



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103751177 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201310596263. 9

(22) 申请日 2013. 11. 22

(71) 申请人 淄博齐鼎立专利信息咨询有限公司

地址 255086 山东省淄博市高新区万杰路
87 号裕桥工业园 301 室

(72) 发明人 田丽华

(51) Int. Cl.

A61K 31/365 (2006. 01)

A61P 9/08 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

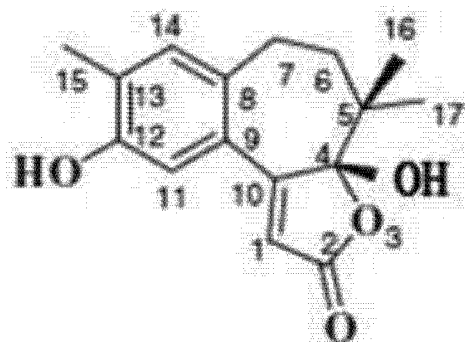
(54) 发明名称

Trigoxypin K 在扩血管药物中的应用

(57) 摘要

本发明提高 Trigoxypin K 在制备扩血管药物中的应用,所述的 Trigoxypin K 在制备降低血压、抗心绞痛等血管疾病药物中的应用。本发明涉及的 Trigoxypin K 在制备扩血管药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,其扩血管活性强,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于扩血管显然具有显著的进步。

1. Trigoxyphin K 在扩血管药物中的应用, 所述化合物 Trigoxyphin K 结构如式(I)所示:



式(I)。

Trigoxxyphin K 在扩血管药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物 Trigoxxyphin K 的新用途,尤其涉及 Trigoxxyphin K 在制备扩血管药物中的应用。

背景技术

[0002] 在我国,高血压是常见的心血管疾病,患病率高,而心、脑、肾、四肢等血管的并发症和 / 或合并症的死亡率和病残率又位列各类疾病之首,对人类健康危害极大。据 91 年全国普查结果显示,我国高血压患病率 13 年内增长了 275%。目前,高血压及其相关的血管并发症和 / 或合并症的治疗主要依赖西药,而在利用中药为主进行高血压治疗方面,尚未有突破性进展。

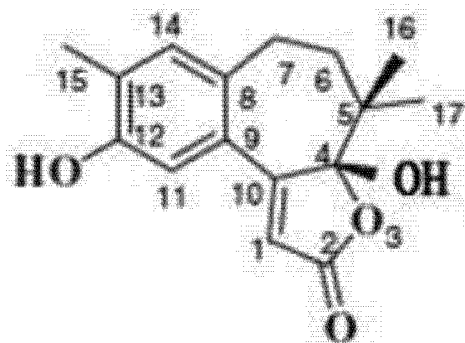
[0003] 本发明涉及的化合物 Trigoxxyphin K 是一个 2013 年发表(Biao Yang, et al., Five new degraded diterpenoids from Trigonostemon xyphophylloides. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 23(2013) 5748 - 5751.) 的新化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,未发现其活性作用(Biao Yang, et al., Five new degraded diterpenoids from Trigonostemon xyphophylloides. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 23(2013) 5748 - 5751.), 本发明涉及的 Trigoxxyphin K 在制备扩血管药物中的用途属于首次公开。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于根据现有 Trigoxxyphin K 研究中未发现其具有扩血管活性的报道的现状,提供了 Trigoxxyphin K 在制备扩血管药物中的应用。

[0005] 所述化合物 Trigoxxyphin K 结构如式(I)所示:

[0006]



[0007] 式(I)

[0008] 本发明涉及的 Trigoxxyphin K 在制备扩血管药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,其扩血管活性强,具备突出的实质性特点,同时用于扩血管显然具有显著的进步。

具体实施方式

[0009] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0010] 本发明所涉及化合物 Trigoxypsin K 的制备方法参见文献(Biao Yang, et al., Five new degraded diterpenoids from Trigonostemon xyphophylloides. Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 23(2013)5748-5751.), 按文献方法制备化合物 Trigoxypsin K。

[0011] 实施例 1: 本发明所涉及化合物 Trigoxypsin K 片剂的制备:

[0012] 取 5 克化合物 Trigoxypsin K, 加入糊精 195 克, 混匀, 常规压片制成 1000 片。

[0013] 实施例 2: 本发明所涉及化合物 Trigoxypsin K 胶囊剂的制备:

[0014] 取 20 克化合物 Trigoxypsin K, 加入淀粉 195 克, 混匀, 装胶囊制成 1000 粒。

[0015] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0016] 实验例 1 大鼠离体主动脉环的制备

[0017] 实验步骤: 清洁级雄性 SD 大鼠, 南京医科大学实验动物中心, 体重 240 ~ 260g。迅速游离 SD 大鼠胸主动脉, 置于 4℃ 含 95%O₂ 和 5%CO₂ 混合气体预饱和的 K-H 液中, 剔除周围结缔组织, 剪成 3 ~ 4mm 的血管环, 期间注意保护血管环内膜不受破坏。据实验需要, 采用棉签摩擦血管环内表面的方法, 将部分血管环制备成去除内皮的模型。而后将血管环悬挂于预置 10mL K-H 液的浴槽内, 一端固定, 一端通过张力换能器连接 Medlab 生物信号采集系统。在持续通 95%O₂ 和 5%CO₂ 混合气体的状态下, 调节其基础张力至 2.0g, 并在 37℃ 下稳定 60min, 期间每 15min 换液 1 次。用 KCl (60mmol/L) 重复刺激 3 次, 以诱发血管的最大收缩幅度。待血管环重新稳定后, 用去氧肾上腺素 (Phenylephrine, PE) (1μmol/L) 收缩血管环达峰值, 加入乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) (10μmol/L) 检验血管内皮完整性。若加入 ACh 后使 PE 预收缩的血管环舒张 80% 以上, 可认为内皮完整; 反之, 则认为内皮去除。以 PE (1μmol/L) 或 KCl (60mmol/L) 诱发最大收缩幅度之间的比率反映血管张力的变化。

[0018] 实验例 2 Trigoxypsin K 对离体主动脉环舒缩功能的作用

[0019] (1) 观察 Trigoxypsin K 对基础状态血管环张力的影响

[0020] 采用累积加药法, 每 10min 加入 Trigoxypsin K 1 次, 观察累积给予 Trigoxypsin K 0.01 ~ 0.3mg/L 对内皮完整和内皮去除血管环的作用; 对照组以 K-H 液代替 Trigoxypsin K 等容加入。

[0021] (2) Trigoxypsin K 对 PE 或 KCl 预收缩血管环张力的影响

[0022] 以 60mmol · L⁻¹ KCl 或 0.3μmol/L PE 预收缩内皮完整的血管环, 每 10min 1 次累积加入 Trigoxypsin K 0.01 ~ 0.3mg/L, 观察其对预收缩内皮完整和内皮去除血管环张力的作用; 对照组以 K-H 液代替 Trigoxypsin K 等容加入。

[0023] (3) 结果

[0024] 参见表 1、表 2, 累积给予 Trigoxypsin K 0.01 ~ 0.3mg/L 对内皮完整或去除的血管环的基础张力均无显著影响。表 3、表 4 所示, 各浓度 Trigoxypsin K 均能使 KCl 诱导收缩的内皮完整或去除的血管环舒张, 且浓度较高时出现显著舒张; 对 PE 预收缩的内皮完整和去除的血管环, (0.01 ~ 0.3mg/L) Trigoxypsin K 表现为浓度依赖性舒张作用, 参见表 5、表 6, 其中 *p < 0.05, **p < 0.01, 且对去除内皮的血管环的舒张作用较内皮完整时的作用弱一些 (参见表 5、表 6)。

[0025] 表 1Trigoxypin K 对内皮完整的基础状态主动脉环张力的影响
[0026]

浓度 (mg/L)	张力 (g)
Trigoxypin K 10^{-2}	2.075
Trigoxypin K $3*10^{-2}$	2.074
Trigoxypin K 10^{-1}	2.037
Trigoxypin K $3*10^{-1}$	2.054
对照组 10^{-2}	2.071
对照组 $3*10^{-2}$	2.097
对照组 10^{-1}	2.098
对照组 $3*10^{-1}$	2.067

[0027] 表 2Trigoxypin K 对内皮去除的基础状态主动脉环张力的影响
[0028]

浓度 (mg/L)	张力 (g)
Trigoxypin K 10^{-2}	1.933
Trigoxypin K $3*10^{-2}$	1.976
Trigoxypin K 10^{-1}	1.936
Trigoxypin K $3*10^{-1}$	1.985
对照组 10^{-2}	1.966
对照组 $3*10^{-2}$	1.932
对照组 10^{-1}	1.974
对照组 $3*10^{-1}$	1.944

[0029] 表 3Trigoxypin K 对氯化钾预收缩的内皮完整的主动脉环张力的影响
[0030]

浓度 (mg/L)	收缩幅度 (%)
Trigoxypin K 10^{-2}	94
Trigoxypin K 3×10^{-2}	84*
Trigoxypin K 10^{-1}	81**
Trigoxypin K 3×10^{-1}	76**
对照组 10^{-2}	96
对照组 3×10^{-2}	94
对照组 10^{-1}	93
对照组 3×10^{-1}	92

[0031] 与对照组比较, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

[0032] 表 4Trigoxypin K 对氯化钾预收缩的内皮去除的主动脉环张力的影响

[0033]

浓度 (mg/L)	收缩幅度 (%)
Trigoxypin K 10^{-2}	98
Trigoxypin K 3×10^{-2}	94
Trigoxypin K 10^{-1}	82*
Trigoxypin K 3×10^{-1}	71**
对照组 10^{-2}	100
对照组 3×10^{-2}	94
对照组 10^{-1}	93
对照组 3×10^{-1}	92

[0034] 与对照组比较, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

[0035] 表 5Trigoxypin K 对苯氧肾上腺素预收缩的内皮完整的主动脉环张力的影响与相应的对照组比较

[0036]

浓度 (mg/L)	收缩幅度 (%)
Trigoxypin K 10^{-2}	96
Trigoxypin K 3×10^{-2}	84**
Trigoxypin K 10^{-1}	71**
Trigoxypin K 3×10^{-1}	68**
对照组 10^{-2}	100
对照组 3×10^{-2}	94
对照组 10^{-1}	88
对照组 3×10^{-1}	74

[0037] 与对照组比较, *p<0.05, **p<0.01

[0038] 表6 Trigoxypin K 对苯氧肾上腺素预收缩的内皮去除的主动脉环张力的影响与相应的对照组比较

[0039]

浓度 (mg/L)	收缩幅度 (%)
Trigoxypin K 10^{-2}	96
Trigoxypin K 3×10^{-2}	84**
Trigoxypin K 10^{-1}	73**
Trigoxypin K 3×10^{-1}	66**
对照组 10^{-2}	100
对照组 3×10^{-2}	94
对照组 10^{-1}	88
对照组 3×10^{-1}	74

[0040] 与对照组比较, *p<0.05, **p<0.01

[0041] 结论: Trigoxypin K 能够扩血管, 能够在制备降低血压、抗心绞痛等血管疾病药物中的应用。