

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 12 月 9 日 (09.12.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/139253 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 63/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/073339
- (22) 国际申请日: 2010 年 5 月 28 日 (28.05.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910027345.5 2009 年 5 月 31 日 (31.05.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏正大天晴药业股份有限公司 (JIANGSU CHIA-TAI TIAN-QING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张爱明 (ZHANG, Aiming) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 张喜全 (ZHANG, Xiquan) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 夏春光 (XIA, Chunguang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港

市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 徐宏江 (XU, Hongjiang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 王衡奇 (WANG, Hengqi) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。

(74) 代理人: 北京邦信阳专利商标代理有限公司 (BOSS & YOUNG PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市朝阳区建国门外大街永安东里甲 3 号通用国际中心 1 号楼 A 座 5 层, Beijing 100022 (CN)。

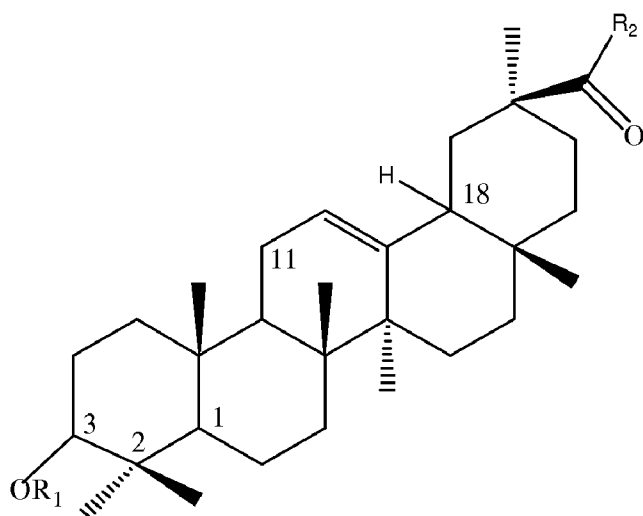
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,

[见续页]

(54) Title: GLYCYRRHETINIC ACID ESTER DERIVATIVE SYNTHESIS METHOD AND DEOXYGLYCYRRHETINIC ACID ESTER COMPOUND

(54) 发明名称: 甘草次酸酯类衍生物合成方法以及脱氧甘草次酸酯化合物



(II)

(57) Abstract: A compound represented by formula II, a preparation method and uses thereof in treating liver damage, inflammation and so on are disclosed. A method for preparing glycyrrhetic acid derivatives are also disclosed. In the compound represented by formula II, R₁ is H, linear or branched C₁-C₁₈ alkyl formyl, linear or branched C₁-C₁₈ alkenyl formyl or aryl formyl and R₂ is linear or branched C₁-C₁₈ alkoxy or aryloxy.

(57) 摘要: 本发明涉及一种式 II 的化合物、其制备方法及其在治疗肝损伤和治疗炎症等领域的应用。本发明还涉及甘草次酸衍生物的制备方法。式 II 中, R₁ 为 H、直链或支链的 C₁-C₁₈ 烷基甲酰基、直链或支链的 C₁-C₁₈ 烯基甲酰基或者芳基 甲酰基; R₂ 为直链或支链的 C₁-C₁₈ 烷氧基或者芳氧基。



BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括经修改的权利要求及声明(条约第 19 条(1))。

甘草次酸酯类衍生物合成方法以及脱氧甘草次酸酯化合物

技术领域

本发明涉及一种利用甘草酸直接合成甘草次酸酯的方法，还涉及 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯化合物及其制备方法，含有 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯的药物组合物，及其在治疗肝损伤和炎症等领域的应用。

背景技术

甘草为豆科植物甘草的根及茎，其主要药理学活性物质是甘草酸 (glycyrrhizic acid) 及其糖苷配基甘草次酸 (Glycyrrhetic acid)。现代研究表明，甘草次酸具有抗炎、抗溃疡、抗病毒（肝炎病毒、艾滋病毒等）、降血脂、防治肿瘤等多方面作用。

甘草次酸在结构上同氢化可的松类似，许多临床试验证明了甘草次酸具有抗炎有效性。Zakirov 研究发现，3-氨基-11-脱氧甘草次酸对各类动物的无菌性关节炎表现出明显的抗炎活性。Toyoshima 等制备出 11-脱氧甘草次酸顺丁烯二酸酯及其盐，作为抗炎剂，亦可作为抗溃疡剂和免疫调节剂，参见 US4448788。有文献报道，甘草次酸的盐例如甘草次酸钠具有抗炎的作用。

1946 年 Revers 最早报导了甘草的抗溃疡作用。科研工作者合成了甘草次酸琥珀酸半酯二钠盐，并发现其对胃溃疡的治愈作用（参见 GB843133）。1972 年法国的 Demande 研究发现 3-乙酰基-18 β -甘草次酸及其铝盐用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡，疗效明显。此外，11-脱氧甘草次酸酰胺、3-氧-乙酰基甘草次酸酰胺等对溃疡病的治疗效果也非常引人注目。1985 年日本的 Takizawa 等研究发现，甘草次酸对鼠类皮肤瘤的增生有抑制用（Jpn J Cancer Res. 1986 77(1) P33-8）。

但甘草次酸及其衍生物因为具有醛固醇（DCA）活性，临床使用上常伴有副作用，例如甘草次酸制剂生胃酮钠会导致水钠潴留、高血压和低钾碱性中毒。John S. Baran 等发现 11-脱氧甘草次酸基本上没有醛固醇活性，也就没有上述的副作用（John S. Baran et al. Journal of Medicinal Chemistry,

1974, Vol. 17, (2) P184-191)。为了克服或减轻这些副作用以及改善甘草次酸的溶解性和吸收性,并使之易于制成合适的制剂类型,国内外的学者对甘草次酸进行了修饰和改造,合成了一系列的甘草次酸衍生物(Soo-Jong Um et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2003, 11, P5345-5352)。

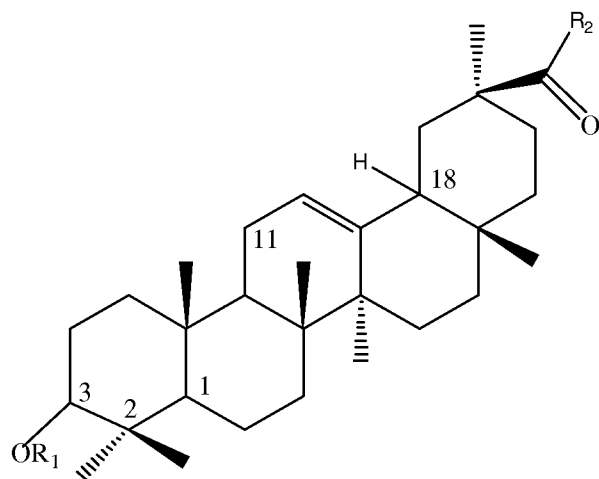
5 在合成甘草次酸衍生物时,主要通过甘草酸制备甘草次酸,然后对甘草次酸的结构进行化学修饰和改造。有文献报道了一种以甘草酸为前体用水热法合成甘草次酸甲酯的方法(刘文丛,罗云清等,水热法合成甘草次酸甲酯的研究,东北师大学报:自然科学版,2007,39(4):154-156),但该方法需要在高温、高压下进行,反应时间较长,对设备要求高,不适宜工业化生产。发明人发现
10 了甘草酸或其盐类衍生物直接制得甘草次酸酯类衍生物的简便方法,只一步反应,不需要先得到甘草次酸,再进行修饰,该方法使用的温度低,无需高压,而且收率高,成本低,适宜于工业化生产。

本发明人在简单合成了甘草次酸酯类衍生物的基础上,进一步获得了 11
15 位脱氧的甘草次酸酯,具体为 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯。这些 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯具有抗炎、抗溃疡活性,还具有治疗肝损伤的活性;并且副作用降低,脂溶性好,人体吸收利用度高。

发明内容

本发明涉及一种式 II 的化合物,即 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯,其制备
20 方法、及其和药物载体混合形成的组合物,及上述物质在治疗炎症、溃疡和肝损伤等领域的应用。本发明还涉及一种甘草次酸酯类衍生物的合成方法。

本发明涉及的式 II 的化合物如下:



II

其中, R_1 为 H、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷基甲酰基、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烯基甲酰基或芳基甲酰基; R_2 为直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷氧基或芳氧基, 18 位为 α 构型或 β 构型。

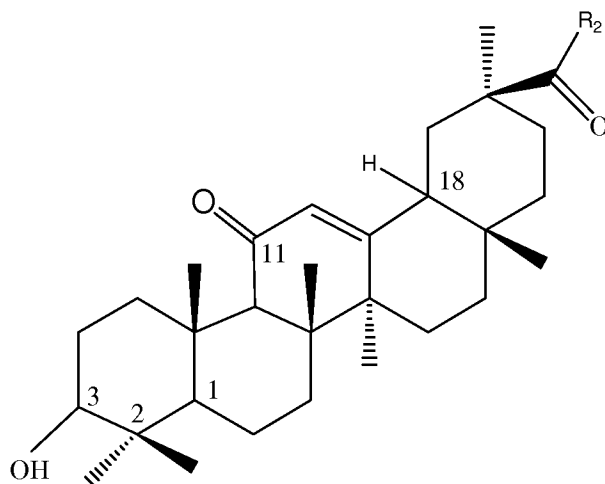
5 R_1 优选为 H、直链或支链的 C_1 - C_6 烷基甲酰基或者直链或支链的 C_1 - C_6 烯基甲酰基, 更优选为 H;

R_2 优选为直链或支链的 C_1 - C_6 烷氧基, 更优选为乙氧基;

18 位优选为 α 构型。

本发明优选的式 II 的化合物为 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯。

10 本发明还提供一种合成式 II 的化合物的方法: 将下述的式 I 化合物的 11 位进行脱氧还原, 得到相应的 R_1 为氢的式 II 化合物。根据需要, 可再将 3 位羟基酯化, 得到相应的式 II 化合物,



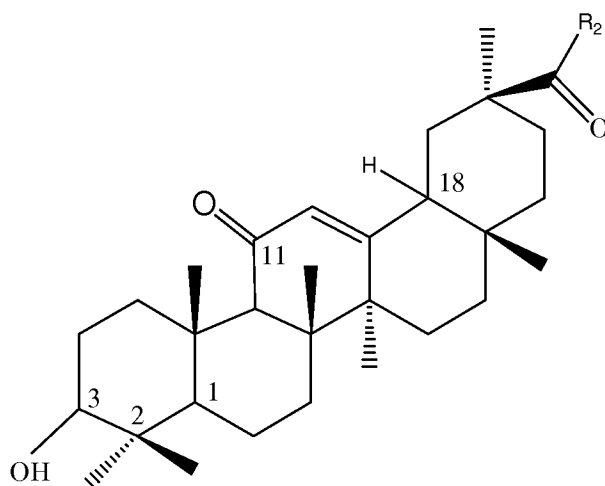
I。

式 I 中, R_2 为直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷氧基或芳氧基, 18 位为 α 或 β 构型。

脱氧还原使用本领域技术人员所熟知的还原方法, 包括但不限于克莱门森 (Clemmensen) 还原法、催化氢化法等方法。克莱门森 (Clemmensen) 还原法使用
 5 锌汞齐和盐酸将 11 位的羰基还原为亚甲基, 使用的溶剂可以为四氢呋喃、1, 4-二氧六环等; 催化氢化法可以使用常用的催化剂例如铂、钯或它们的氧化物, 溶剂例如可以为甲醇、乙醇、1, 4-二氧六环、四氢呋喃等。羟基酯化可以使用羧酸或羧酸酐进行反应, 反应在惰性有机溶剂例如 1, 4-二氧六环、四氢呋喃中进行, 根据使用的羧酸或羧酸酐来选择反应的温度。

式 I 化合物可以购买得到, 或者通过本发明提供的合成方法制备得到。

10 本发明提供的合成如下式 I 所示化合物的方法,



I

其中 R_2 定义同上, 包括:

在酰氯或浓硫酸等脱水剂存在下, 用烷基醇或芳醇 (R_2H) 与甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物中的一种或多种进行反应, 制得式 I 的甘草次酸酯。其
 15 中甘草酸盐可以列举地为甘草酸的钾、钠、铵、钙或镁盐。

甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物可以直接购买得到, 或通过从甘草中提取得到甘草酸, 再制成盐或衍生物。其中 18α -甘草酸可以通过 ZL02111693.8 的方法将天然的甘草酸碱催化异构化得到。

其中酰氯可以为草酰氯、乙酰氯或磺酰氯等, 其中磺酰氯可以为甲磺酰氯、
 20 苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯等。其中每 1 摩尔甘草酸、甘草酸盐、或甘草酸衍生

物需要酰氯的用量为 1-20 摩尔，浓硫酸的用量为 0.5-10 摩尔，优选酰氯的用量为 3-5 摩尔，浓硫酸的用量优选为 0.5-5 摩尔。

合成式 I 的甘草次酸酯的方法中，反应在溶剂中进行，或以参加反应的醇为溶剂，反应溶剂为能溶解甘草酸、甘草酸盐和/或甘草酸衍生物的溶剂，如
5 N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃等。当烷基醇为低级醇时，优选直接以参加反应的醇为溶剂。

在一个具体实施方案中，式 I 的甘草次酸酯的制备方法包括：将甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物加入无水乙醇中，加入浓硫酸或酰氯，加热回流，冷却，结晶出固体，过滤，用乙醇/水精制，干燥，得目标化合物；或者将甘草
10 酸或甘草酸盐加入无水甲醇中，加入乙酰氯，加热回流，冷却，结晶出固体，过滤，用乙醇/水精制，干燥，得目标化合物。

术语“直链或支链的 C_1-C_{18} 烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。所述烷基具有 1-18 个碳原子，优选具有 1-6 个碳原子。所述烷基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素和羟基的取代基所取代。未取代的烷基实例包括但不限于甲
15 基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-甲基己基等等。

术语“直链或支链的 C_1-C_{18} 烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的不饱和的脂肪烃基团，其中含有至少一个不饱和键，其通过单键与分子的
20 其余部分连接。所述烯基具有 1-18 个碳原子，优选具有 1-6 个碳原子。所述烯基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素、羟基或羧基的取代基所取代。未取代的烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丙烯-2-基、正丁烯基、异丁烯基、正戊烯基、2-甲基丁烯基、正己烯基、2-甲基己烯基等等。

术语“芳基”是指具有完全共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香
25 环基团，其具有 6-14 个碳原子，优选具有 6-12 个碳原子，最优选具有 6 个碳原子。芳基可以是未取代的或被选自如下的取代基中的一种或多种所取代：烷基、芳基、芳烷基、胺基、卤素和羟基。未取代的芳基的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

本发明还提供了式 II 化合物及包含式 II 化合物的组合物在治疗炎症、溃

疡和肝损伤中的一种或多种的用途。

本发明的式 II 化合物可以单独给药，当然一般制成药物制剂的形式，这些制剂至少包括式 II 化合物中的至少一种作为活性成分，还包括一种或多种药学上可接受的载体。这些载体因为给药的方式不同而不同。包括本发明化合物的制剂可以局部或全身给药，包括口服、直肠给药、鼻腔给药、舌下给药、皮肤给药、阴道给药等。

口服组合物可以是固体、凝胶或液体。固体制剂的实例包括但不限于片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。这些制剂可以选择地含有粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂和/或矫味剂等。

10 本发明还提供包含至少一种上述活性成分和至少一种兽用载体的兽药组合物，兽药载体可以为向牛、马、羊、猫、狗、兔或其他动物施用的材料，为兽医领域可以接受的与活性成分相容的固体、液体或气体材料，这些兽药组合物可以通过口服和非肠胃途径等给药。

15 本发明人通过简单的方法合成了甘草次酸酯，并且特别地，合成了 11-脱氧-18 α -甘草次酸酯。11-脱氧-18 α -甘草次酸酯具有抗炎、抗溃疡活性；可以用于治疗肝损伤、抑制肝细胞坏死并保护肝脏受损，具有治疗肝病的前景；特别是对急性肝损伤和药物性肝损伤有治疗作用，并且副作用低，脂溶性好，容易吸收，吸收利用度高，相对于甘草甜素和甘草酸二铵生物利用度高，降酶作用明显。

20 实施例 6 表明了本发明的式 II 化合物具有抗炎的作用。

实施例 7 和 8 表明本发明的式 II 化合物具有治疗药物性肝损伤的作用。

表 1 和表 2 表明，本发明的式 II 化合物、尤其是优选化合物对 D-Galn 引起的肝损伤有效，能有效抑制血清转氨酶升高，并且优于甘草甜素和甘草酸二铵，尤其是口服效果更好。

25 表 3 和表 4 表明，本发明的式 II 化合物、尤其是优选化合物对 TAA 引起的肝损伤有效，能有效抑制血清转氨酶升高，并且优于甘草酸二铵，能够抑制肝细胞坏死，并且优于甘草酸二铵。

本发明简单的合成方法直接以甘草酸或其衍生物为起始原料，通过简便且高产率的方法得到甘草次酸酯，从而得到 11 位脱氧的甘草次酸酯。有利于对

自然资源甘草的充分利用，减少了资源浪费。

下面通过具体的实施例来说明本发明，这些实施例并不用于限定本发明的范围。

5 具体实施方式

下面具体实施例采用的试剂都为分析纯试剂。

仪器：红外光谱采用的是 PE 公司的 Spectrum one 傅立叶变换红外光谱仪，采用 KBr 压片； ^1H NMR、 ^{13}C -NMR 谱采用 BRUKER AV-500 型核磁共振仪，溶剂： CDCl_3 ，TSM 为内标。

10

实施例 1 18β -甘草次酸甲酯的合成

方法 1、将 18β -甘草酸 10g 加入 100ml 无水甲醇中，加入 5ml 乙酰氯，加热回流 2 小时，加入 100ml 水，冷却，结晶出固体，过滤，用乙醇/水精制，干燥，得标题化合物，收率 82%。

15 方法 2、将 18β -甘草酸单铵盐 20g 加入 100ml 无水甲醇中，加入 10ml 乙酰氯，加热回流 2 小时，颜色变褐色，加入 200ml 水，冷却，结晶出固体，过滤，用乙醇/水精制，干燥，得标题化合物，收率 79%。

IR: $\nu_{\text{as}}(-\text{OH}) 3387\text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(-\text{COOCH}_3) 1725\text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(=\text{O}) 1657, 1621\text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(\text{A 区}) 1387, 1361\text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(\text{B 区}) 1322, 1278, 1246\text{cm}^{-1}$ 。

20

实施例 2 18α -甘草次酸乙酯的合成

方法 1、将 18α -甘草酸 10g 加入 100ml 无水乙醇中，加入 5ml 乙酰氯，加热回流 2 小时，加入 100ml 水，冷却，结晶出固体，过滤，用 80%乙醇精制，干燥，得标题化合物，收率 85%。

25 方法 2、将 18α -甘草酸 10g 加入 100ml 无水乙醇中，加入 1ml 浓硫酸，加热回流 8 小时，加入 100ml 水，冷却，结晶出固体，过滤，用乙醇/水精制，干燥，得标题化合物，收率 82%。

^1H -NMR (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.14 (q,

2H), 5.57 (s, 1H)。

^{13}C -NMR (ppm): 14.13, 15.62, 15.94, 16.47, 17.54, 18.49, 20.65, 20.75, 26.65, 27.22, 28.07, 28.40, 31.70, 33.75, 35.45, 35.97, 36.84, 37.60, 39.02, 39.09, 40.37, 42.39, 43.80, 44.89, 54.99, 60.42, 60.66, 5 78.70, 124.08, 165.64, 178.20, 199.74。

实施例 3 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯的合成

将 11g 18 α -甘草次酸乙酯和 6g 锌粉加入 150ml 1, 4-二氧六环中, 加入少许水, 通入氯化氢气体, 搅拌反应 5 个小时。过滤, 母液蒸去溶剂, 加入 10 50ml 水和 100ml 乙酸乙酯搅拌, 分层, 有机层用水洗涤, 蒸干, 用乙醇/水精制, 得 8.6g 白色晶体。

IR: ν_{as} (-OH) 3374cm^{-1} , ν_{as} (-COOCH₃) 1727cm^{-1} , ν_{as} (A 区) 1382cm^{-1} , ν_{as} (B 区) $1300, 1278\text{cm}^{-1}$ 。

^1H -NMR: (ppm) 0.66 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 4.12 (q, 15 2H), 5.18 (t, 1H)。

^{13}C -NMR (ppm): 14.19, 15.24, 15.69, 15.83, 17.44, 18.30, 20.93, 23.17, 23.17, 26.28, 27.27, 28.14, 28.73, 32.38, 34.15, 34.96, 36.07, 36.86, 38.11, 38.76, 38.86, 39.46, 39.55, 42.70, 43.67, 47.24, 55.31, 20 60.20, 79.02, 117.55, 142.09, 179.03。

实施例 4 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

1、11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯与复方甘草甜素注射液对 ICR 雄性小鼠的 D-Galn 急性肝损伤模型进行治疗比较。 25

试验方法: ICR 雄性小鼠 60 只, 随机分成 6 组, 每组 10 只: 模型组、复方甘草甜素注射组 (60mg/kg)、复方甘草甜素灌胃组 (240mg/kg)、11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯高剂量组 (240mg/kg)、中剂量组 (120mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg)。按 10ml/kg 体积每天各组腹腔注射或灌胃给药, 连续给药 6 天,

模型组灌胃给予等量 0.5%CMC-Na。结果见下表:

表 1. 11-脱氧-18 α-甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率%	U/ml	抑制率%
模型组	-	IG	10	2084 ± 1619		1952 ± 1644	
复方甘草甜素	60	IP	10	629 ± 422*	70	523 ± 344*	73
注射液	240	IG	10	896 ± 734*	57	767 ± 638*	61
11-脱氧-18 α- 甘草次酸乙酯	240	IG	10	311 ± 256**	85	317 ± 214**	84
	120	IG	10	474 ± 345**	77	414 ± 340**	79
	60	IG	10	833 ± 564*	60	777 ± 533*	60

*p<0.05 **p<0.01 相对于模型组

5

2、ICR 雄性小鼠 60 只，随机分成 6 组，每组 10 只：模型组、甘草酸二铵原料组 (240mg/kg)、甘草酸二铵注射液组 (60mg/kg)、11-脱氧-18 α-甘草次酸乙酯高剂量组 (240 mg/kg)、中剂量 (120 mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg)，连续给药 7 天，模型组 IG 给予等量 0.5%CMC-Na。结果见下表:

10

表 2 11-脱氧-18 α-甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率%	U/ml	抑制率%
模型组	-	IG	10	1949 ± 1307		1140 ± 799	
甘草酸二铵	60	IP	10	383 ± 393**	80	308 ± 389**	73
	240	IG	10	993 ± 479*	49	566 ± 291*	50
11-脱氧-18	240	IG	10	372 ± 440**	81	266 ± 192**	77
α-甘草次酸	120	IG	10	452 ± 432**	77	292 ± 215**	74
乙酯	60	IG	10	767 ± 739*	61	353 ± 256**	69

* p<0.05 **p<0.01 相对于模型组

实施例 5 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 TAA 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

ICR 雄性小鼠 50 只, 随机分成 5 组, 每组 10 只: 模型组、甘草酸二铵组 (240mg/kg)、11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯高剂量组 (240mg/kg)、中剂量组 (120 mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg), 模型组 IG 给予等量 0.5%CMC-Na。结果见下表:

表 3 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 TAA 急性肝损伤模型小鼠血清转氨酶的影响

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率%	U/ml	抑制率%
模型组	-	IG	10	2279 $\pm$ 872		1717 $\pm$ 744	
甘草酸二铵	240	IG	10	1568 $\pm$ 721	31	1039 $\pm$ 623*	40
11-脱氧-18	240	IG	10	992 $\pm$ 558**	56	738 $\pm$ 258**	57
α -甘草次酸	120	IG	10	1117 $\pm$ 707**	51	823 $\pm$ 530**	52
乙酯	60	IG	10	1177 $\pm$ 701**	48	940 $\pm$ 582*	45

* p<0.05 **p<0.01 vs 模型组

10

表 4 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 TAA 急性肝损伤模型小鼠肝细胞坏死的影响

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	肝细胞坏死分级					平均级数
				0	1	2	3	4	
模型组	-	IG	10	0	1	6	3	0	2.2
甘草酸二铵	240	IG	10	0	7	3	0	0	1.3**
11-脱氧-18 α 甘 草次酸乙酯	240	IG	10	1	6	3	0	0	1.2**
	120	IG	10	1	5	4	0	0	1.3**
	60	IG	10	1	4	5	0	0	1.4*

* p<0.05 **p<0.01 vs 模型组

实施例 6 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯的抗炎作用

利用大鼠足跖注射角叉菜胶导致肿胀, 观察药物的抗炎作用。其中:

(1) 实验材料

动物: 雄性 SD 大鼠, 150-180g;

致炎剂: 角叉菜胶;

5 受试物: 用 1% CMC-Na 将 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯配制成所需浓度;

阳性药: 吲哚美辛, 用 1%CMC-Na 配制成所需浓度;

(2) 实验方法

10 将大鼠 50 只, 随机分为 5 组每组 10 只, 分别为模型组、阳性组(施用吲哚美辛 10mg/kg)、受试药物各剂量组(30、60、120mg/kg)。各组动物连续给药 3 天, 末次给药前, 以微量吸管测量法测定给药前大鼠左后足容积。然后分别灌胃给予药物或 CMC-Na, 1 小时后用 0.25ml 注射器吸取新鲜配制的角叉菜胶, 用 4 号针头注入大鼠左后足跖皮下 0.05ml/爪, 然后分别于 1、3、4、5 及 7 小时、以同样方法测给药后大鼠左后足容积 2 次, 取平均值, 以致炎前后足容积差值为肿胀度。

15 (3) 统计学处理

计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间实验数据的比较采用两样本均数的 t 检验。

P<0.05 或 P<0.01 认为具有统计学显著性意义。

(4) 实验结果

20 大鼠足跖皮下注射角叉菜胶后 1h 出现明显的肿胀, 由表 5 可知受试药物各剂量组在 4 小时开始可显著抑制角叉菜胶引起的大鼠足肿胀。

表 5 化合物对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀度的影响 (N=10)

组别	剂量 mg/kg	致炎后足跖肿胀度 (ml)				
		1h	3h	4h	5h	7h
模型组	---	0.24 $\pm$ 0.10	0.32 $\pm$ 0.09	0.49 $\pm$ 0.12	0.53 $\pm$ 0.11	0.38 $\pm$ 0.11
受试药物	30	0.20 $\pm$ 0.10	0.27 $\pm$ 0.10	0.33 $\pm$ 0.11*	0.39 $\pm$ 0.11*	0.27 $\pm$ 0.12
	60	0.17 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.15	0.37 $\pm$ 0.11*	0.37 $\pm$ 0.07**	0.29 $\pm$ 0.09
	120	0.20 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.09**	0.42 $\pm$ 0.12*	0.28 $\pm$ 0.09
吲哚美辛	10	0.13 $\pm$ 0.05**	0.17 $\pm$ 0.07**	0.24 $\pm$ 0.09**	0.22 $\pm$ 0.06**	0.16 $\pm$ 0.05*

*P<0.05, **P<0.01, 与模型组比较

(5)、结论

本实验结果显示了,本发明化合物能够有效抑制角叉菜胶导致的大鼠足肿胀,减少炎性渗出,具有显著的抗炎作用。

5

实施例7 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 BCG+LPS 导致的肝损伤的保护作用

(1) 实验药品、实验动物及实验仪器

1.1 药品:

11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯:由江苏正大天晴药业股份有限公司研发中心
10 中药实验室提供。联苯双酯滴丸:北京协和药厂生产。人日用量为 45mg,作为阳性对照药。药物均按实验要求用生理盐水配制成合适浓度。

卡介苗 (BCG):上海生物制品研究所。脂多糖 (LPS):美国 Sigma 公司产品。AST、ALT 试剂盒:南京建成生物工程研究所。

1.2 动物

15 昆明种小白鼠,购自中国药科大学实验动物中心。小鼠药液灌胃体积 0.25ml/10g。

1.3 仪器

紫外分光光度计 UV-265。

(2) 实验方法

20 取 18—22g 昆明种小鼠 60 只,全雄,按体重随机分为六组:正常对照组、模型对照组、联苯双酯对照组、各剂量 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯组 (240、120、60mg/kg)。各组动物适应性喂养 3 天后,除正常对照组外,其余各组每只小鼠 1 次尾静脉注射 BCG 5×10^7 个活菌。各组动物第二天开始分别灌胃给予生理盐水 (正常对照组和模型组) 或受试药物,连续 7 天。末次灌胃后一小
25 时,除正常组外每只小鼠 1 次尾静脉注射 LPS 10 μ g。正常对照组两次都以相同方法注射等量生理盐水。造模后,动物禁食,自由饮水过夜 12 小时后,眼眶取血,2500rpm 离心 15min 分离血清,测定血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)。结果进行组间 t 检验,见表 6:

表 6 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 BCG+LPS 导致的肝损伤小鼠肝脏功能的影响 ($\bar{X} \pm s$, n=10)

组别	mg/kg	AST (U/L)	ALT (U/L)
正常对照组	等体积NS	114.3 $\pm$ 20.6	91.6 $\pm$ 3.8
模型对照组	等体积NS	232.5 $\pm$ 39.6#	152.2 $\pm$ 19.4#
联苯双酯	5.85	152.3 $\pm$ 41.6*	110.5 $\pm$ 11.9*
11-脱氧-18 α	240	169.3 $\pm$ 38.4*	89.4 $\pm$ 13.2*
-甘草次酸	120	190.1 $\pm$ 43.3*	108.7 $\pm$ 20.0*
乙酯	60	227.2 $\pm$ 59.7	105.3 $\pm$ 18.61*

注：与正常对照组比# P<0.05；与模型对照组比*P<0.05；

(3) 实验结果

从实验结果可知本发明式 II 化合物特别是 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯具有良好的保肝降酶作用，能有效治疗因免疫因素导致的肝细胞损伤。

5

实施例 8 本发明式 II 化合物对醋氨酚所致小鼠肝损伤的保护作用

(1) 试验材料：

11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯：由江苏正大天晴药业股份有限公司研发中心中药实验室提供。联苯双酯滴丸：北京协和药厂生产。人日用量为 45mg，作为阳性对照药。醋氨酚：锦州生化药厂生产。药物均按实验要求用生理盐水配制成合适浓度。AST、ALT 试剂盒：南京建成生物工程研究所。

(2) 实验方法：

取小鼠 60 只，随机分成 6 组：正常对照组；联苯双酯组（阳性药物组）；模型对照组；各剂量 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯组（240、120、60mg/kg）；
15 各组动物适应性喂养 3 天后，每组动物连续灌胃给药 10 天（1 次/天），正常对照组及模型组给予生理盐水，每只 0.2ml/只。末次给药 6h 后除正常对照组

外, 其余各组腹腔注射 $400\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 醋氨酚。12h 后眼静脉取血, 测定 ALT、AST 活性。结果进行组间 t 检验, 见表 2:

表 7 式 II 化合物对醋氨酚导致的肝损伤小鼠肝脏功能的影响 ($\bar{X} \pm s$, $n=10$)

组别	mg/kg	AST (U/L)	ALT (U/L)
正常对照组	等体积NS	112.5 ± 21.8	98.1 ± 13.2
模型对照组	等体积NS	$275.1 \pm 33.4\#$	$180.2 \pm 21.5\#$
联苯双酯	5.85	$162.3 \pm 31.7^*$	$134.6 \pm 12.9^*$
11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯	240	$122.3 \pm 28.0^*$	$119.4 \pm 15.2^*$
	120	$158.1 \pm 46.9^*$	$133.3 \pm 28.7^*$
草次酸乙酯	60	$203.5 \pm 55.4^*$	172.0 ± 39.8

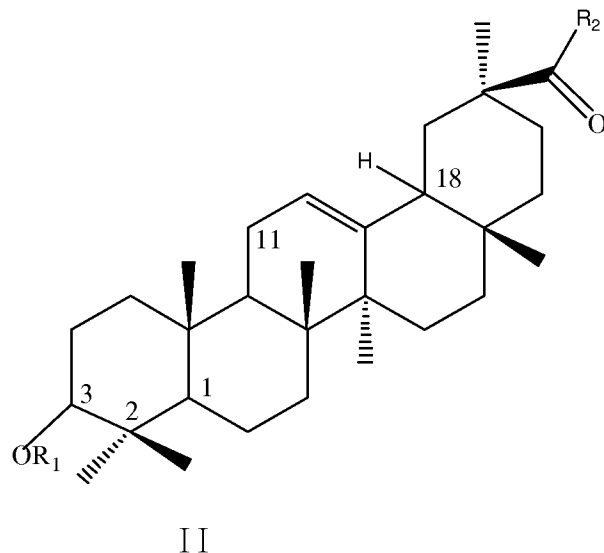
5 注: 与正常对照组比# $P < 0.05$, ; 与模型对照组比* $P < 0.05$ 。

(3) 实验结果

醋氨酚引起的肝损伤主要是因大量醋氨酚在体内主要由 P450 酶系统代谢, 生成过多 N-乙酸-对苯醌亚胺 (NAPQI), 导致肝内谷胱甘肽 (GSH) 耗竭, NAPQI 与肝细胞大分子 (如蛋白质) 形成共价结合, 从而引起肝细胞坏死。实
 10 验结果表明本发明式 II 化合物特别是 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯能降低 AST、ALT, 有效保护醋氨酚导致的肝细胞损伤, 可用于治疗药物引起的肝损伤。

权 利 要 求

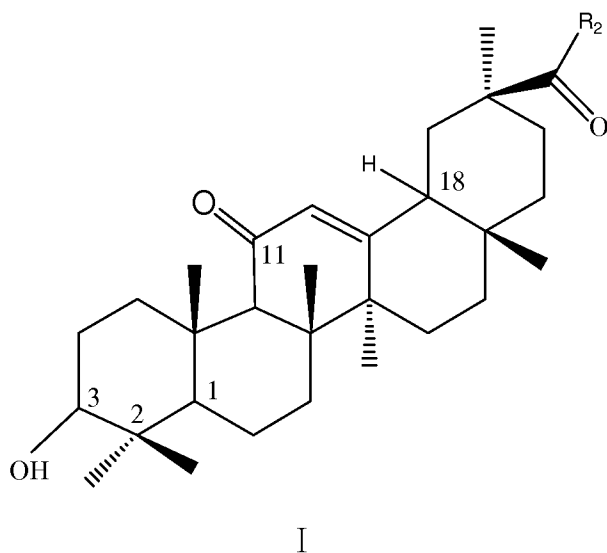
1. 一种化合物，具有式 II 所示的结构，



5 其中， R_1 为 H、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷基甲酰基、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烯基甲酰基或者芳基甲酰基； R_2 为直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷氧基或者芳氧基；18 位为 α 构型； R_1 优选为 H、直链或支链的 C_1 - C_6 烷基甲酰基或者直链或支链的 C_1 - C_6 烯基甲酰基； R_2 优选为直链或支链的 C_1 - C_6 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物为 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯。

10 3. 一种制备式 I 所示化合物的方法，

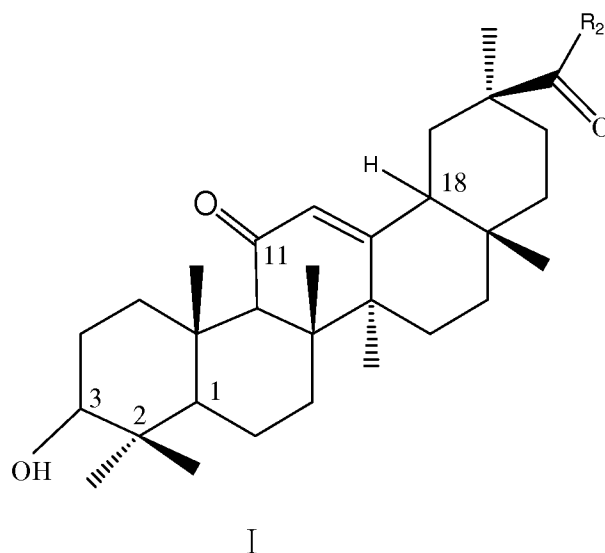


其中， R_2 为直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷氧基或芳氧基，优选为直链或支链的 C_1 - C_6 烷氧基；18 位为 α 或 β 构型；

该方法包括：在脱水剂的存在下，将 R_2H 与甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物中的一种或多种进行反应，其中所述脱水剂优选为酰氯或浓硫酸，酰氯优选为甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物与酰氯的用量的比为 1 摩尔：1-20 摩尔；甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物与浓硫酸的用量的比为 1 摩尔：0.5-10 摩尔。

5. 一种制备权利要求 1 所述化合物的方法，包括在有机溶剂中将 18 位为 α 构型的式 I 所示化合物的 11 位脱氧还原，



10 并根据需要再进行 3 位羟基的酯化；

其中， R_2 为直链或支链的 C_1-C_{18} 烷氧基或芳氧基，优选为直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中脱氧还原采用克莱门森还原法或催化氢化法。

15 7. 一种药物组合物，其中以权利要求 1 或 2 所述的化合物为活性成分，还包括一种或多种药学上可接受的载体。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或权利要求 7 所述的组合物在制备治疗炎症和/或治疗肝损伤药物中的用途。

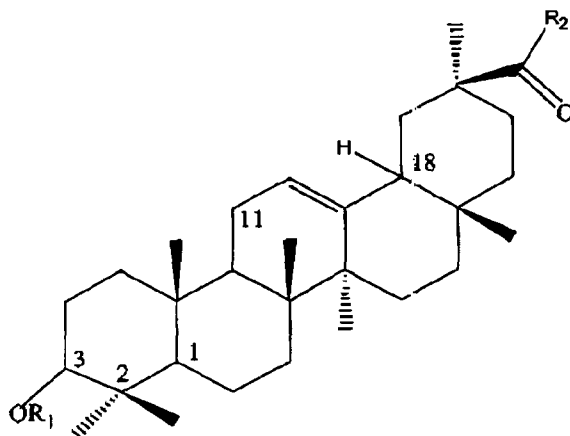
9. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或权利要求 7 所述的组合物在治疗炎症和/或治疗肝损伤中的用途。

10. 权利要求 9 所述的用途，其中肝损伤为药物性肝损伤。

经修改的权利要求
国际局收到日：2010年11月8日(08.11.2010)

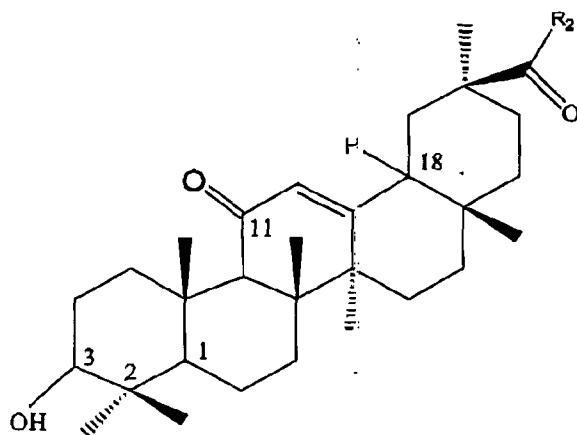
权利要求

1. 一种化合物，具有式 II 所示的结构，



II

- 5 其中， R_1 为 H、直链或支链的 C_1-C_{18} 烷基甲酰基、直链或支链的 C_1-C_{18} 烯基甲酰基或者芳基甲酰基； R_2 为直链或支链的 C_1-C_{18} 烷氧基或者芳氧基；18 位为 α 构型； R_1 优选为 H、直链或支链的 C_1-C_6 烷基甲酰基或者直链或支链的 C_1-C_6 烯基甲酰基； R_2 优选为直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基；且式 II 化合物不为 11-脱氧-18 α -甘草次酸甲酯。
- 10 2. 根据权利要求 1 所述的化合物为 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯。
3. 一种制备式 I 所示化合物的方法，



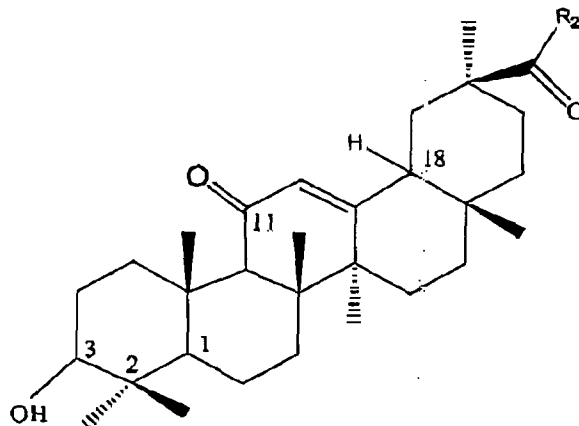
I

其中, R_2 为直链或支链的 C_1-C_{18} 烷氧基或芳氧基, 优选为直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基; 18 位为 α 或 β 构型;

该方法包括: 在脱水剂的存在下, 将 R_2H 与甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物中的一种或多种进行反应, 其中所述脱水剂优选为酰氯或浓硫酸, 酰氯优选为甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物与酰氯的用量的比为 1 摩尔: 1-20 摩尔; 甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物与浓硫酸的用量的比为 1 摩尔: 0.5-10 摩尔。

5. 一种制备权利要求 1 所述化合物的方法, 包括在有机溶剂中将 18 位为 α 构型的式 I 所示化合物的 11 位脱氧还原,



I

并根据需要再进行 3 位羟基的酯化;

其中, R_2 为直链或支链的 C_1-C_{18} 烷氧基或芳氧基, 优选为直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中脱氧还原采用克莱门森还原法或催化氢化法。

7. 一种药物组合物, 其中以权利要求 1 或 2 所述的化合物为活性成分, 还包括一种或多种药学上可接受的载体。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或权利要求 7 所述的组合物在制备治疗炎症和/或治疗肝损伤药物中的用途。

9. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或权利要求 7 所述的组合物在治疗炎症和/

或治疗肝损伤中的用途。

10. 权利要求 9 所述的用途，其中肝损伤为药物性肝损伤。

条约第19条第(1)款的声明

申请人根据 PCT 第 19 条的规定，对权利要求进行了修改，现对所作修改作出以下声明：

修改后的权利要求 1 中式 II 化合物不为 11-脱氧-18 α -甘草次酸甲酯，相对于对比文件具有新颖性和创造性，符合 PCT 第 33 条(2)(3)的规定。

权利要求 5-6 为权利要求 1 所述化合物的制备方法，权利要求 7 为包含权利要求 1 所述化合物的药物组合物，权利要求 8-10 为所述化合物或所述组合物的用途，在权利要求 1 具有新颖性和创造性的前提下，其同样具有新颖性和创造性，符合 PCT 第 33 条(2)(3)的规定。

权利要求 3-4 中制备的式 I 化合物是用以制备修改后的权利要求 1 中的式 II 化合物。因此，权利要求 3-4 和修改后的权利要求 1-2 和 5-10 之间具备单一性。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/073339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07J63/-, A61K31/56, A61P1/-, A61P29/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG CAPLUS, CASREACT, glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, glycyrrhetic acid, glycyrrhetate, preparation, synthesis, substructure search according to formula II

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TERASAWA, T., et al., "Glycyrrhetinic acid derivatives as potent inhibitors of Na ⁺ -, K ⁺ -ATPase. Synthesis and structure-activity relationships", Eur. J. Med. Chem, 1992, vol. 27, No. 4, pages 345-351, see the third paragraph on the right column of page 346 and compounds 13a and 27a on page 350	1, 5, 6
Y	JP59172420 A (MARUZEN SEIYAKU KK, et al.)	5-6
Y	29 Sep. 1984 (29.09.1984), see the whole document, especially pages 1-2 and examples 1-6 on the description	1-2, 5-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 Aug. 2010 (12.08.2010)Date of mailing of the international search report
09 Sep. 2010 (09.09.2010)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
XU Chi
Telephone No. (86-10)62086336

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/073339

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PEN Zimo, "Recent advances and prospect on glycyrrhetic acid and its derivatives", Acta Chinese Medicine And Pharmacology, 1998, No.1, pages 32-35, see section 2.6	1-2, 5-10
A	LIU Wencong, et al., "Studies on the synthesis of methyl glycyrrhetate by hydrothermal method", Journal of Northeast Normal University (Natural Science Edition), Dec. 2007, Vol. 39, No. 4, pages 154-156	3-4
A	CN101062937 A (JIANGSU ZHENGDA TIANQING MEDICINE LTD CO) 31 Oct. 2007 (31.10.2007), see the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/073339

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet for details.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/CN2010/073339

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/073339

Explanations for Box No. III

This application contains the following two inventions:

1) claims 1-2 relate to a compound of formula II, claims 5-6 relate to a method for preparing the compound of formula II, claim 7 relates to a pharmaceutical composition containing the compound of formula II as an active component, and claims 8-10 relate to the use of the compound according to claim 1 or claim 2 or the composition according to claim 7;

2) claims 3-4 relate to a method for preparing the compound of formula I.

The inventions listed as above are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1, thus unity of the inventions is lacking. The reason is as following: the same technical feature of each claim in invention 1) is the compound of formula II, and the same technical feature of each claim in invention 2) is the compound of formula I. However, the compound of formula I of invention 2) is known in the prior art (for example, see LIU Wencong, et al., "Studies on the synthesis of methyl glycyrrhetate by hydrothermal method", Journal of Northeast Normal University (Natural Science Edition), Dec. 2007, Vol. 39, No. 4, pages 154-156). Thus, above two inventions don not include the same or corresponding special technical features, and unity of these inventions is lacking.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07J 63/00 (2006.01) i

A61K31/56 (2006.01) i

A61P1/16 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07J63/-, A61K31/56, A61P1/-, A61P29/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, CASREACT, 甘草酸, 甘草次酸, 甘草次酸酯, 制备, 合成, glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, glycyrrhetic acid, glycyrrhetate, 根据式 II 进行了结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	TERASAWA, T.等, “Glycyrrhetinic acid derivatives as potent inhibitors of Na ⁺ -, K ⁺ -ATPase. Synthesis and structure-activity relationships”, Eur. J. Med. Chem, 1992 年, 第 27 卷, 第 4 期: 345-351 页, 参见第 346 页右栏第 3 段, 第 350 页化合物 13a 和 27a	1, 5, 6
Y		5-6
Y	JP59172420 A (MARUZEN SEIYAKU KK 等) 29.9 月 1984 (29.09.1984), 参见全文, 尤其是说明书第 1-2 页和实施例 1-6	1-2, 5-10
Y	彭子模, “甘草次酸及其衍生物的研究现状和展望”, 中医药学报, 1998 年, 第 1 期: 32-35 页, 参见 2.6 节	1-2, 5-10
☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 12. 8 月 2010 (12.08.2010)		国际检索报告邮寄日期 09.9 月 2010 (09.09.2010)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 徐赤 电话号码: (86-10) 62086336

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	刘文丛等, “水热法合成甘草次酸甲酯的研究”, 东北师大学报(自然科学版), 2007 年 12 月, 第 39 卷, 第 4 期: 154-156 页	3-4
A	CN101062937 A (江苏正大天晴药业股份有限公司) 31.10 月 2007 (31.10.2007), 参见全文	1-10

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

详情参见附加页

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2010/073339

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP59172420 A	29.09.1984	无	
CN101062937 A	31.10.2007	无	

对第 III 栏的说明:

本申请包括了以下 2 组发明:

- 1) 权利要求 1-2 涉及式 II 化合物, 权利要求 5-6 涉及式 II 化合物的制备方法, 权利要求 7 涉及一种以式 II 化合物为活性成分的药物组合物, 权利要求 8-10 涉及权利要求 1 或 2 所述化合物或权利要求 7 所述组合物的用途;
- 2) 权利要求 3-4 涉及式 I 化合物的制备方法。

上述列出的发明不具有 PCT 细则 13.1 所规定的相互关联的一个总的发明构思, 由此不具备单一性。理由如下: 第 1) 组发明的各个权利要求之间共有的技术特征是式 II 化合物, 第 2) 组发明的各个权利要求之间共有的技术特征是式 I 化合物。但根据现有技术文件 (例如参见刘文丛等, “水热法合成甘草次酸甲酯的研究”, 东北师大学报 (自然科学版), 2007 年 12 月, 第 39 卷, 第 4 期: 154-156 页) 可知第 2) 组发明的式 I 化合物是已知的。因此上述两组发明之间不具有相同或相应的特定技术特征, 不具备单一性。

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07J 63/00 (2006.01) i

A61K31/56 (2006.01) i

A61P1/16 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i