



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345920 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：101149915

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07J71/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/26 中國大陸

201110441993.2

2011/12/26 中國大陸

201110442009.4

2012/01/18 中國大陸

201210015475.9

(71)申請人：北京北大維信生物科技有限公司 (中國大陸) BEIJING PEKING UNIVERSITY WBL BIOTECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：段震文 (CN)；郭樹仁 (CN)；李雪梅 (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：9 共 49 頁

(54)名稱

一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途

(57)摘要

本發明屬於醫藥化工領域，係關於一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途。具體而言，本發明係關於式 I 所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R_1 係選自 -OH、=O、H 以及 C_1 - C_3 烷基； R_2 係選自 -OH、H 以及 C_1 - C_3 烷基； R_3 係選自 -OH、=O、H 以及 C_1 - C_3 烷基； R_4 係選自 -OH、H 以及 C_1 - C_3 烷基；且 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 中之任意 0 個、1 個、2 個、3 個或 4 個為 -OH。本發明化合物能夠有效地抑制 HMG-CoA 還原酶、腫瘤細胞以及脂肪酶，具有作為降低、抗腫瘤、或者減肥之藥物的潛力。

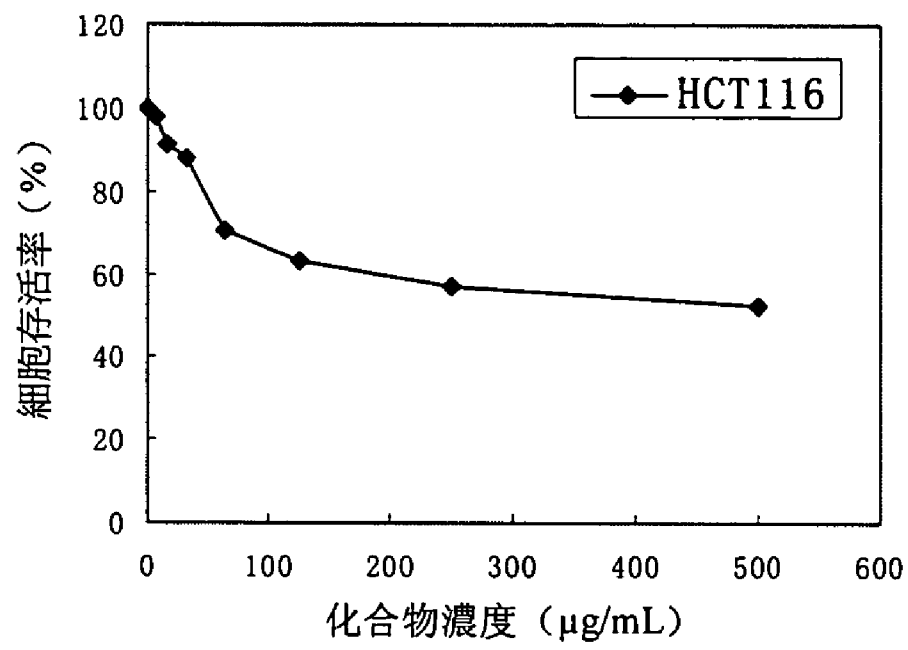


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345920 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：101149915

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07J71/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/26 中國大陸

201110441993.2

2011/12/26 中國大陸

201110442009.4

2012/01/18 中國大陸

201210015475.9

(71)申請人：北京北大維信生物科技有限公司 (中國大陸) BEIJING PEKING UNIVERSITY WBL BIOTECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：段震文 (CN)；郭樹仁 (CN)；李雪梅 (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：9 共 49 頁

(54)名稱

一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途

(57)摘要

本發明屬於醫藥化工領域，係關於一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途。具體而言，本發明係關於式 I 所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R_1 係選自 -OH、=O、H 以及 C_1-C_3 烷基； R_2 係選自 -OH、H 以及 C_1-C_3 烷基； R_3 係選自 -OH、=O、H 以及 C_1-C_3 烷基； R_4 係選自 -OH、H 以及 C_1-C_3 烷基；且 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 中之任意 0 個、1 個、2 個、3 個或 4 個為 -OH。本發明化合物能夠有效地抑制 HMG-CoA 還原酶、腫瘤細胞以及脂肪酶，具有作為降低、抗腫瘤、或者減肥之藥物的潛力。

發明摘要

※ 申請案號：101149915

※ 申請日：101.12.15

※IPC 分類：C07J 01/60 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途

【中文】

本發明屬於醫藥化工領域，係關於一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途。具體而言，本發明係關於式I所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中， R_1 係選自-OH、=O、H以及 C_1 - C_3 烷基； R_2 係選自-OH、H以及 C_1 - C_3 烷基； R_3 係選自-OH、=O、H以及 C_1 - C_3 烷基； R_4 係選自-OH、H以及 C_1 - C_3 烷基；且 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 中之任意0個、1個、2個、3個或4個為-OH。本發明化合物能夠有效地抑制HMG-CoA還原酶、腫瘤細胞以及脂肪酶，具有作為降低、抗腫瘤、或者減肥之藥物的潛力。

【英文】

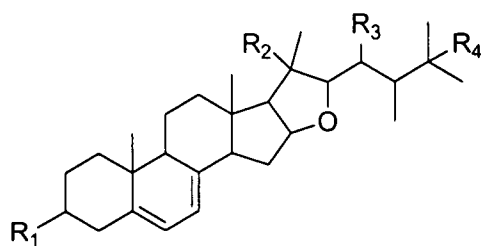
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途

【技術領域】

本發明屬於醫藥化工領域，係關於一種甾醇類衍生物、其製備方法及用途。

【先前技術】

紅麴 (*Monascus-fermented rice*) 係以大米為原料，經紅麴黴 (*Monascus*) 醱酵製成的一種紫紅色米麴。紅麴古代稱丹麴，係將紅麴黴為主之麴母或酒麴接種於米飯上醱酵而成，其色赤紅，故又名赤麴、紅米、紅大米、紅糟，又因主產於福建等地，故又名福麴、福米等。

我國利用紅麴菌的歷史悠久，自漢代起就用其製麴。紅麴為一味食療兼備之傳統中藥。早在古代其已被廣泛應用於食品著色、釀酒、醱酵、中醫中藥方面。《飲膳正要》有紅麴「味甘、平、無毒」、「健脾、益氣、溫中」；《本草綱目》有「甘、溫、無毒」、「治女人血痛及產後惡血不淨，搗酒飲之良」；《本草衍義補遺》有「活血、消食、健脾暖胃、治赤白下痢、跌打損傷」等記載。

上世紀70年代，日本Endo教授首次自紅色紅麴黴 (*Monascus ruber*) 中分離出生理活性物質莫納克林K (monacolin K) 以來，眾多國內外學者在紅麴黴代謝產物中不斷發現生理活性物質，包括莫納可林 (monacolin) 類化合物，紅麴色素，降壓成分GABA以及抗氧化成分dimerumic acid及最近分離的一些萜類化合物等等。隨著現代生物化學與藥理學之發展，紅麴之降血脂、降壓、降糖、抗肥胖、抗癌、防

治老年癡呆及骨質疏鬆等功效不斷被挖掘。從而為傳統的紅麴增添了新的內涵。

血脂康膠囊係北京北大維信生物科技有限公司自主研究之特製紅麴黴醱酵製成的高效、安全的國產現代調脂中藥。適應症為高脂血症及動脈粥樣硬化引起的心腦血管疾病之治療。其主要作用機制為藉由抑制3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA)還原酶之活性，可抑制內源性膽固醇之合成，降低血清總膽固醇(TC)、血甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)，升高高密度脂蛋白(HDL)含量。血脂康膠囊為紅麴之醇提取物，其富含洛伐他汀等一系列天然他汀類化合物。除了他汀類化合物以外，血脂康膠囊中亦含有色素類化合物、異黃酮類化合物、甾醇類化合物、20種胺基酸、不飽和脂肪酸及多種微量元素。故尚需要發現新的具有降脂或抑制HMG-CoA還原酶活性之化合物。

此外，血脂康中亦可能存在一些未知的抗癌成分。故尚需要發現新的具有抗癌作用之化合物。

肥胖症作為一種全身性內分泌代謝疾病，在世界範圍內成普遍趨勢。其不但影響體態及活動，而且與高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病、糖尿病等疾病密切相關。肥胖發生之原因為多方面的，如遺傳因素、環境因素、飲食習慣等，其中高脂飲食係導致肥胖之重要原因。近年來，藥物治療係治療肥胖症之有效手段之一，藉由減少脂肪吸收達到治療目的。胰及胃脂肪酶係腸道中脂肪消化吸收所必需的。食物中的脂肪被水解為單醯甘油及游離脂肪酸後，在腸道被吸收，接著在體內重新合成脂肪，造成脂肪堆積，最終可導致肥胖。應用脂肪酶抑制劑可有效抑制腸道中脂肪酶對脂肪之分解催化作用，達到減少脂肪吸收、控制及治療肥胖之目的(陳瑾等. 肥胖的藥物治療研究進展. 中華中醫藥學刊, 2007, 25(5):947-948; 吳靜等. 肥胖的藥物治療進展. 醫學綜述, 2006, 12(11):693-693。)

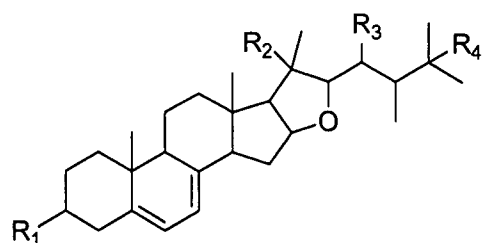
目前，美國FDA只批准了2種藥物可以長期用於肥胖症治療：西布曲明(sibutramin；中樞神經作用減肥藥)及奧利司他(orlistat；胃腸道脂肪酶抑制劑)。但該兩種藥均有明顯的不良反應：西布曲明之副作用主要有口渴、便秘、頭暈及失眠，奧利司他之不良反應主要為胃腸道症狀，常見的有腹瀉腹痛、油性斑點、胃腸脹氣等，其長期效果亦有待於進一步評價。

因此，目前亦尚需要發現新的具有抑制脂肪酶作用之藥物。

【發明內容】

本發明人經過深入的研究及創造性的勞動，得到了一種甾醇類衍生物，且本發明人驚奇地發現，本發明化合物能夠有效地抑制HMG-CoA還原酶，從而具有作為降低或調節血脂或者預防及/或治療血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、或動脈粥樣硬化之藥物的潛力。此外，本發明人亦驚奇地發現：1)本發明化合物能夠有效地抑制癌細胞(腫瘤細胞)之增殖，從而具有作為預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物的潛力；2)本發明化合物能夠有效地抑制脂肪酶之活性，從而具有作為預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物的潛力。由此提供了下述發明：

本發明之一個態樣係關於式I所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，



式I

其中，

R_1 係選自-OH、=O(羰基)、H以及 C_1 - C_3 烷基；

R_2 係選自-OH、H以及 C_1 - C_3 烷基；

R_3 係選自-OH、=O、H以及 C_1 - C_3 烷基；

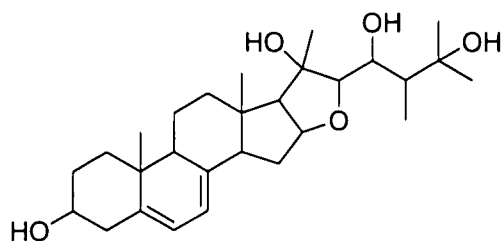
R_4 係選自-OH、H以及 C_1 - C_3 烷基；

且 R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 中之任意0個、1個、2個、3個或4個為-OH。

對於式I化合物之酯或醚，成酯或成醚之位點為 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 中任意的0個、1個、2個、3個或4個。

在本發明之一個實施例中， R_1 為-OH或=O(羰基)， R_2 、 R_3 及 R_4 均為H。

根據本發明之任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，其為下面的式II所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，



式II。

式II化合物之化學名為：16,22-環氧麥角甾-5,7-二烯-3,20,23,25-四醇(16,22-epoxy-ergosta-5,7-dien-3,20,23,25-tetraol)。

根據本發明之任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，其中，該酯係選自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯及磺酸酯；該醚為第三丁基二甲基矽醚；具體而言，該磺酸酯基為對甲苯磺酯或三氟

甲磺酸酯。

本發明亦係關於上述之式I或式II化合物之水合物或溶劑合物。

本發明之另一態樣係關於式I或式II化合物之製備方法，其包括下述步驟：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物，其為乾粉)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

視情況，該醇提物可以如下方法製得：用2-6倍體積的50%-100%乙醇或50%-100%甲醇作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到醇提物。

不拘於理論之限制，由於血脂康本身為紅麴之醇提物，因此可以直接用紅麴為原料，提取步驟與血脂康膠囊內容物乾粉基本相同，但紅麴中該化合物之含量相對較低。該等紅麴之具體菌株並不特別限定，包括任一屬於紅麴之菌種或菌株。血脂康膠囊(例如北大維信生產)可以自醫院或藥店購買得到。

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3)取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相管柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；

4)取步驟3)中的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，C18半製備管柱為固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分；及

5)將步驟4)之產物進行冷凍乾燥，得到式I或式II化合物。

根據本發明之任一項所述之製備方法，其滿足如下的(1)-(9)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑較佳為二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；

本發明人經由試驗發現，石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分均含有本發明之化合物。

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50、75:25、100:0；

(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水為50:50或75:25之溶析部分；

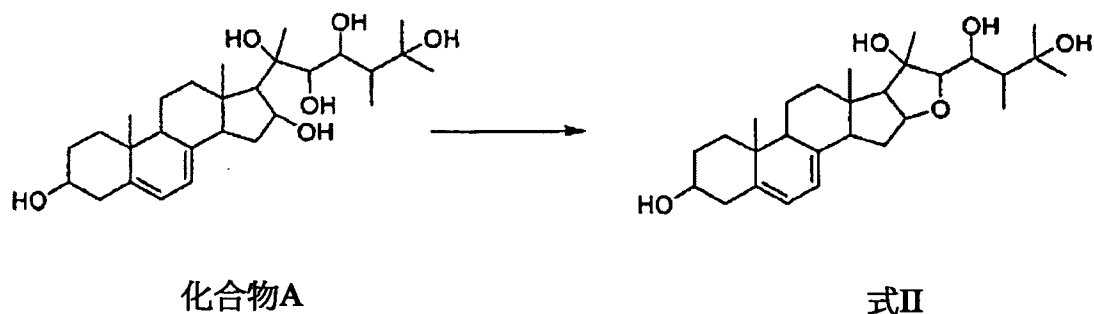
本發明人經由試驗發現，甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分均含有本發明之化合物。

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併；及

(9)步驟5)中，冷凍乾燥之條件是：冷阱溫度-40℃至-85℃，真空度0-100 Pa；較佳為冷阱溫度-50℃至-82.7℃，真空度2-13 Pa；更佳為冷阱溫度-82.7℃，真空度2 Pa，或冷阱溫度-50℃，真空度8.5 Pa。

本發明之再一態樣係關於式II化合物之製備方法，其包括下述步驟：

以六羥基麥角甾醇為基質，如(3,16,20,22,23,25-六羥基麥角甾醇，簡稱為化合物A)，在對甲苯磺酸一水合物或2,4,6-三異丙基磺醯氯存在下脫水生成式II化合物：



化合物A可參照中國專利公開CN101469014A（申請號為200710304346.0）之製備方法製得。

在本發明之一個實施例中，化合物A與對甲苯磺酸一水合物之莫耳比為5:1-2:1；具體而言，化合物A與對甲苯磺酸一水合物在甲苯溶液中，經過回流反應5-10小時製得式II化合物。

在本發明之一個實施例中，化合物A與2,4,6-三異丙基磺醯氯之莫耳比為5:1-2:1；具體而言，化合物A與2,4,6-三異丙基磺醯氯在吡啶溶液中，於30℃-70℃之溫度下反應10-30小時製得式II化合物。

式II化合物在一定條件下，可生成不同的衍生物，例如酯類衍生物，包括但不限於：乙酸酯、磺酸酯。

該等酯類衍生物可以藉由使式II化合物與常用酸酐、醯氯、磺醯氯、磺酸反應製得。與酸酐反應之催化劑可選自吡啶、濃硫酸、 NaHCO_3 等。例如：

式II化合物之四乙酸酯（相當於式I所示之化合物中， $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ）之製備方法為：將式II化合物在催化量之濃硫酸下，以乙酸酐作為反應試劑及溶劑，於40℃-80℃下反應1-3小時後製得。

式II化合物之四對甲苯磺酯（相當於式I所示之化合物中， $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{OTs}$ ）之製備方法為：將莫耳比為1:4-1:8的式II化合物與對甲苯磺醯氯，以三乙胺為除酸劑，在二氯甲烷中於20℃-40℃下

反應製得。

式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)(相當於式I所示之化合物中， $R_1=R_2=R_3=R_4=CF_3SO_3-$)之製備方法為：將莫耳比為1:4-1:6的式II化合物與三氟甲磺酸酐，在二氯甲烷中與吡啶在20°C-30°C下反應1-5小時製得。

式II化合物在一定條件下，亦可生成矽醚類衍生物，例如式II化合物之第三丁基二甲基矽醚。例如：

式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)(相當於式I所示之化合物中， $R_1=R_2=R_3=R_4=TBDMsO-$)之製備方法為：將莫耳比為1:4的式II化合物與氫化鈉在四氫呋喃中反應後，與第三丁基二甲基氯矽烷在20°C-40°C下反應1-3小時製得。

本發明之再一態樣係關於一種提取物，其含有本發明之式II化合物。

根據本發明任一項所述之提取物，其為血脂康膠囊內容物乾粉之提取物或者紅麴之提取物。

根據本發明任一項所述之提取物，其中式II化合物之含量為0.0001-5% (w/w)、0.001-2% (w/w)或0.001-1% (w/w)。式II化合物之含量亦可藉由將本發明之提取物經適當濃縮進行調整。該濃縮可以藉由熟習此項技術者知悉之方法進行。

根據本發明任一項所述之提取物，其為如下(1)至(3)中之任一項：

(1)上述之步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；較佳為石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；進一步較佳為石油醚-乙酸乙酯為25:75之溶析部分。

(2)上述之步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；較佳為甲醇-水為75:25之溶析部分；及

(3)上述之步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分。

本發明之再一態樣係關於一種組合物，其包含式I或式II之化合物、及/或本發明中任一項所述之提取物；視情況，亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。具體而言，該組合物為藥物組合物。

通常本發明藥物組合物含有0.1-90重量%式I或式II化合物及/或其可藥用鹽。藥物組合物可根據此項技術中已知之方法製備。用於此目的時，若需要，可將式I或式II化合物及/或其可藥用鹽與一或多種固體或液體藥物賦形劑及/或輔劑結合，製成可供人用之適當施用形式或劑量形式。

本發明之式I或式II化合物或其可藥用鹽或含有其之藥物組合物可以單位劑量形式給藥，給藥途徑可為經腸或非經腸，如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔黏膜、皮膚、腹膜或直腸等。給藥劑型例如錠劑、膠囊、滴丸、氣霧劑、丸劑、粉劑、溶液劑、混懸劑、乳劑、顆粒劑、脂質體、經皮劑、口含片、栓劑、凍乾粉針劑等。可為普通製劑、緩釋製劑、控釋製劑及各種微粒給藥系統。為了將單位給藥劑型製成錠劑，可以廣泛使用此項技術中公知之各種載劑。關於載劑之例子為，例如稀釋劑與吸收劑，如澱粉、糊精、硫酸鈣、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、碳酸鈣、白陶土、微晶纖維素、矽酸鋁等；濕潤劑與黏合劑，如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、澱粉漿、糊精、糖漿、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯膠漿、明膠漿、羧甲基纖維素鈉、紫膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啶酮等；崩解劑，例如乾燥澱粉、海藻酸鹽、瓊脂粉、褐藻澱粉、碳酸氫鈉與枸橼酸、碳酸鈣、聚氧乙烯、山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸鈉、甲基纖維素、乙基纖維素等；崩解抑制劑，例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氫化油等；吸收促進劑，例如四級銨鹽、十二烷基硫酸鈉等；潤滑劑，例如滑石粉、二氧化矽、玉米澱粉、硬脂酸鹽、硼

酸、液體石蠟、聚乙二醇等。還可以將錠劑進一步製成包衣錠劑，例如糖包衣錠劑、薄膜包衣錠劑、腸溶包衣錠劑，或雙層錠劑及多層錠劑。爲了將給藥單元製成丸劑，可以廣泛使用此項技術中公知之各種載劑。關於載劑之例子爲，例如稀釋劑與吸收劑，如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、氫化植物油、聚乙烯吡咯啉酮、Gelucire、高嶺土、滑石粉等；黏合劑如阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或麵糊等；崩解劑，如瓊脂粉、乾燥澱粉、海藻酸鹽、十二烷基磺酸鈉、甲基纖維素、乙基纖維素等。爲了將給藥單元製成栓劑，可以廣泛使用此項技術中公知之各種載劑。關於載劑之例子爲，例如聚乙二醇、卵磷脂、可可脂、高級醇、高級醇之酯、明膠、半合成甘油酯等。爲了將給藥單元製成膠囊，將有效成分式I或式II化合物或其可藥用鹽與上述各種載劑混合，並將由此得到的混合物置於硬明膠膠囊或軟膠囊中。也可將有效成分式I或式II化合物或其可藥用鹽製成微囊劑，混懸於水性介質中形成混懸劑，亦可裝入硬膠囊中或製成注射劑應用。爲了將給藥單元製成注射用製劑，如溶液劑、乳劑、凍乾粉針劑及混懸劑，可以使用此項技術中常用之所有稀釋劑，例如，水、乙醇、聚乙二醇、1,3-丙二醇、乙氧基化之異硬脂醇、多氧化之異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外，爲了製備等滲注射液，可以向注射用製劑中添加適量氯化鈉、葡萄糖或甘油，此外，亦可添加常規的助溶劑、緩衝劑、pH調節劑等。

此外，如需要，亦可向藥物製劑中添加著色劑、防腐劑、香料、矯味劑、甜味劑或其他材料。

本發明式I或式II化合物或其可藥用鹽之給藥劑量取決於許多因素，例如所要預防或治療疾病之性質及嚴重程度；患者或動物之性別、年齡、體重及個體反應；所用的具體化合物；給藥途徑及給藥次數等。上述劑量可以單一劑量形式或分成幾個，例如二、三或四個劑

量形式給藥。

本文所用之術語「組合物」意指包括包含指定量之各指定成分的產品，以及直接或間接由指定量之各指定成分的組合產生之任何產品。

可改變本發明藥物組合物中各活性成分之實際劑量，以便所得的活性化合物之量能有效針對具體患者、組合物及給藥方式得到所需之治療反應。劑量須根據具體化合物之活性、給藥途徑、所治療病況之嚴重程度以及待治療患者之病況及既往病史來選定。然而，此項技術中之做法是，化合物之劑量自低於為得到所需治療效果而要求的含量開始，逐漸增加劑量，直至得到所需的效果。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備降低或調節血脂或者預防及/或治療血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、或動脈粥樣硬化之藥物。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備HMG-CoA還原酶抑制劑。

本發明之再一態樣係關於一種在活體內或活體外抑制HMG-CoA還原酶之方法，其包括使用有效量之本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟。

實驗例1之實驗結果證明，本發明化合物具有抑制HMG-CoA還原酶之活性，且該活性具有劑量依賴性。

本發明之再一態樣係關於一種降低或調節血脂或者預防及/或治療及/或輔助治療血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、或動脈粥樣硬化之方法，其包括給與有效量之本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物；具體而言，該等癌症為結腸癌、肝癌、淋巴瘤、或黑色素瘤。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備抑制腫瘤細胞之藥物或者試劑；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴瘤細胞或黑色素瘤細胞。

本發明之再一態樣係關於一種抑制腫瘤細胞之方法，其包括使用有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴瘤細胞或黑色素瘤細胞。具體而言，該抑制腫瘤細胞之方法為在活體內或活體外抑制腫瘤細胞之方法。

實驗例2之實驗結果證明，本發明化合物能夠有效地抑制腫瘤細胞。

本發明之再一態樣係關於預防及/或治療及/或輔助治療癌症之方法，其包括使用有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟；具體而言，該等癌症為結腸癌、肝癌、淋巴瘤或黑色素瘤。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物或者減肥藥物；具體而言，該等肥胖症相關疾病為高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病或糖尿病。

本發明之再一態樣係關於本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的用途，其係用於製備抑制脂肪酶之藥物或者試劑。

本發明之再一態樣係關於一種抑制脂肪酶之方法，其包括使用有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟。具體而言，該抑制脂肪酶之方法為在活體內或活體外抑制脂肪酶之方法。

實驗例3之實驗結果證明，本發明化合物能夠有效地抑制脂肪酶。

本發明之再一態樣係關於一種預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之方法或者一種減肥之方法，其包括給與有效量之本發明化合物或本發明任一項所述之提取物或者本發明組合物的步驟；具體而言，該等肥胖症相關疾病為高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病、或糖尿病。

當用於上述治療及/或預防及/或輔助治療時，治療及/或預防及/或輔助治療之有效量之一種本發明化合物可以純形式應用，或者以醫藥學可接受之酯或前藥形式(在存在該等形式之情況下)應用。或者，該化合物可以含有該目的化合物與一或多種醫藥可接受賦形劑之藥物組合物給藥。但應認識到，本發明化合物及組合物之總日用量須由主診醫師在可靠之醫學判斷範圍內作出決定。對於任何具體的患者，具體的治療有效劑量須根據多種因素而定，該等因素包括所治療之病症及該病症之嚴重程度；所採用的具體化合物之活性；所採用的具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用的具體化合物之給藥時間、給藥途徑及排泄速率；治療持續時間；與所採用的具體化合物組合使用或同時使用之藥物；及醫療領域公知之類似因素。舉例而言，此項技術中之做法為，化合物之劑量自低於為得到所需治療效果而要求的含量開始，逐漸增加劑量，直至得到所需的效果。一般說來，本發明式I化合物用於哺乳動物、特別是人的劑量可以介於0.001-1000毫克/千克體重/天，例如介於0.01-100毫克/千克體

重/天，例如介於0.01-10毫克/千克體重/天。

根據本發明之化合物可以有效地預防及/或治療本發明所述之各種疾病或病症。

本發明中，術語「C₁-C₃烷基」包括甲基、乙基、丙基及異丙基。

術語「肥胖症」包括但不限於單純性肥胖(無明顯內分泌、代謝之病因可尋，與遺傳、飲食習慣等有關)、繼發性肥胖(常為某些疾病如腎上腺皮質功能亢進之一種，可因疾病之治癒而消除)。該肥胖症可為哺乳動物之肥胖症，該等哺乳動物包括人或豬。

術語「肥胖症相關疾病」包括但不限於高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病、或糖尿病等等。

術語「脂肪酶」(lipase，酶分類號EC3.1.1.3)包括但不限於哺乳動物之脂肪酶，例如人的脂肪酶或豬的脂肪酶，人的脂肪酶可為人胰脂肪酶，豬的脂肪酶可為豬胰脂肪酶(porcine pancreatic lipase)。

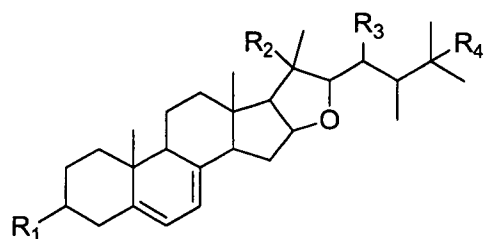
術語「有效量」係指可在個體中實現治療、預防、減輕及/或緩解本發明所述疾病或病症之劑量。

本發明中，對於某種成分之含量的百分比，若沒有特別說明，均指重量百分比(w/w)。

本發明亦涉及如下態樣1-22：

1. 如下(1)-(4)中之任一項的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物；具體而言，該等癌症為結腸癌、肝癌、淋巴瘤、或黑色素瘤，

(1)式I所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式I

其中，

R₁係選自-OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

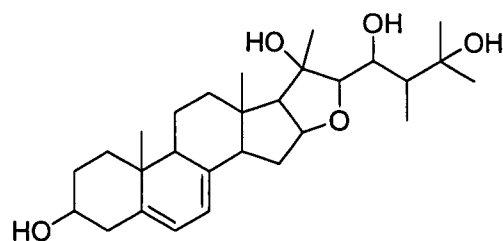
R₂係選自-OH、H以及C₁-C₃烷基；

R₃係選自-OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

R₄係選自-OH、H以及C₁-C₃烷基；

並且R₁、R₂、R₃及R₄中之任意2個、3個或4個同時為-OH；

(2)式II所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式II；

(3)提取物，其含有式II化合物；及

(4)組合物，其含有上述(1)-(3)中之任一項。

2. 第1態樣中所述之(1)-(4)中之任一項的用途，其係用於製備在活體內或活體外抑制腫瘤細胞之藥物或者試劑；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴癌細胞或黑色素瘤細胞。

3. 根據第1或2態樣所述之用途，其中，該第(3)項中之提取物為紅麴提取物及/或紅麴醇提物(例如血脂康膠囊內容物)之提取物。

4. 根據第3態樣所述之用途，其中，該第(3)項中之提取物，其為如下步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；或如下步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；或如下步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物乾粉)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3)取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；及

4)取步驟3)中的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，C18半製備管柱為固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分。

5. 根據第4態樣所述之用途，其特徵在於(1)-(8)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑為二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50、75:25、100:0；

(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水為50:50或75:25之溶析部分；及

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併。

6. 根據第1或2態樣所述之用途，其中，該第(4)項中之組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。

7. 一種在活體內或活體外抑制腫瘤細胞之方法，其包括使用有效量的第1態樣中所述之(1)-(4)中之任一項的步驟；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴癌細胞或黑色素瘤細胞。

8. 根據第7態樣所述之方法，其中，該第(3)項中之提取物為紅麴提取物及/或紅麴醇提物(例如血脂康膠囊內容物)之提取物。

9. 根據第8態樣所述之方法，其中，該第(3)項中之提取物，其為如下步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；或如下步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；或如下步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物乾粉)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3)取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相管柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；及

4)取步驟3)中的甲醇-水爲50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)爲流動相，C18半製備管柱爲固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分。

10. 根據第9態樣所述之方法，其特徵在於(1)-(8)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑爲二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次爲75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯爲50:50或25:75之溶析部分；

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次爲10:90、50:50、75:25、100:0；

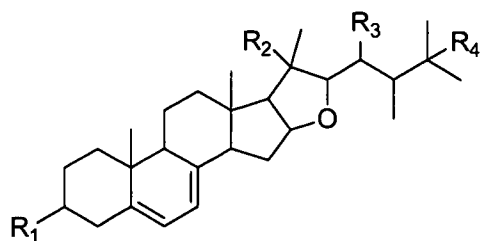
(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水爲50:50或75:25之溶析部分；及

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併。

11. 根據第7態樣所述之方法，其中，該第(4)項中之組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。

12. 如下(1)-(4)中之任一項的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物或者減肥藥物；具體而言，該等肥胖症相關疾病爲高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病、或糖尿病，

(1)式I所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式I

其中，

R₁係選自 -OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

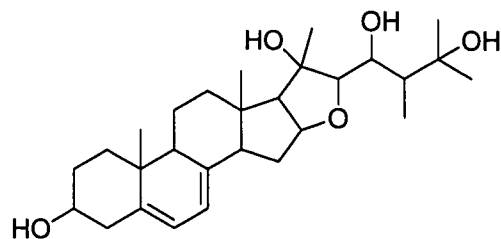
R₂係選自 -OH、H以及C₁-C₃烷基；

R₃係選自 -OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

R₄係選自 -OH、H以及C₁-C₃烷基；

且R₁、R₂、R₃及R₄中之任意2個、3個或4個同時為-OH；

(2)式II所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式II；

(3)提取物，其含有式II化合物；及

(4)組合物，其含有上述(1)-(3)中之任一項。

13. 第12態樣中所述之(1)-(4)中之任一項的用途，其係用於製備在活體內或活體外抑制脂肪酶之藥物或試劑。

14. 根據第12或13態樣所述之用途，其中，該第(3)項中之提取物為紅麴提取物及/或紅麴醇提物(例如血脂康膠囊內容物)之提取物。

15. 根據第14態樣所述之用途，其中，該第(3)項中之提取物，

其為如下步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；或如下步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；或如下步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物乾粉)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3)取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相管柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；及

4)取步驟3)中的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，C18半製備管柱為固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分。

16. 根據第15態樣所述之用途，其特徵在於(1)-(8)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑為二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50、75:25、

100:0；

(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水為50:50或75:25之溶析部分；及

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併。

17. 根據第12或13態樣所述之用途，其中，該第(4)項中之組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。

18. 一種在活體內或活體外抑制脂肪酶之方法，其包括使用有效量的第12態樣中所述之(1)-(4)中之任一項的步驟。

19. 根據第18態樣所述之方法，其中，該第(3)項中之提取物為紅麴提取物及/或紅麴醇提物(例如血脂康膠囊內容物)之提取物。

20. 根據第19態樣所述之方法，其中，該第(3)項中之提取物，其為如下步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；或如下步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；或如下步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物乾粉)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一次或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3) 取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相管柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；及

4)取步驟3)中的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，C18半製

備管柱為固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分。

21. 根據第20態樣所述之方法，其特徵在於(1)-(8)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑為二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50、75:25、100:0；

(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水為50:50或75:25之溶析部分；及

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併。

22. 根據第18態樣所述之方法，其中，該第(4)項中之組合物亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。

發明之有益效果

1. 本發明化合物能夠有效地抑制HMG-CoA還原酶，具有劑量依賴性的抑制HMG-CoA還原酶活性；具有作為降低或調節血脂或者預防及/或治療血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、或動脈粥樣硬化之藥物的潛力。

2. 本發明化合物能夠有效地抑制癌細胞(腫瘤細胞)之增殖，且抑制作用呈濃度-效應關係；從而具有作為預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物的潛力。

3. 本發明化合物能夠有效地抑制脂肪酶之活性，且抑制作用呈

濃度-效應關係；從而具有作為預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物或者減肥藥物的潛力。

【圖式簡單說明】

圖1：式II化合物對HCT116細胞生長之抑制作用曲線。

圖2：式II化合物對H22細胞生長之抑制作用曲線。

圖3：式II化合物對HepG2細胞生長之抑制作用曲線。

圖4：式II化合物對S180細胞生長之抑制作用曲線。

圖5：式II化合物對YAC-1細胞生長之抑制作用曲線。

圖6：式II化合物對THP1細胞生長之抑制作用曲線。

圖7：式II化合物對U937細胞生長之抑制作用曲線。

圖8：式II化合物對B16-F10細胞生長之抑制作用曲線。

圖9：油酸吸光度工作曲線。

【實施方式】

下面將結合實例對本發明之實施例進行詳細描述，但是熟習此項技術者將會理解，下列實例僅用於說明本發明，而不應視為限定本發明之範圍。實例中未註明具體條件者，按照常規條件或製造商建議之條件進行。所用試劑或儀器未註明生產廠商者，均為可以藉由市購獲得之常規產品。

實例1：式II化合物之製備(1)

操作步驟：

1)取血脂康膠囊(北大維信生產)內容物乾粉約1 kg，用2-6倍體積之二氯甲烷為溶劑超音波提取3次，每次20-40分鐘，合併提取液，減壓濃縮並回收溶劑，得到二氯甲烷精提物91 g。

2)取二氯甲烷精提物50 g，於矽膠管柱上層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析。石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100。

3)取石油醚-乙酸乙酯為25:75之部分5.0 g，經C18反相管柱層析進行分離，甲醇-水(10:90-100:0)梯度溶析得到4個部分(甲醇-水10:90、50:50、75:25、100:0)，其中甲醇-水(75:25)溶析部分1.3 g用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，流速為4 mL/min，C18半製備層析管柱(10×250 mm，5 μ m)為固定相，DAD偵測器偵測波長為270 nm，收集9.2分鐘之層析峰，多次累加後濃縮，冷凍乾燥得該化合物約40 mg。

實例2：式II化合物之製備(2)

操作步驟：

1)取紅麴5 kg，用2-6倍體積之二氯甲烷為溶劑超音波提取3次，每次20-40分鐘，合併提取液，減壓濃縮並回收溶劑，得到二氯甲烷精提物78 g。

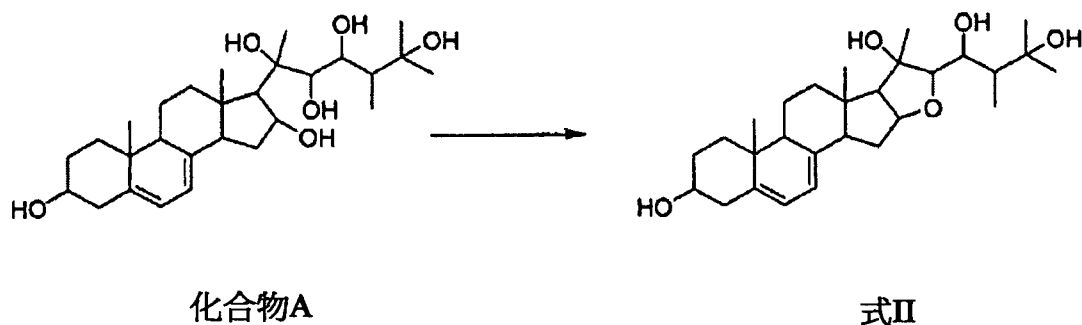
2)取二氯甲烷精提物30 g，於矽膠管柱上層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析。石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100。

3)取石油醚-乙酸乙酯為25:75之部分3.0 g，經C18反相管柱層析進行分離，甲醇-水(10:90-100:0)梯度溶析得到4個部分(甲醇-水10:90、50:50、75:25、100:0)，其中甲醇-水(75:25)溶析部分0.8 g用半製備型高效液相層析純化，以乙腈-0.2%乙酸水溶液(45:55)為流動相，流速為4 mL/min，C18半製備層析管柱(10×250 mm，5 μ m)為固定相，DAD偵測器偵測波長為270 nm，收集9.2分鐘之層析峰，多次累加後濃縮，冷凍乾燥得該化合物約25 mg。

實例3：式II化合物之製備(3)

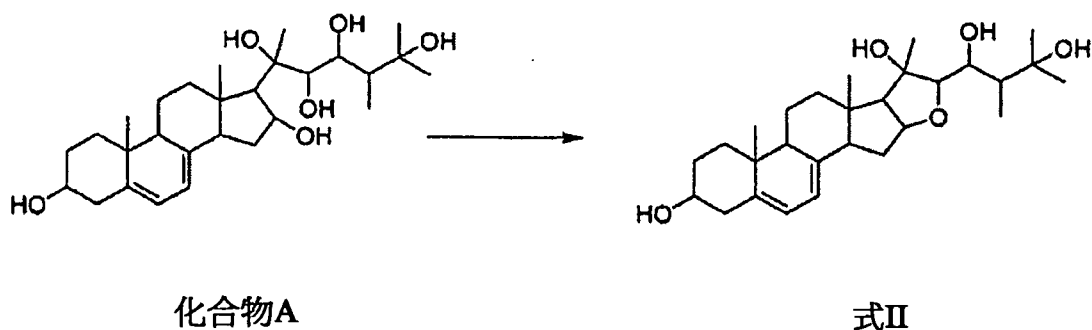
在反應瓶中加入甲苯(350 ml)，再加入化合物A (4.4 g, 9.2 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(0.59 g, 3.1 mmol)加熱至回流並共沸除水7小時，反應後降至室溫，減壓脫除溶劑，隨後矽膠管柱層析純化，得黏

稠狀之油狀化合物，即式II化合物。



實例4：式II化合物之製備(4)

在反應瓶中加入吡啶(100 ml)，再加入化合物A (4.4 g, 9.2 mmol) 及2,4,6-三異丙基磺醯氯(0.93 g, 3.1 mmol)，在50℃反應20小時，減壓脫除溶劑，隨後矽膠管柱層析純化，得黏稠狀之油狀化合物，即式II化合物。



實例5：化合物之結構鑑定

所用樣品為實例1、2、3、4製備之化合物。結果證明實例1-4製備之化合物相同，均為式II化合物。

1. 化合物之理化數據

白色粉末，旋光度： $[\alpha]^{25}_D$ -50.00 (c 0.118, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 1:1$)；

UV光譜中有三個最大吸收峰，分別為 $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}) =$

271.6 nm, 282.2 nm, 293.8 nm。

FT-IR(KBr, cm^{-1})光譜：3392(-OH)，2969，2933(飽和碳氫)，1652，1647(C=C)，1456，1378(偕二甲基)。

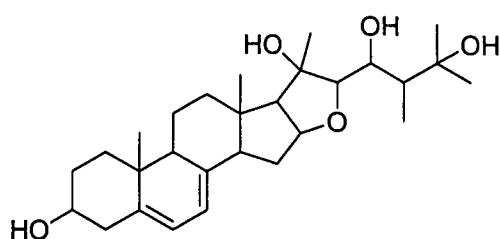
2. 分子式之確定

HR-ESI-MS給出的 m/z 483.3104 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (計算值483.3081, 誤差2.3)，推斷該化合物之分子量為460.32。 ^1H -NMR及 ^{13}C -NMR顯示，共有40個氫信號及28個碳信號。由DEPT顯示，有6個四級碳，10個CH，6個 CH_2 及6個 CH_3 。在 ^{13}C -NMR中，117.2 ppm、119.6 ppm、139.1 ppm及140.6 ppm處有4個烯碳信號。與HSQC圖與 ^{13}C -NMR圖結合分析，70.5 ppm、72.4 ppm、74.5 ppm、80.4 ppm、83.8 ppm及84.4 ppm處存在與氧原子相連之6個碳。結合分子量以及 ^1H 、 ^{13}C -NMR及DEPT信號圖，若該化合物擁有6個氧原子，則分子量超過460.32，由此推斷該化合物具有5個氧原子及未體現氫譜信號之4個氫原子。從而可以判斷上述5個氧原子中，4個氧原子歸屬為4個羥基，另外第5個氧原子以醚之形式存在。根據上述分析，可以確定該分子中有28個碳原子，44個氫原子及5個氧原子，分子式為 $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5$ 。

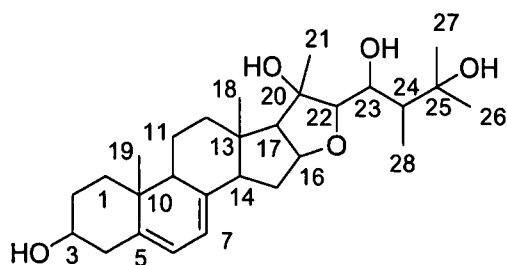
3. 結構式之確定

分析該化合物之碳譜(^{13}C -NMR及DEPT)，有28個碳原子，其中6個碳為甲基。基於紫外吸收光譜中271.6 nm、282.2 nm及293.8 nm處的3個最大吸收與麥角甾醇類基本吻合，初步推斷該化合物具有麥角甾醇之骨架。由分子式可以計算得到其不飽和度為7。從而可以推斷：該化合物除了2個雙鍵及甾醇骨架4個環之6個不飽和處外，還有一個不飽和處且此處只能為一個環，由此可以判斷該環係由第5個氧原子為中心形成之環氧環。HSQC圖與HMBC相關信號圖相結合分析，與氧原子相連之6個碳，分別歸屬為4個羥基相連之4個碳(70.5，72.4，74.5，80.4 ppm)及與剩下一個氧原子相連之2個碳(83.8，84.4

ppm)。深入的HMBC圖分析，可以推斷第5個環體系係由C-16 (83.8 ppm)、C-17 (66.9 ppm)、C-20 (80.4 ppm)、C-22 (84.4 ppm)及氧原子組成之5元環。此不但滿足不飽和度，而且亦滿足與氧原子相連之碳原子數。進一步分析質譜分析系統給出的分子量及分子式，證實了上述分析。綜合上述分析可推測該新化合物為：16,22-環氧麥角甾-5,7-二烯-3,20,23,25-四醇，即(16,22-epoxy-ergosta-5,7-dien-3,20,23,25-tetraol)。結構式為下面的式II所示：



式II



式II'。

4. 式II化合物之NMR資料

如下面的表1所示。

表1：式II化合物之NMR資料(600MHz, CDCl₃, *J* in Hz)

編號	¹ H-NMR, (ppm)	¹³ C-NMR, (ppm)	DEPT	HMBC (H→C)
1	1.28 (1H, m) 1.90 (1H, m)	38.4	CH ₂	-
2	1.48 (1H, m) 1.89 (1H, m)	32.1	CH ₂	-

編號	¹ H-NMR, (ppm)	¹³ C-NMR, (ppm)	DEPT	HMBC (H→C)
3	3.62 (1H, m)	70.5	CH	-
4	2.39 (1H, m) 2.46 (1H, m)	40.9	CH ₂	-
5	-	140.6	C	-
6	5.56 (1H, m)	119.6	CH	4, 7
7	5.38 (1H, m)	117.2	CH	-
8	-	139.1	C	-
9	1.95 (1H, m)	46.0	CH	-
10	-	37.3	C	-
11	1.60 (1H, m) 1.77 (1H, m)	20.8	CH ₂	-
12	1.25 (1H, m) 2.08 (1H, m)	39.3	CH ₂	-
13	-	43.0	C	-
14	1.87 (1H, m)	54.0	CH	13
15	1.75 (1H, m) 2.23 (1H, m)	34.2	CH ₂	14
16	4.66 (1H, m)	83.8	CH	13, 14, 15
17	1.90 (1H, m)	66.9	CH	20, 22
18	1.12 (3H, s)	14.6	CH ₃	27, 12, 13, 14
19	0.96 (3H, s)	16.6	CH ₃	9, 10, 1
20	-	80.4	C	-
21	1.43 (3H, s)	27.8	CH ₃	20, 22, 24
22	4.19 (1H, brs)	84.4	CH	21, 24, 23, 20
23	3.66 (1H, brd, <i>J</i> = 9.0 Hz)	72.4	CH	28, 24, 25, 20
24	1.75 (1H, m)	46.4	CH	27, 28
25	-	74.5	C	-
26	1.20 (3H, s)	30.3	CH ₃	25, 24
27	1.23 (3H, s)	24.0	CH ₃	25, 24
28	0.82 (3H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz)	14.0	CH ₃	23, 25, 24

註：「-」表示不存在相關信號。

實例6：式II化合物之四乙酸酯的製備

將20 mL的乙酸酐中，化合物A (4.23 g, 9.2 mmol)及2滴濃硫酸之混合液在水浴上加熱至50℃，反應2小時。冷卻，加飽和NaHCO₃水溶液，用甲苯提取3次，旋蒸有機層得成品，矽膠管柱層析得式II化合物之四乙酸酯。為防止構型反轉亦可用吡啶催化。

實例7：式II化合物之四對甲苯磺酯的製備

在乾燥的25 mL燒瓶中，加入式II化合物(4.23 g, 9.2 mmol)與50

ml無水二氯甲烷。冷卻至0℃，投入對甲苯磺醯氯(10.56 g, 55.3 mmol)，在攪拌下滴加三乙胺(7.46 g, 73.6 mmol)。滴加完畢，20℃下攪拌1小時，反應混合液水洗(50 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，蒸乾溶劑得到粗品，急驟管柱層析得到式II化合物之四對甲苯磺酯。

實例8：式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)的製備

在攪拌下將式II化合物(4.23 g, 9.2 mmol)及吡啶(4.36 g, 55.2 mmol)依次加入盛有50 mL無水二氯甲烷之燒瓶中，隨後於室溫(25℃)下緩慢滴加三氟甲磺酸酐(12.46 g, 44.2 mmol)，約20分鐘加完，反應2小時，濃縮濾液，殘餘物經矽膠管柱層析，分離得式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)。

實例9：式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)的製備

100 mL圓底燒瓶中加入20 mL THF及1.26 g經礦物油包裹之NaH(含量70%，36.8 mmol)，攪拌使NaH充分分散，滴加含式II化合物(4.23 g, 9.2 mmol)之THF (10 mL)，室溫下劇烈攪拌反應1小時。TBDMS-Cl (第三丁基二甲基氯矽烷) (5.53 g, 36.8 mmol)溶於10 mL THF中，攪拌下滴加至上述反應液中，控制滴速，使反應溫度不致太高，滴加完畢，室溫下繼續攪拌反應1.5小時。反應液倒入水中，用二氯甲烷提取，有機相水洗至中性，飽和鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥。濾液濃縮，管柱層析分離，得式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)。

實驗例1：HMG-CoA還原酶抑制活性實驗

1. 實驗材料

1.1 藥品

式II化合物 --- 實例1-4中所製備。

洛伐他汀標準品 --- 購於Sigma。

1.2 酶

大鼠肝臟微粒體(HMG-CoA還原酶) ----，可以商購，亦可參考如下之製備方法：取出雄性大鼠之肝臟，用KESD緩衝液沖洗之後，以1200g離心15分鐘，取上清液。再用105,000g離心90分鐘兩次之後，收集離心沈澱。離心沈澱中加入8.3%甘油，用37℃溫浴加熱1小時。大鼠肝臟微粒體粗體物用飽和硫酸銨純化並收集35-50%純化部分。可以將得到的純化部分存放在-80℃冰箱中。

1.3 試劑

氯化鉀、磷酸二氫鉀、乙二胺四乙酸、二硫蘇糖醇 --- 購於北京化學試劑公司；

菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH) --- 購於Merk；

3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA) ---- 購於Sigma。

2. 實驗方法

將式II化合物用75%乙醇溶液溶解，初濃度為8.0 mg/mL並逐級稀釋，得4.0 mg/mL、2.0 mg/mL、1.0 mg/mL；洛伐他汀為陽性對照，用75%乙醇溶液溶解，濃度為2.0 mg/mL；測定體系中總體積為250 μ L，各成分之濃度為：氯化鉀200 mM，磷酸二氫鉀160 mM，乙二胺四乙酸4 mM，二硫蘇糖醇10 mM，兩個受質菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸及3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A之濃度分別為200 μ M及50 μ M，pH6.8，酶加30 μ L，4個試驗組各加10 μ L不同濃度之新化合物溶液，陽性對照組加10 μ L洛伐他汀溶液，空白對照組加10 μ L之75%乙醇溶液，在Versamax酶標儀上於37℃條件下偵測OD₃₄₀之動態變化。藉由偵測OD₃₄₀在5分鐘內下降之快慢(以斜率值表示)，來評價HMG-CoA還原酶活性之強弱，進而評價酶抑制劑活性之強弱，結果見表2。

3. 實驗結果

如下面的表2所示。

表2：酶抑制劑活性偵測結果

樣品名稱	抑制劑濃度 (mg/mL)	抑制劑 體積(μ L)	體系中之終濃度 (μ g/mL)	斜率	抑制率 (%)
空白對照	-	-	-	16.0	-
洛伐他汀	2.0	10	80	7.3	54.4
式II化合物	8.0	10	320	7.5	53.1
	4.0	10	160	8.7	45.6
	2.0	10	80	11.3	29.4
	1.0	10	40	13.7	14.4

* 空白對照為溶劑。

洛伐他汀為陽性對照。

實驗結果表明，本發明化合物、特別是式II化合物對HMG-CoA還原酶之活性有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為250 μ g/mL，表明該化合物對HMG-CoA還原酶之活性有較好的抑制作用。

進一步之研究發現，式II化合物之酯類衍生物或者醚衍生物，例如實例6-9製備的「式II化合物之四乙酸酯、式II化合物之四對甲苯磺酯、式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)以及式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)」亦具有類似的抑制HMG-CoA還原酶之活性。

實驗例2：式II化合物之癌細胞抑制實驗

1 實驗材料

1.1 細胞株

HCT116及H22係購於Korean cell line bank, Seoul, Korea；

S180、HepG-2、YAC-1、Thp1、U937及B16-F10係購於中國科學院典型培養物保藏委員會細胞庫。

1.2 藥品

實例1-4製備之新化合物(式II化合物)。

1.3 試劑

MTT係購於Amresco公司；RPMI1640及雙抗係購於Sigma公司；胎牛血清(FBS)係購於美國Gibco公司；其他試劑均為國產分析純。

2 實驗方法

取對數生長期之癌細胞，以 2×10^4 個/孔，接種於96孔培養板，加入藥物至藥物終濃度為：500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625及7.8125 $\mu\text{g/mL}$ ，於 37°C 、5% CO_2 細胞培養箱中培養72小時後加入MTT (10 μL /孔)，於 37°C 下避光培育4小時，去除培養液，加入150 μL DMSO或酸化異丙醇，振盪5分鐘後，於570 nm下波長測定OD值。重複3次，設空白對照。各種細胞株所用培養基皆相同，均為含10%胎牛血清及1%雙抗(青黴素及鏈黴素)之RPMI1640培養基。

計算公式：

細胞存活率 = (實驗組OD值/對照組OD值) $\times$ 100%。

實驗步驟亦可參考楊秀偉等，《馬錢子生物鹼成分的體外抗腫瘤活性篩選》，中國現代中藥，2006，8(9)：11-13。

3 實驗結果

3.1 式II化合物之活體外抗癌(結腸癌)活性

結果如圖1所示。結果顯示，式II化合物對人結腸癌細胞株HCT116之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。可見，該化合物具有防治結腸癌之潛力。

3.2 式II化合物之活體外抗癌(肝癌)活性

3.2.1 如圖2所示，式II化合物對小鼠肝癌細胞株H22之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為50 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對小鼠肝癌細胞增殖有良好的抑制作用。

3.2.2 如圖3所示，式II化合物對人肝癌細胞株HepG2之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為200 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對人肝癌細胞增殖有較好的抑制作用。

3.2.3 如圖4所示，式II化合物對小鼠肉瘤細胞株S180之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。

可見，該化合物具有防治肝癌之潛力。

3.3 式II化合物之活體外抗癌(淋巴瘤)活性

3.3.1 如圖5所示，式II化合物對小鼠淋巴瘤細胞YAC-1之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為62.5 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對小鼠淋巴瘤細胞增殖有良好的抑制作用。

3.3.2 如圖6所示，式II化合物對人單核淋巴瘤細胞THP1之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為250 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對人單核淋巴瘤細胞增殖有較好的抑制作用。圖6

3.3.3 如圖7所示，式II化合物對人組織淋巴瘤細胞U937之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為50 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對人組織淋巴瘤細胞增殖有良好的抑制作用。

可見，該化合物具有防治淋巴癌(淋巴瘤)之潛力。

3.4 式II化合物之活體外抗癌(黑色素瘤)活性

結果如圖8所示。結果顯示，式II化合物對小鼠黑色素瘤細胞B16-F10之生長有抑制作用，且呈濃度-效應關係。其 IC_{50} 值約為62.5 $\mu\text{g/mL}$ ，表明對小鼠黑色素瘤細胞增殖有良好的抑制作用。可見，該化合物具有防治黑色素瘤之潛力。

綜上可見，本發明化合物、特別是式II化合物對多種腫瘤細胞具有有效的抑制作用，具有作為預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物的潛力。

進一步之研究發現，式II化合物之酯類衍生物或者醚衍生物，例如實例6-9製備的「式II化合物之四乙酸酯、式II化合物之四對甲苯磺酯、式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)以及式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)」亦具有類似的抑制腫瘤細胞之活性，具有作為預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物的潛力。

實驗例3：脂肪酶抑制活性實驗

1 實驗材料

1.1 藥品

式II化合物。

奧利司他(orlistat) --- 購自金象大藥房。

1.2 酶

豬胰脂肪酶 --- 購自Sigma公司。

1.3 試劑

油酸 --- 購自Sigma公司。

甲苯、橄欖油、吡啶、乙酸銅、 NaH_2PO_4 、 K_2HPO_4 均為國產分析純。

2 實驗方法

如下面的步驟所示，亦可參考江慧芳，王雅琴，劉春國．三種脂肪酶活力測定方法的比較及改進．化學與生物工程．2007，24(8):72-75；及朱曉青，呂敬慈，霍世欣等．荷葉生物鹼對脂肪酶的抑制作用．上海大學學報(自然科學版)，2007，13(1):85-87。

2.1 脂肪酸吸光度工作曲線之繪製：配製一系列不同濃度的油酸-甲苯溶液(0-3.5 mmol/L，分別為0、0.225、0.45、0.675、0.9、1.125、1.35、1.8、2.25、2.7、及3.5 mmol/L)，分別取4 mL於錐形瓶中，加入1 mL顯色劑，磁力攪拌3分鐘，油酸分子與銅離子生成綠色絡合物，離心後取上層有機相在714 nm處測定吸光度。

2.2 酶溶液為0.5 mg/mL胰脂肪酶溶液；緩衝液為0.07M NaH_2PO_4 - K_2HPO_4 磷酸鹽緩衝溶液(pH 7.0)；顯色劑為5%乙酸銅溶液，用吡啶調節pH 6.1。

2.3 脂肪酶活力的測定：

取3 mL 0.07 M磷酸鹽緩衝液及1 mL橄欖油，放入水浴恆溫磁力攪拌器37℃中預熱5分鐘，加入1.3 mL酶液(不加酶抑制劑為陰性對

照；加0.1 mg/mL奧利司他溶液100 μ L爲陽性對照；0.6、0.9、1.1、1.3、1.8 mg/mL之式II化合物溶液各加100 μ L)，磁力攪拌10分鐘，立即加入8 mL甲苯，繼續攪拌2分鐘，終止反應，同時萃取生成的油酸。將溶液轉移至離心管中，在4000 rpm下離心10分鐘，有機相與水相分層澄清。取上層有機相4 mL於小錐形瓶中，加入1 mL顯色劑，在磁力攪拌器上攪拌3分鐘，產生的油酸與銅離子生成綠色絡合物。以4000 rpm離心10分鐘，取上層含有油酸銅的甲苯溶液，用分光光度計在714 nm波長處測其吸光度。以相同方法製備不含脂肪酶之空白溶液爲參比，對照油酸吸光度工作曲線，即可求得脂肪酸之濃度。

3 酶活定義及計算公式

脂肪酶酶活力單位定義爲：在一定條件下，每分鐘釋放出1 μ mol脂肪酸之酶量定義爲1個脂肪酶活力單位(U)。

按下式計算酶活： $X = (cV)/(tV')$

式中：X爲脂肪酶活力，U/mL；c爲脂肪酸濃度， μ mol/mL；V爲脂肪酸溶液的體積，mL；V'爲酶液之用量，mL；t爲作用時間，min。

抑制率 = [(脂肪酶活力 - 抑制後脂肪酶活力)/ 脂肪酶活力] $\times$ 100%

4 實驗結果

4.1 油酸吸光度工作曲線

如圖9所示。

4.2 酶抑制劑活性偵測結果

如下面的表3所示。

表3：酶抑制劑活性偵測結果

樣品名稱	抑制劑濃度(mg/mL)	抑制劑體系終濃度(μ g/mL)	吸光值	產生油酸濃度(mM)	酶活 U/mL	抑制率 (%)
空白對照	-	-	0.6680	2.75	1.69	-
奧利司他	0.1	1.85	0.2042	0.81	0.50	69.84%
式II化合物	6	111	0.5665	2.32	1.43	15.38%
	9	166	0.5035	2.06	1.27	24.85%
	11	203	0.3998	1.63	1.00	40.83%
	13	240	0.2743	1.10	0.68	59.76%
	18	333	0.2611	1.04	0.64	62.13%

其中酶活按照上面3中之計算公式計算得到，其中：

$$V = 8 \text{ mL}; V' = 1.3 \text{ mL}; t = 10 \text{ min}。$$

實驗結果表明，本發明化合物、特別是式II化合物對脂肪酶之活性具有較好的抑制作用，其 IC_{50} 值約為220 μ g/mL，並且抑制作用呈濃度-效應關係。可見，本發明化合物具有作為預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物的潛力。

進一步之研究發現，式II化合物之酯類衍生物或者醚衍生物，例如實例6-9製備的「式II化合物之四乙酸酯、式II化合物之四對甲苯磺酯、式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)以及式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)」亦具有類似的抑制脂肪酶之活性，具有作為預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物的潛力。

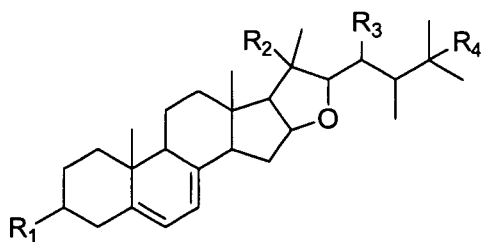
儘管本發明的具體實施方式已經得到詳細的描述，熟習此項技術者將會理解。根據已經公開之所有教導，可以對該等細節進行各種修改及替換，該等改變均在本發明之保護範圍之內。本發明之全部範圍由所附申請專利範圍及其任何等同物給出。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，



式I

其中，

R₁係選自-OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

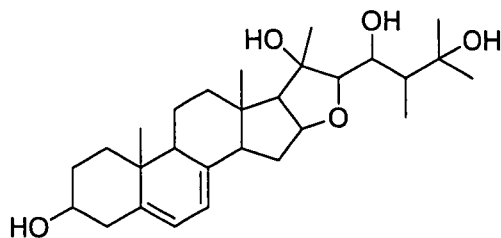
R₂係選自-OH、H以及C₁-C₃烷基；

R₃係選自-OH、=O、H以及C₁-C₃烷基；

R₄係選自-OH、H以及C₁-C₃烷基；

且R₁、R₂、R₃及R₄中任意的0個、1個、2個、3個或4個為-OH。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚，其為以下式II所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醚：



式II；

具體而言，該酯係選自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、對甲苯磺酯及三氟甲磺酸酯；該醚為第三丁基二甲基矽醚；更具體而言，該酯或醚為式II化合物之四乙酸酯、式II化合物之四對甲苯磺酯、式II化合物之四(三氟甲磺酸酯)或式II化合物之四(第三丁基二甲基矽醚)。

3. 一種如請求項2之化合物的製備方法，其包括下述步驟：

1)取紅麴及/或紅麴之醇提物(例如血脂康膠囊內容物)，用2-6倍體積的選自二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇中之一或多種有機溶劑作為溶劑超音波提取一或多次，每次20-40分鐘，合併提取液，除去溶劑，得到精提物；

2)將步驟1)得到的精提物進行矽膠管柱層析分離，用石油醚及乙酸乙酯進行梯度溶析；石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50-25:75、0:100；

3)取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分，經C18反相管柱層析進行分離，用甲醇-水進行梯度溶析，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50-75:25、100:0；

4)取步驟3)中的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分用半製備型高效液相層析純化，以45:55之乙腈-0.2%乙酸水溶液為流動相，C18半製備管柱為固定相，收集9.2分鐘之層析峰部分；及

5)將步驟4)之產物進行冷凍乾燥，得到式II化合物。

4. 如請求項3之製備方法，其滿足如下(1)-(9)中之任一項或者多項：

(1)步驟1)中，該有機溶劑為二氯甲烷；

(2)步驟1)中，該超音波提取進行3次；

(3)步驟1)中，藉由減壓濃縮除去溶劑；

(4)步驟2)中，石油醚-乙酸乙酯之體積比依次為75:25、50:50、25:75、0:100；

(5)步驟3)中，取步驟2)中的石油醚-乙酸乙酯為50:50或25:75之溶析部分；

(6)步驟3)中，甲醇-水之體積比依次為10:90、50:50、75:25、100:0；

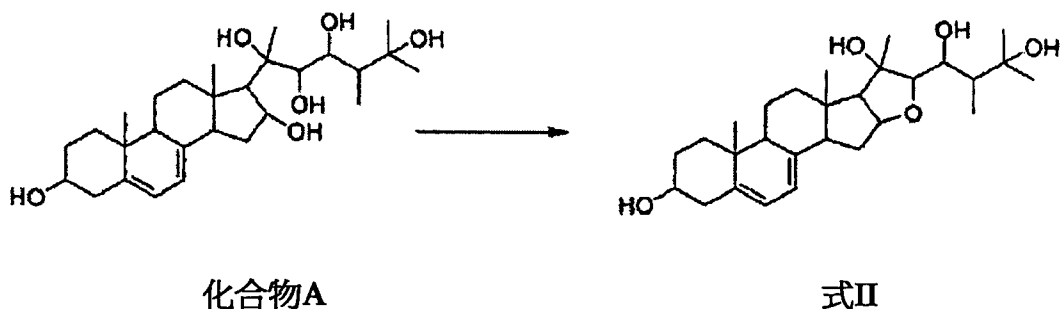
(7)步驟4)中，取步驟3)中的甲醇-水為50:50或75:25之溶析部分；

(8)步驟4)中，將收集的9.2分鐘之層析峰部分合併；及

(9)步驟5)中，冷凍乾燥之條件為：冷阱溫度-40℃至-85℃，真空度0-100 Pa；較佳為冷阱溫度-50℃至-82.7℃，真空度2-13 Pa；更佳為冷阱溫度-82.7℃，真空度2 Pa，或冷阱溫度-50℃，真空度8.5 Pa。

5. 一種如請求項2之化合物的製備方法，其包括下述步驟：

以六羥基麥角甾醇為基質，如(3,16,20,22,23,25-六羥基麥角甾醇，簡稱為化合物A)，在甲苯磺酸一水合物或2,4,6-三異丙基磺醯氯存在下脫水生成式II化合物：



6. 一種提取物，其含有如請求項2之式II化合物；具體而言，其為血脂康膠囊內容物乾粉之提取物或者紅麴之提取物。

7. 如請求項6之提取物，其中式II化合物之含量為0.0001-5% (w/w)、0.001-2% (w/w)或0.001-1% (w/w)。

8. 如請求項6或7之提取物，其為如下(1)至(3)中之任一項：

(1)請求項3中之步驟1)至2)中製得的石油醚-乙酸乙酯為50:50-25:75之溶析部分；

(2)請求項3中之步驟1)至3)中製得的甲醇-水為50:50-75:25之溶析部分；及

(3)請求項3中之步驟1)至4)中製得的9.2分鐘之層析峰部分。

9. 一種組合物，其包含如請求項1或2之化合物，及/或如請求項6至8中任一項之提取物；視情況，亦包括醫藥學上可接受之載劑或輔料。
10. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備降低血脂或調節血脂或者預防及/或治療血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症或動脈粥樣硬化之藥物。
11. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備HMG-CoA還原酶抑制劑。
12. 一種在活體外抑制HMG-CoA還原酶之方法，其包括使用有效量的如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的步驟。
13. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療癌症之藥物；具體而言，該等癌症為結腸癌、肝癌、淋巴癌或黑色素瘤。
14. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備在活體內或活體外抑制腫瘤細胞之藥物或者試劑；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴癌細胞或黑色素瘤細胞。
15. 一種在活體外抑制腫瘤細胞之方法，其包括使用有效量的如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的步驟；具體而言，該等腫瘤細胞為結腸癌細胞、肝癌細胞、淋巴癌細胞或黑色素瘤細胞。
16. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取

物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備預防及/或治療及/或輔助治療肥胖症或肥胖症相關疾病之藥物或者減肥藥物；具體而言，該等肥胖症相關疾病為高脂血症、動脈粥樣硬化、冠心病或糖尿病。

17. 一種如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的用途，其係用於製備在活體內或活體外抑制脂肪酶之藥物或試劑。
18. 一種在活體外抑制脂肪酶之方法，其包括使用有效量的如請求項1或2之化合物或者如請求項6至8中任一項之提取物或者如請求項9之組合物的步驟。

圖式

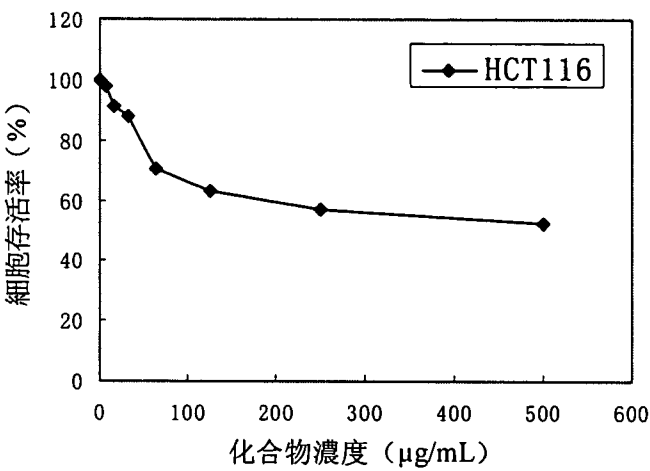


圖 1

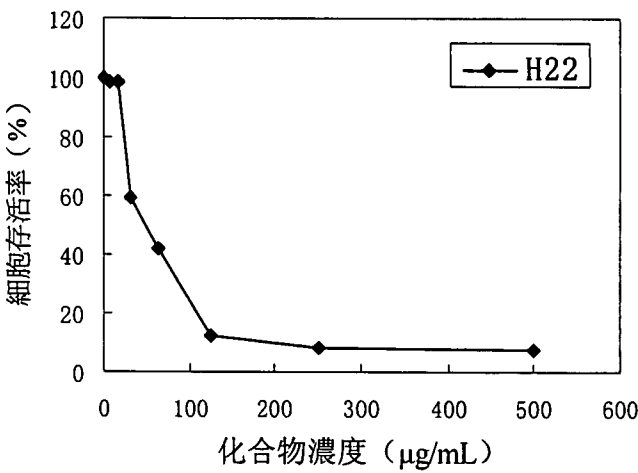


圖 2

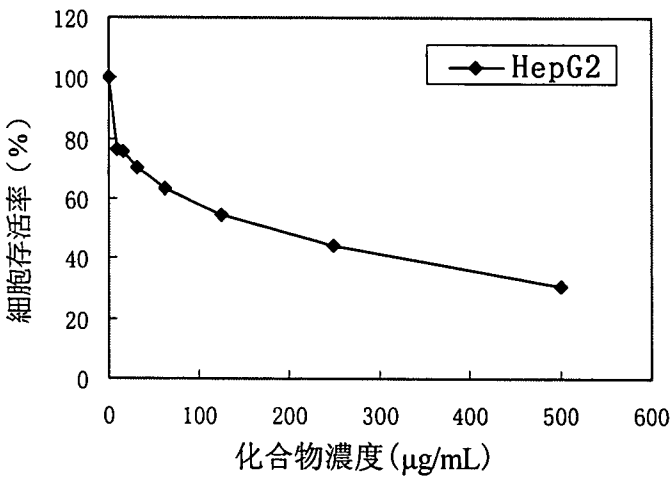


圖 3

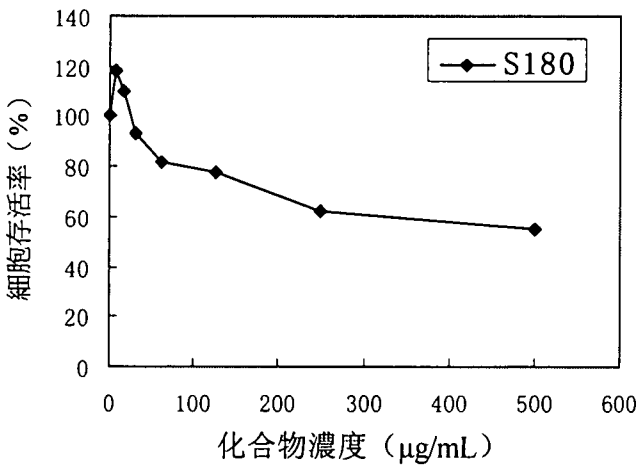


圖 4

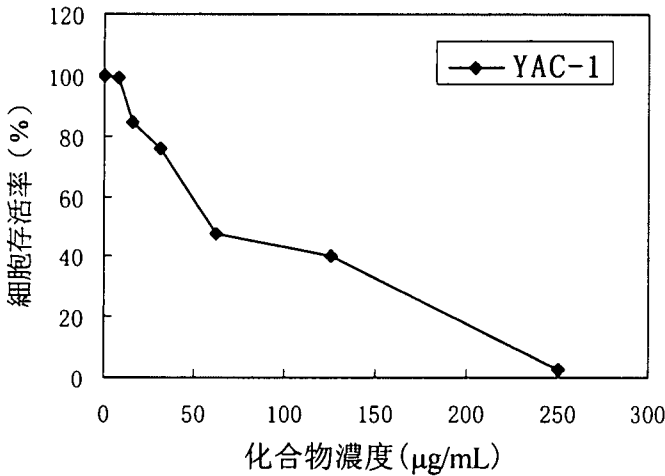


圖 5

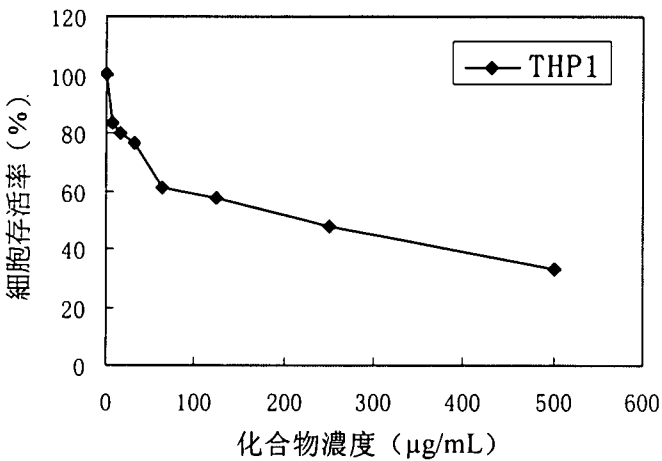


圖 6

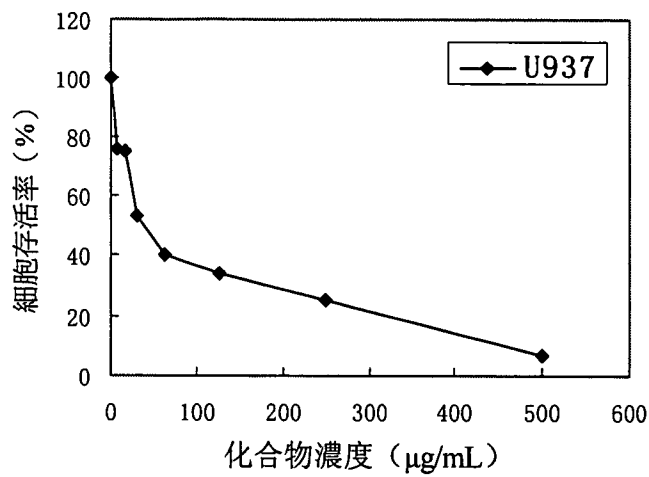


圖 7

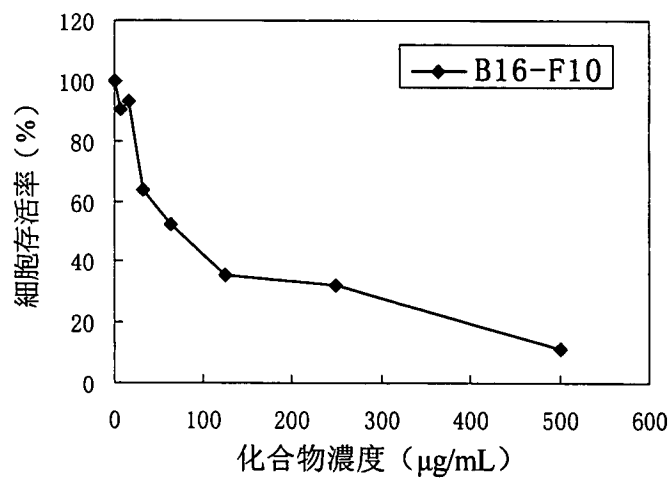


圖 8

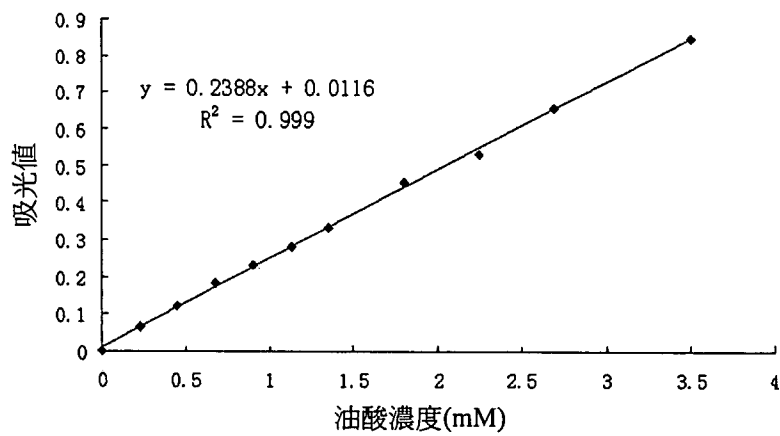


圖 9