经红曲霉 (*Monascus*) 发酵制成的一种紫红色米曲。红曲古代称丹曲，是将红曲霉为主的曲母或酒曲接种于米饭上发酵而成，其色赤红，故又名赤曲、红米、红大米、红糟，又因主产于福建等地，故又名福曲、福米等。

我国利用红曲菌的历史悠久，从汉代起就用它制曲。红曲是一味食疗兼备的传统中药。早在古代它已被广泛应用于食品着色、酿酒、发酵、中医中药方面。《饮膳正要》有红曲“味甘、平、无毒”“健脾、益气、温中”；《本草纲目》有“甘、温、无毒”，“治女人血痛及产后恶血不净，糯米酒饮之良”；《本草衍义补遗》有“活血、消食、健脾暖胃、治赤白下痢、跌打损伤”等记载。

上世纪 70 年代，日本 Endo 教授首次从红色红曲霉 (*Monascus ruber*) 中分离出生理活性物质莫纳克林 K (monacolin K) 以来，众多国内外学者在红曲霉代谢产物中不断发现生理活性物质，包括 monacolin 类化合物、红曲色素、降压成分 GABA 及抗氧化成分 dimerumic acid 及最近分离的一些萜类化合物等等。随着现代生物化学与药理学的发展，红曲的降血脂、降压、降糖、抗肥胖、抗癌、防治老年痴呆和骨质疏松等功效不断被挖掘。从而使传统的红曲增添了新的内涵。

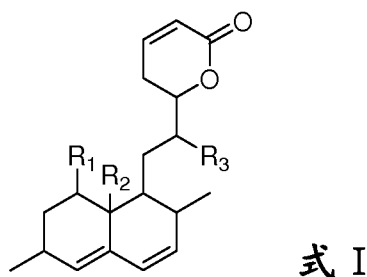
血脂康胶囊是红曲的醇提取物，它富含一系列天然他汀类化合物，monacolin K, dehydromonacolin K, monacolin L,

dihydromonacolin K 及其他 monacolin 类似物。此外, 血脂康胶囊中还含有色素类化合物、异黄酮类化合物、甾醇类化合物、20 种氨基酸、不饱和脂肪酸、以及多种微量元素。异黄酮类化合物主要包括染料木素、大豆苷元、和黄豆黄素等, 其含量约为 0.045%; 甾醇类化合物含量约为 0.3%, 主要包括麦角甾醇、豆甾醇、和谷甾醇等。

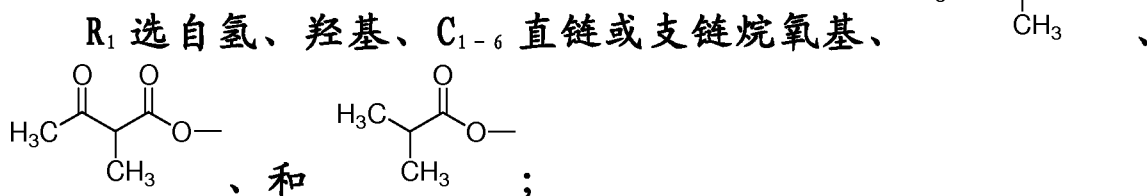
发明内容

本发明人经过大量的试验和创造性的劳动, 从红曲或其醇提取物 (例如血脂康胶囊内容物干粉) 中得到了一种新的化合物, 并且惊奇地发现, 这种化合物具有有效的 HMG-CoA 还原酶抑制活性。由此提供了下述发明:

本发明的一个方面涉及式 I 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐,



其中,



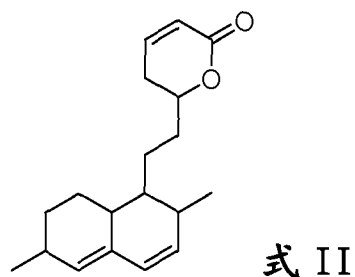
R_2 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为一个或多个选自氢、羟基、和 C_{1-6} 直链或支链烷氧基相同或不同的基团。

具体地, 所述 C_{1-6} 直链或支链烷氧基为甲氧基、乙氧基、 C_3 直链或支链烷氧基、 C_4 直链或支链烷氧基、 C_5 直链或支链烷氧基、或者 C_6 直链或支链烷氧基。在本发明的一个实施方案中, 所述 C_{1-6} 直链或支链烷氧基为 C_{1-3} 直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。

具体地, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、 C_4 直链或支链烷基、 C_5 直链或支链烷基、或者 C_6 直链或支链烷基。在本发明的一个实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-3} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、或异丙基。

在本发明的一个实施方案中, R_1 为 2 个氢, R_2 为氢, R_3 为 2 个氢, 即该化合物如下面的式 II 所示:



本发明还涉及上述的式 I 或式 II 化合物的水合物或溶剂化物。

本发明的另一方面涉及一种药物组合物, 其含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或辅料。

在本发明的一个实施方案中, 所述的药物组合物, 其为片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、栓剂、散剂、膏剂、滴剂、气雾剂、粉雾剂、溶液剂、混悬剂、口含片、冻干粉针剂、或乳剂。可以是普通制剂、缓释制剂、控释制剂及各种微粒给药系统。

运用本领域技术人员熟悉的药物载体可以制备成含有效剂量的本发明化合物的药物组合物。例如, 口服制剂(如片剂、胶囊剂、溶液或混悬液); 可注射的制剂(如可注射的溶液或混悬液, 或者是可注射的干燥粉末, 在注射前加入注射水可立即使用)。所述的药物组合物中载体包括: 口服制剂使用的粘合剂(如淀粉, 通常是

玉米、小麦或米淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮), 稀释剂(如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素, 和/或甘油), 润滑剂(如二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐, 通常是硬脂酸镁或硬脂酸钙, 和/或聚乙二醇), 以及如果需要, 还含有崩解剂, 如淀粉、琼脂、海藻酸或其盐, 通常是藻酸钠, 和/或泡腾混合物, 助溶剂、稳定剂、悬浮剂、无色素、矫味剂等, 可注射的制剂使用的防腐剂、加溶剂、稳定剂等; 局部制剂用的基质、稀释剂、润滑剂、防腐剂等。药物制剂可以经口服或胃肠外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药, 如果某些药物在胃部条件下是不稳定的, 可以将其配制成肠衣片剂。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物的制备方法, 包括如下步骤:

1) 将红曲或其醇提取物加入 1 - 10 倍体积的有机溶剂, 超声提取至少一次, 每次 10 - 60 分钟, 合并提取液, 减压浓缩, 得到浓缩液;

2) 将浓缩液上硅胶柱分离, 用选自石油醚、乙酸乙酯、和甲醇中的一种或多种进行梯度洗脱; 和

3) 将步骤 2) 洗脱得到的含有式 I 或式 II 化合物的部分进行硅胶柱层析、sephadex LH-20 柱层析、和高效液相纯化, 得到该化合物。

可选地, 所述醇提取物可以如下方法制得: 用 2 - 6 倍体积的 50% - 100% 乙醇或 50% - 100% 甲醇作为溶剂超声提取一次或多次, 每次 20 - 40 分钟, 合并提取液, 除去溶剂, 得到醇提取物。

不拘于理论的限制, 由于血脂康本身是红曲的醇提取物, 因此可以直接用红曲为原料, 提取步骤与血脂康胶囊内容物干粉基本相同, 但红曲中的该化合物的含量相对低。所述红曲的具体菌株并不特别限定, 包括任一属于红曲的菌种或菌株。血脂康胶囊(例

如北大维信生产) 可以通过医院或药店购买得到。

本领域技术人员能够确定含有式 I 或式 II 化合物的部分(低极性部分), 例如初始(洗脱)溶剂为体积比为 75: 25 石油醚: 乙酸乙酯时, 含有式 I 或式 II 化合物的部分为第二柱体积。如果初始溶剂 50: 50 石油醚: 乙酸乙酯或者极性更高时, 所述含有式 I 或式 II 化合物的部分为第一柱体积。

根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 1) 中, 所述有机溶剂选自正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、甲醇、50% - 95% (v/v) 的甲醇水溶液、乙醇、以及 50% - 95% (v/v) 的乙醇水溶液中的一种或多种。具体地, 所述甲醇水溶液为 70% (v/v) 的甲醇水溶液。具体地, 所述乙醇水溶液为 70% (v/v) 的乙醇水溶液。

根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 1) 中, 加入 2 - 6 倍体积的有机溶剂, 例如, 加入 2、3、4、5、或者 6 倍体积的有机溶剂。

根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 1) 中, 超声提取为 3 - 5 次, 每次 20 - 40 分钟; 具体地, 超声提取 3 次、4 次、或者 5 次, 每次 20 - 40 分钟。

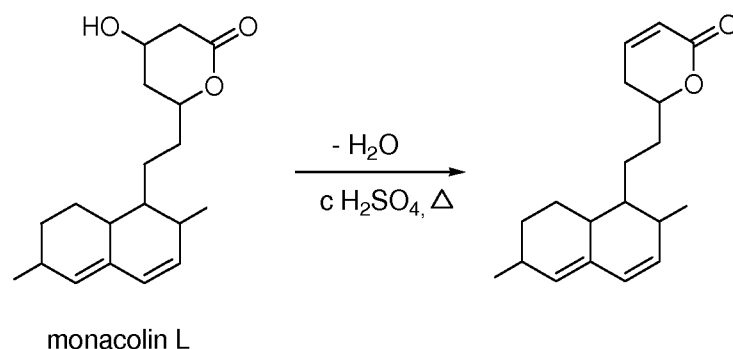
根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 1) 中, 所述红曲或其醇提取物为血脂康胶囊内容物干粉。

根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 2) 中, 依次使用体积比为 75: 25、50: 50、和 0: 100 的石油醚和乙酸乙酯, 和或依次使用体积比为 100: 0、95: 5、70: 30、和 50: 50 的乙酸乙酯和甲醇, 进行梯度洗脱。所用硅胶柱的目数并不特别限定, 在本发明的一个实施方案中, 使用 200 - 300 目的硅胶柱。

根据本发明的任一项所述的制备方法, 其中, 步骤 3) 中, 所述硅胶柱层析用石油醚-二氯甲烷-甲醇(10: 10: 1) 洗脱; 可选地, 经 TLC 检测合并相同的部分。然后(例如将其中的第二部

分)以二氯甲烷-甲醇(1:1)为流动相,用 sephadex LH-20 凝胶柱分离。根据 TLC 检测结果,收集含该化合物的流分,浓缩后用半制备高效液相色谱纯化,以乙腈-水溶液(79:21)为流动相,C18 半制备色谱柱(10×250 mm, 5 μm)为固定相,收集 16.08 min 的色谱峰部分,多次累加后浓缩,得本发明的化合物。

本发明的式 II 化合物可以由 monacolin L 脱水制备:



其中, monacolin L 可以商购获得,也可以采用下面的方法制备:

- a. 取红曲或其醇提取物(例如血脂康胶囊内容物干粉),依次以 2-6 倍体积的正己烷溶剂超声提取 3 次,每次 20-40 分钟,合并提取液,减压浓缩,得到浓缩液;
- b. 取步骤 a. 中得到的浓缩液,上硅胶柱色谱分离,用石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱,收集 25: 75 石油醚-乙酸乙酯部分;和
- c. 将 25: 75 石油醚-乙酸乙酯部分进行 sephadex LH-20 柱层析及 C-18 反相硅胶柱层析并收集含有 monacolin L 的部分,最终用高效液相色谱纯化,得到 monacolin L。

本发明的还一方面涉及红曲有机溶剂提取物或柱层析组分,其特征在于,所述提取物或柱层析组分含有本发明的式 I 或式 II 化合物或其药学上可接受的盐;具体地,有机溶剂为正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、甲醇、50%-95%(v/v)的甲醇水溶

液、乙醇、以及 50% - 95% (v/v) 的乙醇水溶液；具体地，所述柱层析为硅胶柱层析和/或 sephadex LH-20 柱层析。本发明的红曲有机溶剂提取物可以参照上述本发明的化合物的任一项制备方法的步骤制得；例如上述步骤 1) 制得的浓缩液也属于本发明的有机溶剂提取物。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备 HMG-CoA 还原酶抑制剂中的用途。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备治疗或预防血脂异常、高血脂症、高胆固醇血症、或动脉粥样硬化，调节或降低胆固醇，或者辅助治疗高脂血症及动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的药物中用途。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备调节血脂或者降血脂的药物中的用途。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备调节胆固醇或者降低胆固醇的药物中的用途。

本发明的还一方面涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备除湿祛痰、活血化瘀、或者健脾消食的药物中的用途。

本发明的还一方面涉及一种治疗或预防哺乳动物的血脂异常、高血脂症、高胆固醇血症、或动脉粥样硬化，或者辅助治疗高脂血症及动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的方法，包括给予有效量的本发明的化合物或者药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

本发明的还一方面一种涉及以哺乳动物为对象的哺乳动物的调节血脂或者降血脂的方法，包括给予有效量的本发明的化合物或者药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

本发明的还一方面涉及一种以哺乳动物为对象的调节胆固醇或者降低胆固醇的方法，包括给予有效量的本发明的化合物或者药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

本发明的还一方面涉及一种以哺乳动物为对象的除湿祛痰、活血化瘀、或者健脾消食的方法，包括给予有效量的本发明的化合物或者药物组合物或者红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

当用于上述治疗和/或预防或其他治疗和/或预防时，治疗和/或预防有效量的一种本发明化合物可以以纯形式应用，或者以药学可接受的酯或前药形式(在存在这些形式的情况下)应用。或者，所述化合物可以以含有该目的化合物与一种或多种药物可接受赋形剂的药物组合物给药。词语“有效量”的本发明化合物指以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本发明化合物和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。例如，本领域的做法是，化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始，逐渐增加剂量，直到得到所需的效果。一般说来，本发明式 I 化合物用于哺乳动物特别是人的剂量可以介于 0.001 - 1000 mg/kg 体重/天，例如介于 0.01 - 100 mg/kg 体重/天，例如介于 0.01 - 10

mg/kg 体重/天。

本发明的再一方面涉及一种在体内或体外抑制 HMG-CoA 还原酶的方法，包括给予有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物或者本发明的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

在本发明中，所述甲醇水溶液或者乙醇水溶液的浓度为体积浓度（v/v）。

发明的有益效果

本发明的化合物具有有效的 HMG-CoA 还原酶抑制活性，可用于制备降血脂或者降低胆固醇的药物。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件者，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

实施例 1：本发明的化合物的制备

1) 取血脂康胶囊内容物干粉约 1-2 kg，以 2-6 倍体积的正己烷为溶剂超声提取 3 次，每次 20-40 分钟，合并提取液，减压浓缩，得到浓缩液；

2) 取步骤 1) 中得到的浓缩液 50 g，上硅胶柱色谱分离，用石油醚和乙酸乙酯及甲醇进行梯度洗脱。石油醚-乙酸乙酯的初始

体积比为 75: 25;

3) 将石油醚-乙酸乙酯 (75: 25) 洗脱部分分为 3 部分, 第一柱体积部分为 H-1, 第二柱体积部分为 H-2, 第三柱体积部分为 H-3;

4) 取 H-2 部分 5.2 g 进行硅胶柱层析、sephadex LH-20 柱层析、以及半制备高效液相纯化, 得化合物 10 mg。

其中, 步骤 4) 具体可以采用下面的方法:

取 H-2 部分 5.2 g 进行硅胶柱层析, 用石油醚-二氯甲烷-甲醇 (10: 10: 1) 洗脱, 经 TLC 检测合并相同的部分, 得到 6 个部分。其中第二部分 1.38g, 以二氯甲烷-甲醇 (1: 1) 为流动相, 用 sephadex LH-20 凝胶柱分离。根据 TLC 检测结果, 收集含该化合物的流分, 浓缩后用半制备高效液相色谱纯化, 以乙腈-水溶液 (79: 21) 为流动相, C18 半制备色谱柱 (10×250 mm, 5 μm) 为固定相, 收集 16.08 min 的色谱峰部分, 多次累加后浓缩, 得化合物 10 mg。

本领域人员可以理解, 由于血脂康本身是红曲的醇提物, 因此可以直接用红曲为原料, 提取步骤与血脂康胶囊内容物干粉基本相同, 只是红曲中的该化合物的含量相对血脂康胶囊内容物干粉要低一些。

实施例 2: 实施例 1 的化合物的结构式的确定和验证

1. 化合物的理化数据

无色油状物, 旋光度: $[\alpha]^{25}_D +36.63$ (c 0.636, CH_2Cl_2);

UV 光谱中有三个最大吸收峰, 分别为 $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 232.6 \text{ nm}$, 240.20 nm, 249.0 nm。

FT-IR 光谱显示, 有饱和碳上的氢 (2926 cm^{-1}) 和酯羰基 (1717 cm^{-1})。

2. 分子式的确定

HR-ESI-MS 给出的 m/z 287.1985 $[M+H]^+$ (calcd. 287.2006, err 2.1), 推断为该化合物的分子量为 286.19。在 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 显示, 共有 26 个氢信号和 19 个碳信号。从 DEPT 显示, 136.6 ppm 和 164.6 ppm 处有 2 个季碳, 而 164.6 ppm 处的季碳为一个酯羰基。在 ^{13}C -NMR 中, 78.3 ppm 处有一个与氧相连的碳信号。所以该分子中有 19 个碳原子, 26 个氢原子, 2 个氧原子, 分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 。具体数据如表 1 所示。

表 1: 实施例 1 制备的化合物的核磁共振数据

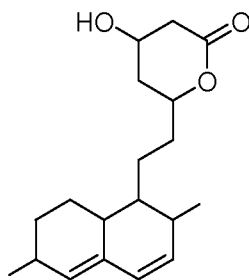
编号	^1H -NMR, (ppm)	^{13}C -NMR, (ppm)	DEPT	HMBC (^1H to ^{13}C),
1	1.34 (1H, m)	28.7	CH	C7'
2	2.07 (1H, m)	34.9	CH	C3
3	5.75 (1H, dd, $J = 6.0$, 9.5Hz)	133.0	CH	C4, C4a
4	5.94 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)	128.4	CH	C3, C4a
4a	—	136.6	C	—
5	5.46 (1H, br s)	130.5	CH	C4
6	2.34 (1H, m)	31.5	CH	C4a, C8a
7	1.44/1.73 (2H, m)	24.4	CH_2	C8a
8	1.20/1.80 (2H, m)	22.6	CH_2	C4a, C1
8a	1.44 (1H, m)	41.9	CH	—
1'	—	164.6	C	—
2'	6.06 (1H, d, $J =$ 10.0Hz)	121.5	CH	C1'
3'	6.93 (1H, dt, $J = 4.0$, 10.0 Hz)	145.0	CH	C5', C4', C1'
4'	2.38 (2H, m)	29.6	CH_2	C2', C3', C1'
5'	4.46 (1H, m)	78.3	CH	—
6'	1.54 (1H, m), 1.91 (1H, m)	32.4	CH_2	—
7'	1.61 (1H, m), 1.71 (1H, m)	29.3	CH_2	—
2-Me	1.01 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$)	21.2	CH_3	C1, C3

6-Me	0.92 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$)	13.9	CH_3	C6, C5
------	-----------------------------------	------	---------------	--------

注：“-”表示不存在相关信号。

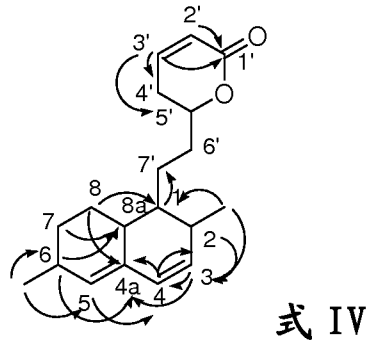
3. 结构式的确定

紫外光谱中 232.6 nm, 240.20 nm 及 249.0 nm 处的三个最大吸收峰表明该化合物为典型的他汀类化合物。分析该化合物的碳谱(C-NMR 及 DEPT), 有 19 个碳原子, 与他汀类化合物 monacolin L 极相似。比较两个化合物的分子量和分子式, 该化合物少一个水分子。进一步比较两个化合物的碳谱, 发现该化合物在烯碳区比 monacolin L 多两个信号 C2' 和 C3' (121.5 ppm 和 145.0 ppm), 而少一个与氧相连的碳。通过两个化合物氢谱的比较, 发现低场区多两个烯氢 H2' 和 H3' (6.06 ppm 和 6.93 ppm)。总之, 该化合物比 monacolin L 少一个水分子, 多一个双键。所以可以推断该化合物可能是 monacolin L (结构如式 III 所示) 的脱水产物。



monacolin L 式 III

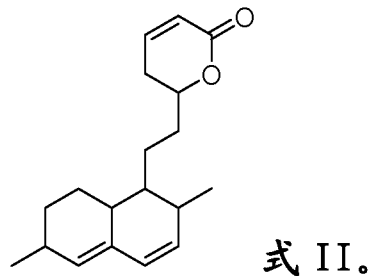
进一步分析该化合物的 HMBC 相关信号图 (如式 IV 所示), H2' 和 H3' 均与 C1' (164.6 ppm) 之间有相关信号, 另外 H3' 与 C4' (29.6 ppm) 和 C-5' (78.5 ppm) 之间有相关信号。这表明多出的两个烯碳 (C2'=C3) 位于羰基和 C4'-C5' 的中间, 也证实了该化合物是脱水 monacolin L 的上述分析。



综合上述分析可推测为：

6-(2-(2,6-二甲基-1,2,6,7,8,8a-六氢萘)乙基)-5,6-二氢吡喃二酮，即

(6-(2-(2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl)ethyl)-5,6-dihydropyran-2-one)。其结构式如下面的式 II 所示：



实施例 3: HMG-CoA 还原酶活性抑制试验

1. 实验材料

按照实施例 1 制备的式 II 化合物。

monacolin L (商购或者参照发明内容中的方法制备)。

洛伐他汀标准品 (购自 Sigma)。

大鼠肝脏微粒体 (HMG-CoA 还原酶) 商购，或者参照下述方法制备：取出雄性大鼠的肝脏，用 KESD 缓冲液冲洗之后，1,200g 离心 15 min，取上清液。再用 105,000g 离心 90min 两次之后，收集离心沉淀。离心沉淀里加入 8.3%甘油，用 37℃ 温浴加热 1h。大鼠肝脏微粒体粗体物用饱和硫酸铵纯化并收集 35-50%纯化部分即得。得到的大鼠肝脏微粒体存放在 -80℃ 冰箱中。

氯化钾、磷酸二氢钾、乙二胺四乙酸、二硫苏糖醇（均购自北京化学试剂公司）。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADPH）（购自 Merk）。

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）和 cremophore EL（购自 Sigma）。

2. 实验方法

将按照实施例 1 制备的化合物用 50% cremophore EL 的乙醇溶液溶解，浓度为 2 mg/mL；测定体系中总体积为 250 μ L，各成分的浓度为：氯化钾 200 mM，磷酸二氢钾 160 mM，乙二胺四乙酸 4 mM，二硫苏糖醇 10 mM，两个底物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 的浓度分别为 200 μ M 和 50 μ M，pH6.8，酶加 30 μ L，酶抑制剂加 5 μ L，空白对照组加 5 μ L（溶解样品溶剂），在 Versamax 酶标仪上 37℃ 条件下检测 OD₃₄₀ 的动态变化。通过检测 OD₃₄₀ 在 5 分钟内下降的快慢（以斜率值表示），来评价 HMG-CoA 还原酶活性的强弱，进而评价酶抑制剂活性的强弱。

3. 试验结果

试验结果如下面的表 2 所示。

表 2：酶抑制剂活性检测结果

样品名称	抑制剂浓度 (mg/mL)	抑制剂体积 (μ L)	终浓度 (μ g/mL)	斜率	抑制率 (%)
空白对照	—	—	—	9.971	—
洛伐他汀	1.72	5	34	6.022	39.6
monacolin L	1.5	5	30	7.279	27.0
按照实施例 1 制备的式 II 化合物	2.0	5	40	7.344	26.3

* 空白对照为溶剂。

洛伐他汀及 monacolin L 是阳性对照。

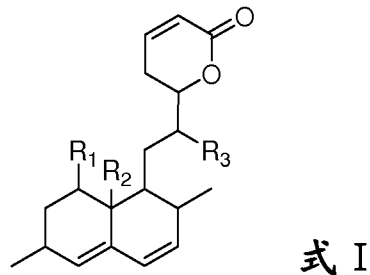
从表 2 可见，按照实施例 1 制备的式 II 化合物对 HMG-CoA

还原酶具有有效的抑制活性。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权利要求

1. 式 I 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐,



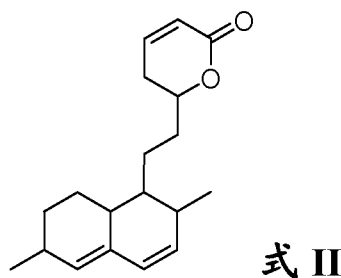
其中，

R_1 选自氢、羟基、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基、
CC(=O)C(C)C(=O)OC、和 CC(C)C(=O)OC ;
CC(O)C(C)C(=O)OC、

R_2 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R₃ 为一个或多个选自氢、羟基、和 C₁₋₆ 直链或支链烷氧基相同或不同的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其如下面的式 II 所示:



3. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。
4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其为片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、栓剂、散剂、膏剂、滴剂、气雾剂、粉雾剂、溶液剂、

混悬剂、口含片、冻干粉针剂、或乳剂。

5. 权利要求 1 或 2 所述的化合物的制备方法,包括如下步骤:

1) 将红曲或其醇提取物加入 1-10 倍体积的有机溶剂,超声提取至少一次,每次 10-60 分钟,合并提取液,减压浓缩,得到浓缩液;

2) 将浓缩液上硅胶柱分离,用选自石油醚、乙酸乙酯、和甲醇中的一种或多种进行梯度洗脱; 和

3) 将步骤 2) 洗脱得到的含有式 I 或式 II 化合物的部分进行硅胶柱层析、sephadex LH-20 柱层析、和高效液相纯化,得到该化合物。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其满足如下的 (1) - (8) 项中的任一项:

(1) 步骤 1) 中,所述有机溶剂选自正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、甲醇、50%-95% (v/v) 的甲醇水溶液、乙醇、以及 50%-95% (v/v) 的乙醇水溶液中的一种或多种;

(2) 步骤 1) 中,加入 2-6 倍体积的有机溶剂;

(3) 步骤 1) 中,超声提取为 3-5 次,每次 20-40 分钟;优选超声提取 3 次,每次 20-40 分钟;

(4) 步骤 1) 中,所述红曲醇提取物为血脂康胶囊内容物干粉; 和

(5) 步骤 2) 中,依次使用体积比为 75: 25、50: 50、和 0: 100 的石油醚和乙酸乙酯,和/依次使用体积比为 100: 0、95: 5、70: 30、和 50: 50 的乙酸乙酯和甲醇,进行梯度洗脱;

(6) 步骤 3) 中,所述硅胶柱层析用石油醚-二氯甲烷-甲醇 (10: 10: 1) 洗脱;

(7) 步骤 3) 中,sephadex LH-20 凝胶柱分离所用流动相为二氯甲烷-甲醇 (1: 1);

(8) 步骤 3) 中,所述半制备高效液相色谱纯化,以乙腈-

水溶液 (79: 21) 为流动相, C18 半制备色谱柱为固定相, 收集 16.08 min 的色谱峰部分并浓缩。

7. 红曲有机溶剂提取物或柱层析组分, 其特征在于, 所述提取物或柱层析组分含有权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐; 具体地, 有机溶剂为正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、甲醇、50% - 95% (v/v) 的甲醇水溶液、乙醇、以及 50% - 95% (v/v) 的乙醇水溶液; 具体地, 所述柱层析为硅胶柱层析和/或 sephadex LH-20 柱层析。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备 HMG-CoA 还原酶抑制剂中的用途。

9. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备治疗或预防血脂异常、高血脂症、高胆固醇血症、或动脉粥样硬化, 或者调节血脂或降低血脂, 或者调节或降低胆固醇的药物, 或者制备辅助治疗高脂血症及动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的药物中用途。

10. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分在制备除湿祛痰、活血化瘀、或者健脾消食的药物中的用途。

11. 一种治疗或预防哺乳动物的血脂异常、高血脂症、高胆固醇血症、或动脉粥样硬化, 或者辅助治疗高脂血症及动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的方法, 包括给予有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。

12. 一种以哺乳动物为对象的哺乳动物的调节血脂或者降血脂的方法，包括给予有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。
13. 一种以哺乳动物为对象的调节胆固醇或者降低胆固醇的方法，包括给予有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。
14. 一种以哺乳动物为对象的除湿祛痰、活血化瘀、或者健脾消食的方法，包括给予有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。
15. 一种在体内或体外抑制 HMG-CoA 还原酶的方法，包括给予有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 3 或 4 所述的药物组合物或者权利要求 7 所述的红曲有机溶剂提取物或柱层析组分的步骤。