

(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
2013 年 12 月 19 日 (19.12.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/185613 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 71/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/077165
- (22) 国际申请日: 2013 年 6 月 13 日 (13.06.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
PCT/CN2012/076840 2012 年 6 月 13 日 (13.06.2012)
CN
- (71) 申请人: 杭州本生药业有限公司 (HANGZHOU BENSHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国浙江省杭州市滨江区江陵路 88 号 6 幢 4 层, Zhejiang 310051 (CN)。
- (72) 发明人: 徐荣臻 (XU, Rongzhen); 中国浙江省杭州市黄姑山路 20 号 1 幢 3 单元 101 室, Zhejiang 310012 (CN)。 荣风光 (RONG, Fengguang); 中国浙江省杭州市西湖区天目山路 150 号世贸丽晶城初阳苑 3 单元 501 室, Zhejiang 310012 (CN)。 谢福文 (XIE, Fuwen); 中国福建省龙岩市上杭县临江镇东方花园西区 3 号, Fujian 364200 (CN)。
- (74) 代理人: 北京市金杜律师事务所 (KING & WOOD MALLESONS); 中国北京市朝阳区东三环中路 1 号

环球金融中心办公楼东楼 20 层, Beijing 10020 (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, BN, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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。

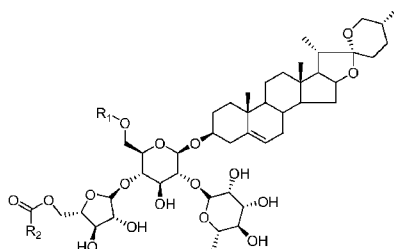
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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))。

(54) Title: ACYLATION DERIVATIVES OF PARIDIS SAPONINS I, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 重楼皂苷 I 的酰化衍生物、及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention belongs to the field of natural medicine and pharmaceutical chemistry. Provided are novel derivatives of paridis saponins I with 5'-acylated arabinofuranosyl group, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Also provided are the method for preparing the compounds, the pharmaceutical composition comprising these compounds, and their application for preparing anti-tumor medicament.

(57) 摘要: 本发明属于天然药物及药物化学领域并涉及通式 I 的新型 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 制备这些化合物的方法、包含该化合物的药物组合物及其在制备抗肿瘤药物中的用途。

WO 2013/185613 A1

重楼皂苷 I 的酰化衍生物、及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于天然药物及药物化学领域，并涉及新型重楼皂苷 I 衍生物，特别是 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物，及制备这些化合物的方法、包含该化合物的组合物及其在制备抗肿瘤药物中的用途。

背景技术

10 重楼皂苷 I (Polyphyllin I, 又称为 Polyphyllin D; 缩写为 PPD 或 PP I) 即 4-O-呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷，是从中药重楼 (Paris Polyphylla)，又称七叶一枝花中提取出的小分子单体。重楼具有抗菌消炎，止痛镇定及抗肿瘤的作用，研究发现其主要活性成分重楼皂苷 I 主要以诱导细胞凋亡的方式发挥抗肿瘤作用，对多种肿瘤细胞抑制作用明显，是一种有应用前景的天然药物。

15 有研究报道了以对鼻咽癌增敏作用明确的 DDP 作为阳性对照，观察重楼皂苷 I 对鼻咽癌 CNE-2 细胞系放射敏感性的影响。结果显示，重楼皂苷 I 对 CNE-2 细胞有增殖抑制作用，呈时间-剂量依赖性，对细胞系有放射增敏作用，且呈浓度依赖性。(花永虹等，重楼皂苷 I 对鼻咽癌 CNE-2 细胞体外放射敏感性的影响. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1387.)

20 萧梅芳等人探讨了重楼皂苷 I 在体外对人肝癌 SMMC-7721 细胞株增殖和凋亡的影响及相关机制。研究显示，重楼皂苷 I 能时间和浓度依赖性的抑制肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖，可能是重楼皂苷 I 通过阻滞肿瘤细胞的生长及诱导细胞凋亡等机制，从而抑制肝癌细胞的增殖。(萧梅芳等，重楼皂苷 I 对肝癌细胞的增殖及凋亡的影响. 生命科学研究. 2011, 15(6):519.)

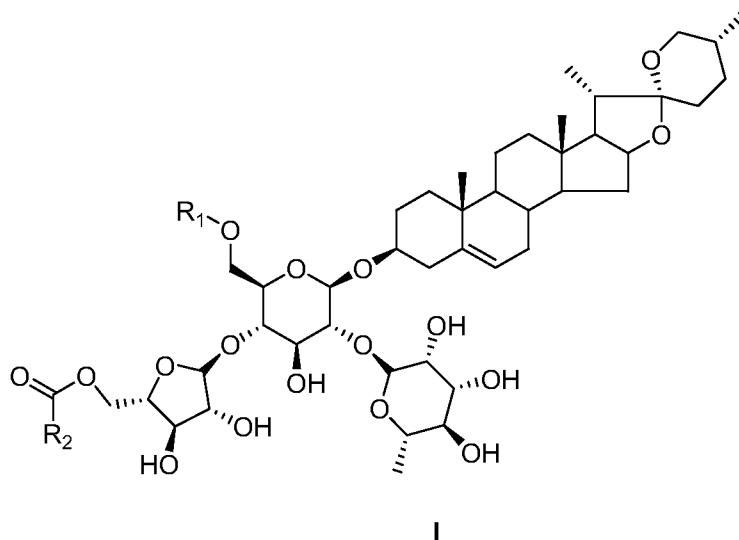
25 在对重楼皂苷 I 的研究中发现，很少有文献报道对重楼皂苷 I 上的自由羟基进行修饰，俞飏等人利用脂肪酶的催化作用，制取了数个酰基化的薯蓣皂苷类化合物，包括对重楼皂苷 I 上的阿拉伯糖基 3, 5 位及 2, 5 位上羟基进行双酰化，但是在对得到的化合物抗肿瘤生物活性体外筛选试验中发现，所得到的化合物活性评价为无效或弱效。(俞飏等，薯蓣皂苷的酰基化衍生物，制备方法及用途. [P] CN 1322729A, 2001.)

30 本发明对重楼皂苷 I 的 5'-位呋喃阿拉伯糖基进行了酰基化的修饰改造，得到的化合物抗肿瘤活性与重楼皂苷 I 相比，活性成倍提高，这是

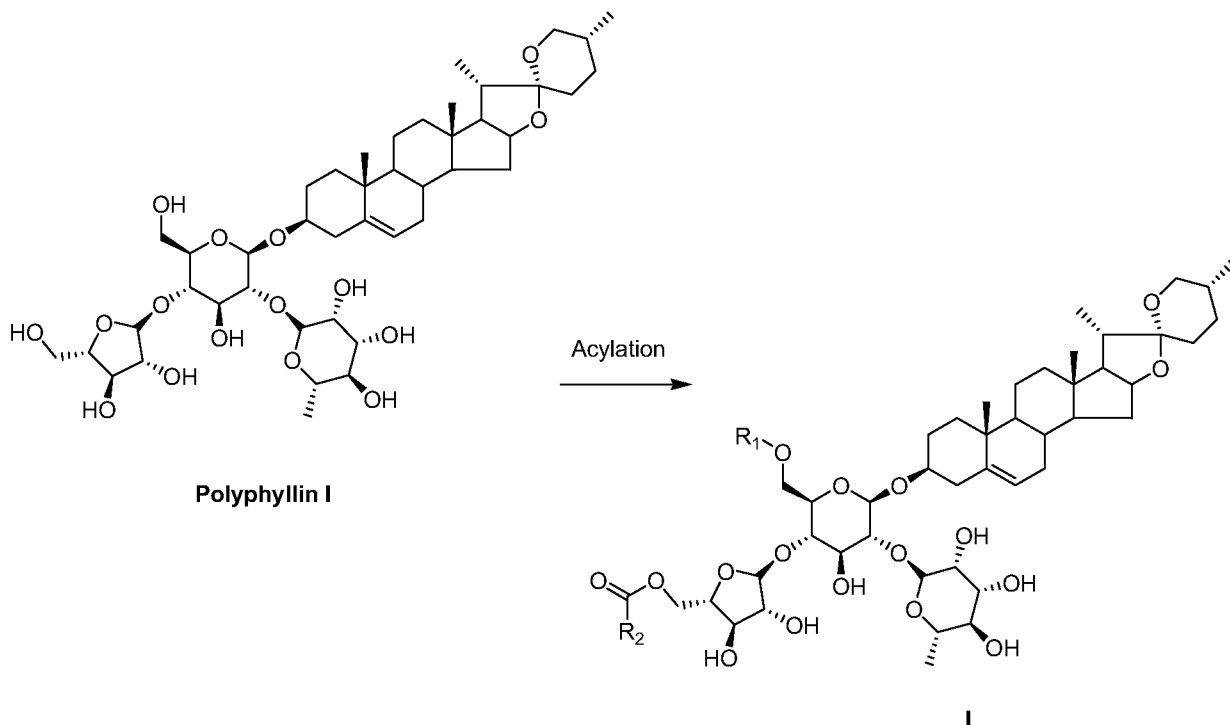
迄今为止所有国内外文献中尚未有过报道的，因此，此类化合物有望开发成为可用于临床的抗肿瘤药物。

发明内容

- 5 本发明的目的之一是提供通式(I)的新型 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的加成物，复合物或者盐：



- 10 其中， R_1 选自 H、取代或无取代的 C_1-C_6 烷基、取代或无取代的 C_2-C_6 烯烷基、取代或无取代的 C_3-C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3-C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基 C_1-C_6 烷基、取代或无取代的杂环基、取代或无取代的杂芳基、取代或无取代的 C_1-C_6 烷酰基或取代或无取代的芳酰基； R_2 选自 H、取代或无取代的 C_1-C_6 烷基、取代或无取代的 C_2-C_7 烯烷基、
- 15 取代或无取代的 C_3-C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3-C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基、取代或无取代的杂环基、或取代或无取代的杂芳基；所述取代是被选自卤素、氨基、 $-NH_{2-n}(C_1-C_6 \text{ 烷基})_n$ 、 $-NH_{2-n}(C_3-C_6 \text{ 环烷基})_n$ 、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、 C_1-C_6 烷氧基、巯基或 C_1-C_6 烷硫基的一个或多个取代基取代，其中 n 是选自 1 或 2 的整数。
- 20 本发明的目的之二是提供制备本发明通式 (I) 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物的方法：



5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢)可由天然提取分离的重楼皂苷 I 与相应的有机酸 R_2CO_2H 在有缩合剂或者催化剂的存在下, 缩合酯化而成; 也可以由重楼皂苷 I 与相应的有机酰氯 R_2COCl 或者有机酸酐 $(R_2CO)_2O$ 在有缩合剂或者碱性试剂存在下, 缩合酯化而成; 或者将有机酸 R_2CO_2H 活化生成中间体, 而后与重楼皂苷 I 反应生成 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢); 也可以将重楼皂苷 I 的呋喃阿拉伯糖基的羟基活化生成中间体, 而后与有机酸 R_2CO_2H 反应生成 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢)。式(I)中 R_2 、有机酸 R_2CO_2H 中 R_2 和有机酰氯 R_2COCl 中 R_2 与上文在式(I)中的定义相同。

本发明的目的之三是提供包含本发明化合物的药物组合物, 所述药物组合物包括至少一种本发明化合物, 和任选的药学上可以接受的赋形剂。

本发明的目的之四是提供本发明化合物或包含该化合物的药物组合物在制备药物、特别是抗肿瘤药物中的用途。相应地, 本发明提供一种治疗肿瘤患者的方法, 包括给予需要治疗的患者治疗有效量的至少一种本发明的化合物。所述肿瘤特别选自白血病、多发性骨髓瘤、

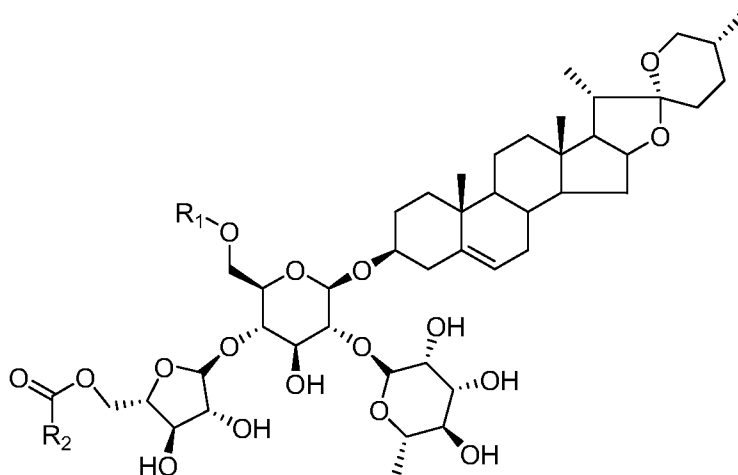
淋巴瘤、肝癌、胃癌、乳腺癌、胆管细胞癌、胰腺癌、肺癌、大肠癌、骨肉瘤、黑色素瘤、人宫颈癌、神经胶质瘤、鼻咽癌、喉癌、食管癌、中耳肿瘤、前列腺癌等。

本发明还涉及用于治疗肿瘤的本发明的化合物。

5

具体实施方式

本发明涉及通式(I)的新型 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的加成物，复合物或者盐。



I

10

其中， R_1 选自 H、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_6 烯烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的杂环基、取代或无取代的杂芳基、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷酰基或取代或无取代的芳酰基；

15 R_2 选自 H、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_7 烯烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基、取代或无取代的杂环基、或取代或无取代的杂芳基；所述取代是被选自卤素、氨基、 $-NH_{2-n}(C_1-C_6 \text{ 烷基})_n$ 、 $-NH_{2-n}(C_3-C_6 \text{ 环烷基})_n$ 、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基或 C_1 - C_6 烷硫基的一个或多个取代基取代，其中 n 是选自 1 或 2 的整数。

20

在一种实施方式中，本发明涉及通式 I 的化合物，其中 R_1 优选自 H。 R_2 优选自是取代或无取代的芳基，所述芳基是苯基。 R_2CO 选自相对

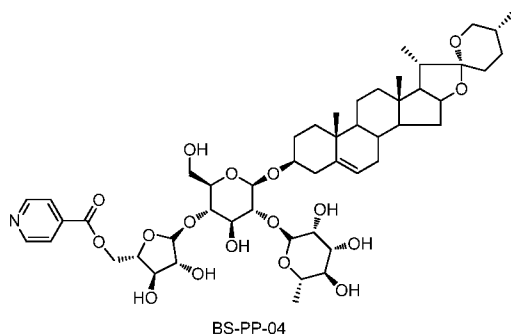
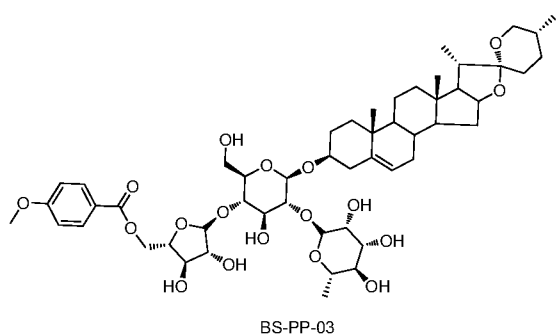
应的有机酸、有机酰氯、或有机酸酐。

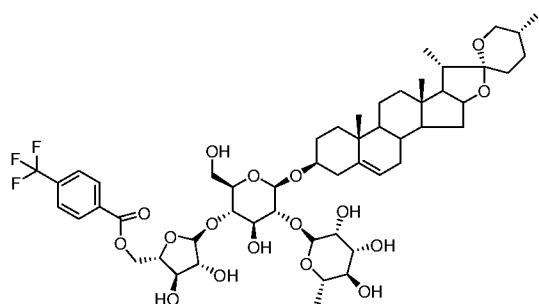
在一种实施方式中，本发明涉及通式 I 的化合物，其中 R_1 优选自 H。
 R_2 优选自是取代或无取代的杂芳基，所述杂芳基是含氮、氧或硫杂原子的五元或六元芳环基团； R_2 中杂芳基更优选为呋喃基、噻吩基、吡啶基
 5 或吡咯基。 R_2CO 选自相对应的有机酸、有机酰氯、或有机酸酐。

在一种实施方式中，本发明涉及通式 I 的化合物，其中 R_1 优选自 H。
 R_2 优选自取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_7 烯烷基、
 取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基或取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基；更优选
 10 为 R_2 是环丙基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、甲基、乙基、
 丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、氨基丁基、芳基甲基、或芳
 基乙基。 R_2CO 选自相对应的有机酸、有机酰氯、或有机酸酐。

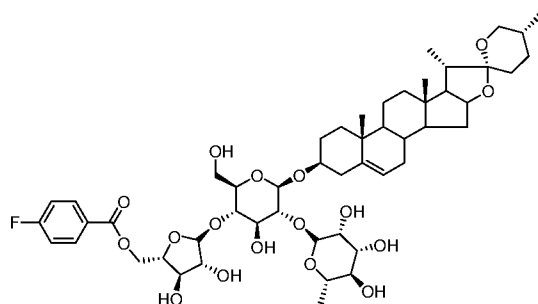
在本发明多个实施方式中，本发明涉及通式 I 的化合物中 R_2 优选被选
 自卤素、氨基、 $-NH_2$ - $(C_1$ - C_6 烷基) $_n$ 、 $-NH_2$ - $(C_3$ - C_6 环烷基) $_n$ 、硝基、氰
 基、羟基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基或 C_1 - C_6 烷硫基的一个或多个
 15 取代基取代，其中 n 是 1 或 2 的整数；所述取代基更优选为氟、氯、溴、
 硝基、氨基、氰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基、乙基、丙基、异
 丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲胺基、二
 甲胺基、乙胺基、二乙胺基、环丙胺基、二环丙胺基、甲硫基、乙硫基、
 丙硫基、丁硫基。 R_2CO 选自相对应的有机酸、有机酰氯、或有机酸酐。

20 本发明的部分化合物如下所示。所列化合物仅对本发明做例举说明，并不对本发明的范围构成任何限制。

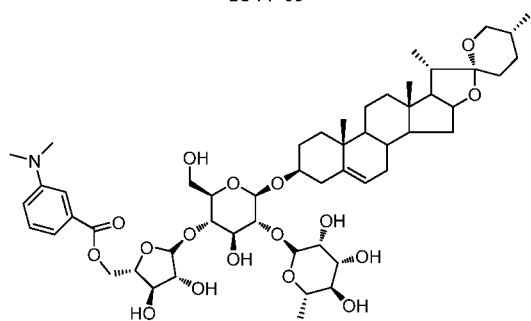




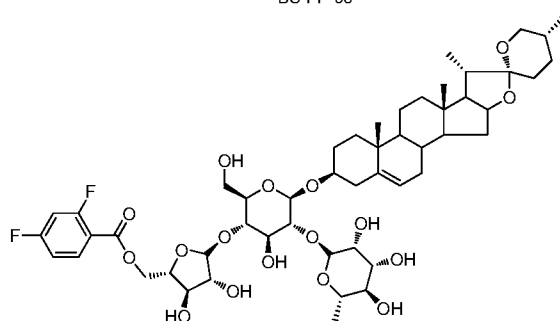
BS-PP-05



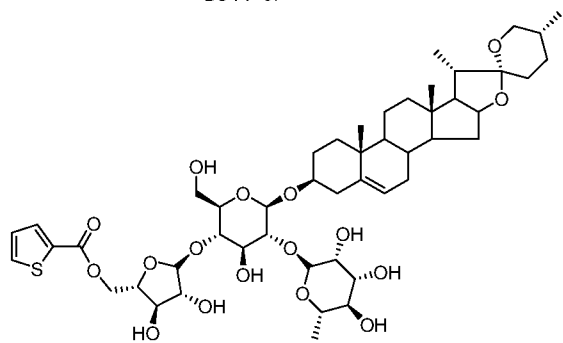
BS-PP-06



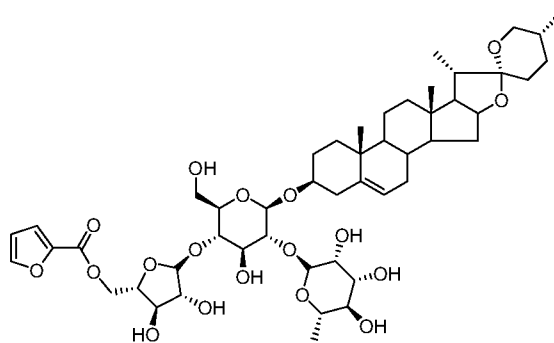
BS-PP-07



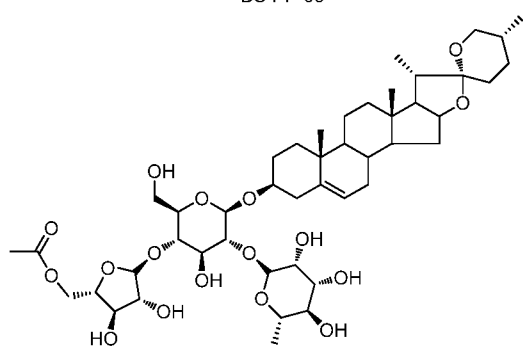
BS-PP-08



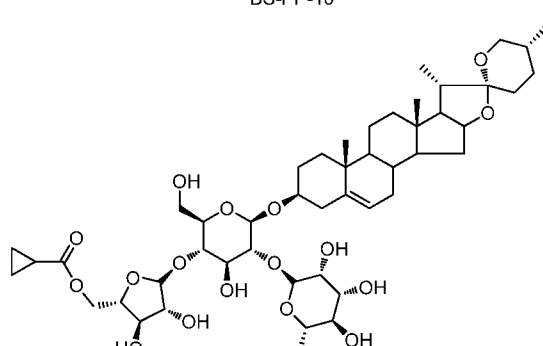
BS-PP-09



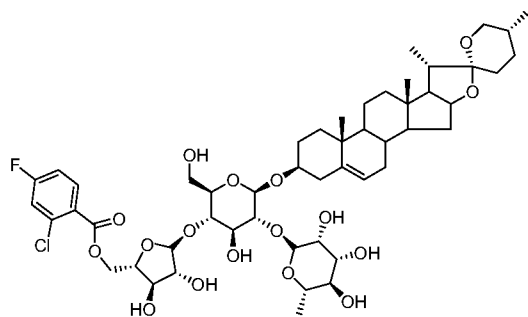
BS-PP-10



BS-PP-11



BS-PP-12

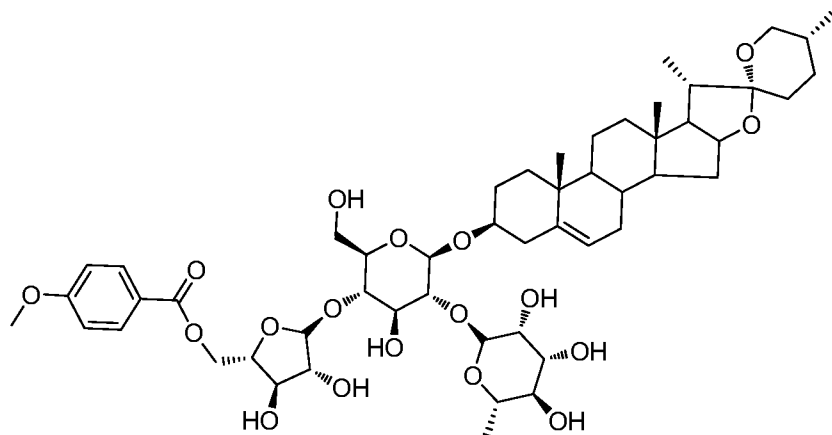


BS-PP-15

上面所列化合物的部分数据如下表所示:

化合物编号	分子式	分子量	外观	状态	反应总收率 (%)
BS-PP-03	C ₅₂ H ₇₆ O ₁₈	989.15	灰白色	粉末状固体	15
BS-PP-04	C ₅₀ H ₇₃ NO ₁₇	960.11	灰白色	粉末状固体	9.1
BS-PP-05	C ₅₂ H ₇₃ F ₃ O ₁₇	1027.12	灰白色	粉末状固体	7
BS-PP-06	C ₅₁ H ₇₃ FO ₁₇	977.11	灰白色	粉末状固体	10
BS-PP-07	C ₅₃ H ₇₉ NO ₁₇	1002.19	灰白色	粉末状固体	12
BS-PP-08	C ₅₁ H ₇₂ F ₂ O ₁₇	995.1	灰白色	粉末状固体	9
BS-PP-09	C ₄₉ H ₇₂ O ₁₇ S	965.15	灰白色	粉末状固体	8.6
BS-PP-10	C ₄₉ H ₇₂ O ₁₈	949.09	灰白色	粉末状固体	16
BS-PP-11	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₇	897.05	灰白色	粉末状固体	15
BS-PP-12	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₇	923.09	灰白色	粉末状固体	11
BS-PP-15	C ₅₁ H ₇₂ ClFO ₁₇	1011.56	灰白色	粉末状固体	5.6

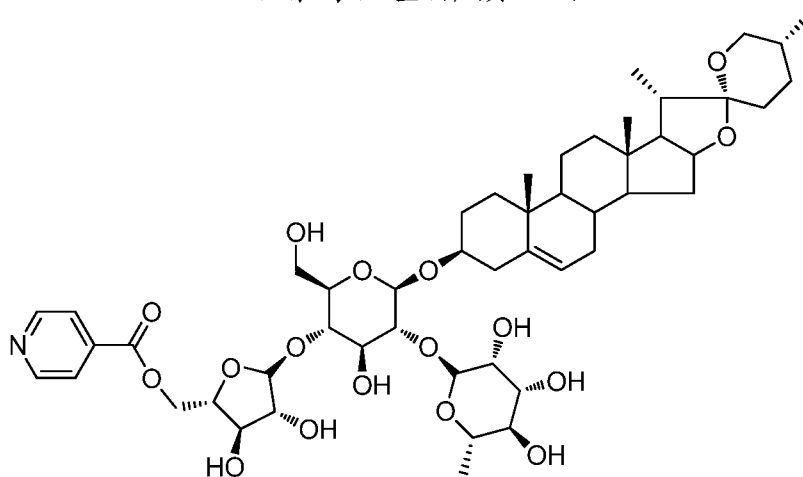
5 在另一种实施方式中, 本发明特别优选如下的通式 I 化合物:



BS-PP-03

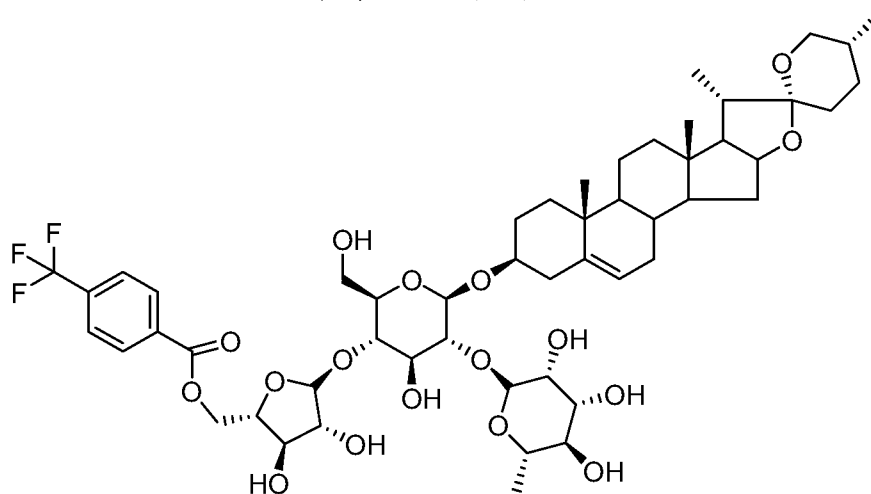
4-O-(5'-O-(4-甲氧苯甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡

喃葡萄糖基薯蓣皂苷



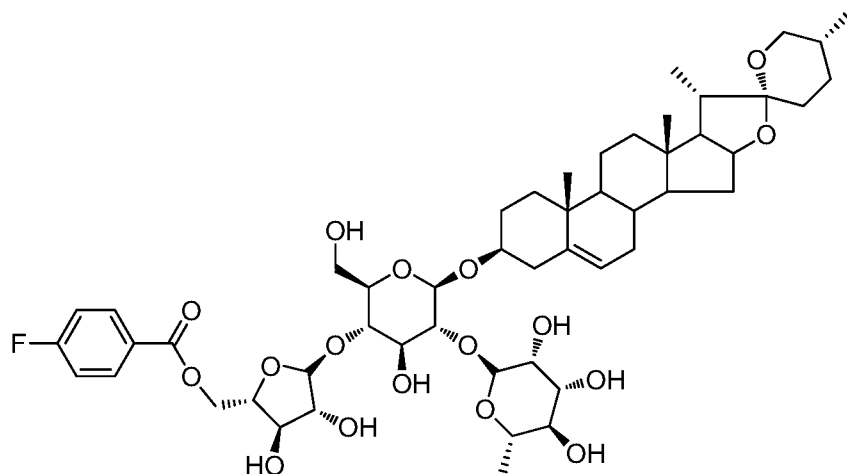
BS-PP-04

4-O-(5'-O-(4-吡啶甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



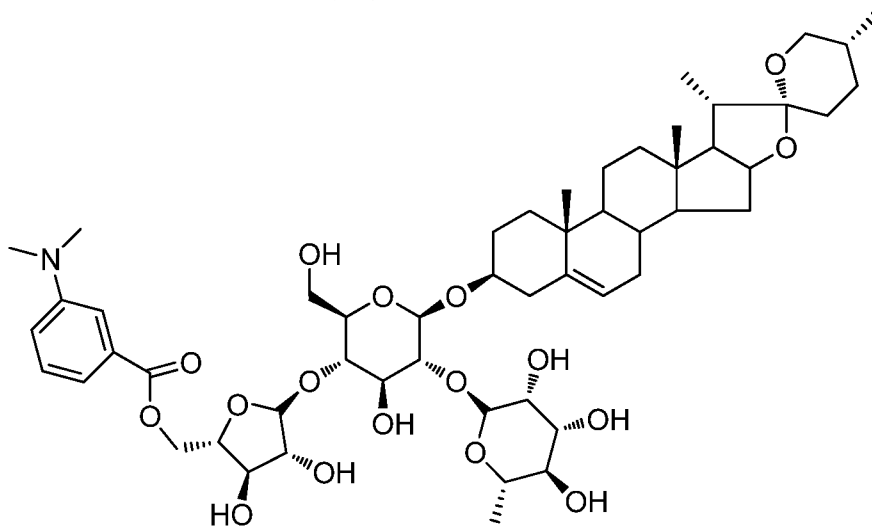
BS-PP-05

4-O-(5'-O-(4-三氟甲基苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



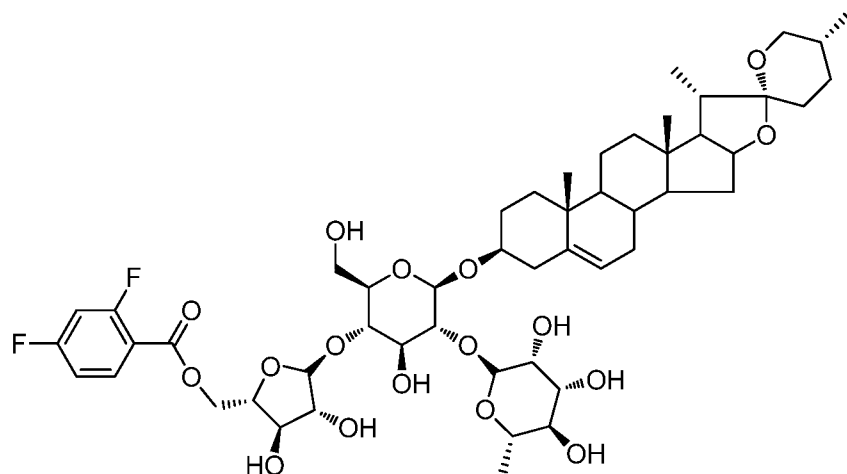
BS-PP-06

4-O-(5'-O-(4-氟苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



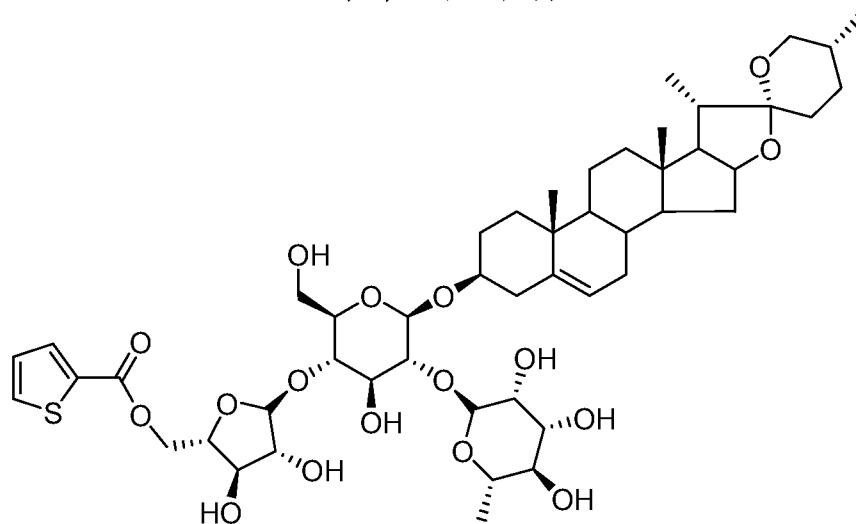
BS-PP-07

5 4-O-(5'-O-(4-二甲胺基苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



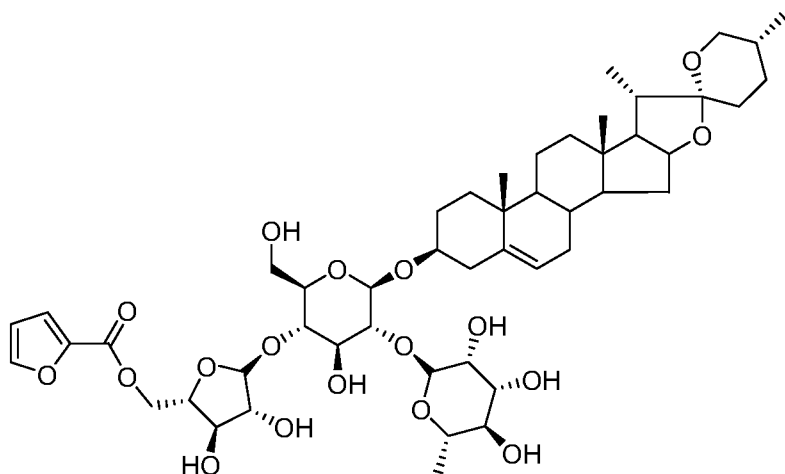
BS-PP-08

4-O-(5'-O-(2,4-二氟苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



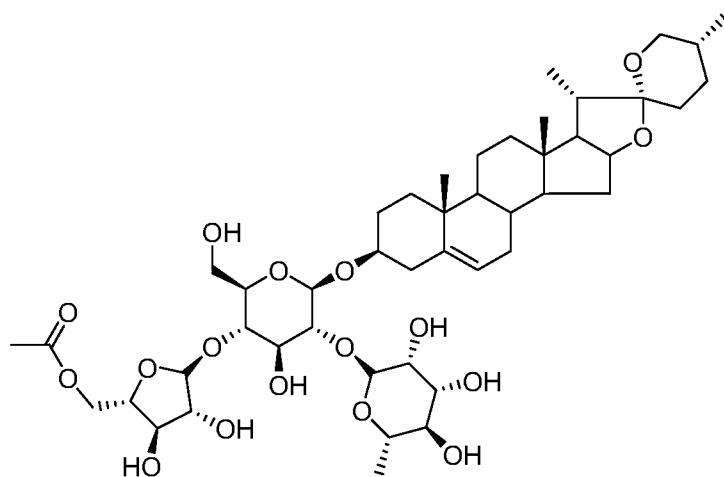
BS-PP-09

5 4-O-(5'-O-(2-噻吩甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



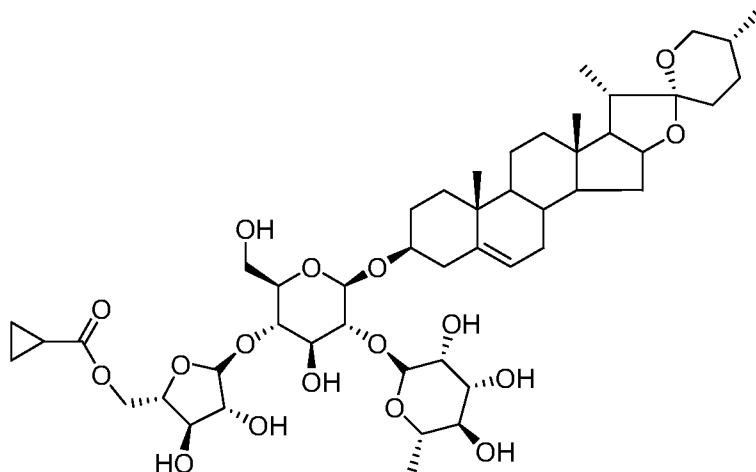
BS-PP-10

4-O-(5'-O-(2-呋喃甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



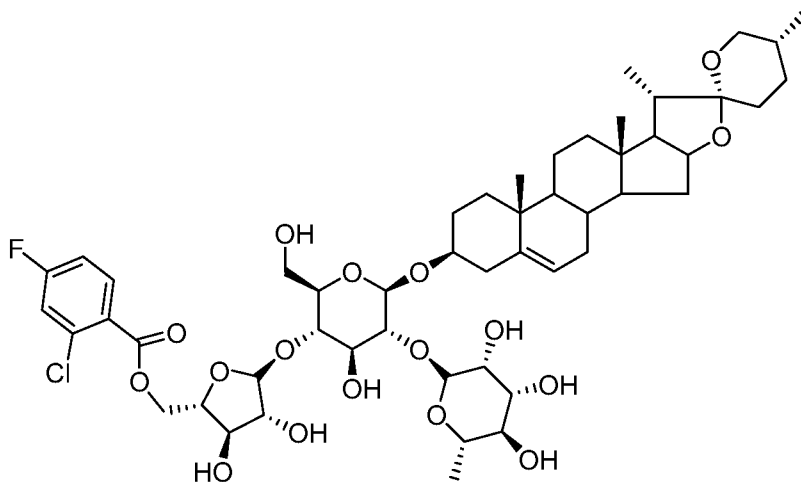
BS-PP-11

4-O-(5'-O-乙酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



BS-PP-12

4-O-(5'-O-环丙基甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷



BS-PP-15

- 5 4-O-(5'-O-(2-氯-4-氟苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷。

本发明涉及以下形式的本发明的通式(I)化合物：它们的盐、溶剂
10 化物、水合物、加成物、复合物、多晶型物或前药。

如本文所使用，术语“C₁-C₆烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链、取代或无取代的烷基。C₁-C₆烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正戊基、正己基和正二十烷基。

术语“C₂-C₆烯基”是指含有 2-6 个碳原子的直链或支链、取代或

无取代的烯烃基。C₂-C₆ 烯烃基的例子包括但不限于乙烯基、烯丙基、和二十烯烃基。

术语“C₄-C₈ 共扼烯烃基”是指含有 4-8 个碳原子的直链或支链、取代或无取代的共扼烯烃基。C₄-C₂₀ 共扼烯烃基的例子包括但不限于共扼丁二烯烃基。

术语“C₃-C₇ 环烷基”或“C₃-C₇ 环烯烃基”是指具有饱和或不饱和环的 3-7 元单环系统的烃基，C₃-C₇ 环烷基或环烯基可以为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙烯基和环烯己基。

术语“芳基 C₁-C₆ 烷基”是指无杂原子的芳 C₁-C₆ 烷基。

术语“芳基”是指含有 6-14 个（例如 6-12 个、6-20 个）碳原子的单碳环芳香基或稠合或非稠合的多碳环芳香基，在多碳环的情况下，只要一个碳环是芳香的即可。芳基也包括与杂环基稠合的芳基。所述芳基的例子有苯基、联苯基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基等。

术语“杂芳基”是指在环中含有 1-4 个杂原子（例如 1、2、3 或 4 个杂原子）作为环成员的芳香环基团。杂原子是指氮、氧或硫。杂芳基可以是具有 5-7 个环原子的单环杂芳基，或者具有 7-11 个环原子的双环杂芳基。所述双环芳基中只要一个环是芳香杂环即可，另一个可以是芳香的或非芳香的、含杂原子的或不含杂原子的。杂芳基的例子有例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、吲哚基等。

术语“杂环基”是指含有 1-4 个杂原子（例如 1、2、3 或 4 个杂原子）作为环成员的非芳香环基团。杂原子是指氮、氧或硫。杂环基可以是具有 4-8 个环原子的单环杂环基（例如 4-7 元环、5-7 元环、5-6 元环），或者具有 7-11 个环原子的双环杂环基。杂环基可以是芳香或非芳香的。杂环基的例子有氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基等。

术语“氨基酸”是指天然氨基酸和非天然氨基酸。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“C₁-C₆烷基”是指-O-C₁-C₆烷基和-O-C₃-C₆环烷基。

术语“C₁-C₆烷基”是指-S-C₁-C₆烷基和-S-C₃-C₆环烷基。

术语“式(I)化合物的药学上可以接受的加和物和复合物”是指本发
5 明的化合物进一步与其他小分子或生物大分子以非化学键或者非共
价分子间力结合的产物。

如本文所使用，术语“通式(I)化合物的药学上可以接受的盐”是指
本发明的化合物与药学上可以接受的阴离子的有机酸形成的有机酸盐，
这些有机酸盐包括但不限于甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苹果酸盐、醋酸盐、
10 柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、
乳酸盐、 α -酮戊二酸盐和 α -甘油磷酸盐；也可形成合适的无机盐，包括
但不限于盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、磷酸盐、氢溴
酸盐、氢碘酸盐等。

药学上可以接受的盐可使用本领域熟知的标准程序获得，例如，通
15 过将足量的碱性化合物和提供药学上可以接受的阴离子的合适的酸反
应生成。

如本文所使用，术语“多晶型物”是指本发明的化合物或其复合物的
固体晶体形式。相同化合物的不同的多晶型物可以显示不同的物理、
化学和/或光谱性质。不同的物理性质包括但不限于稳定性（例如，
20 对热或光）、可压缩性和密度（对于配制制剂和产品生产是重要的）
和溶解速率（其可以影响生物吸收度和利用度）。稳定性的不同会造成
化学反应性（例如差异氧化，使得当由一种多晶型物构成时比由另
一多晶型物构成时剂型更快地褪色）或机械性能（例如，储存时作为
动力学有利的多晶型物的片剂碎末转化成热力学更加稳定的多晶型
25 物）或两者（例如，一种多晶型物的片剂在高潮湿度时更加容易破碎）
中的变化。多晶型物的不同的物理性质可以影响它们的加工。例如，
一种多晶型物可能比另一种更可能形成溶剂化物或可能比另一种更
加难以过滤或洗去杂质，这是由于例如其颗粒的形状或大小分布。

如本文所使用，术语“水合物”是指本发明的化合物或其盐，其进

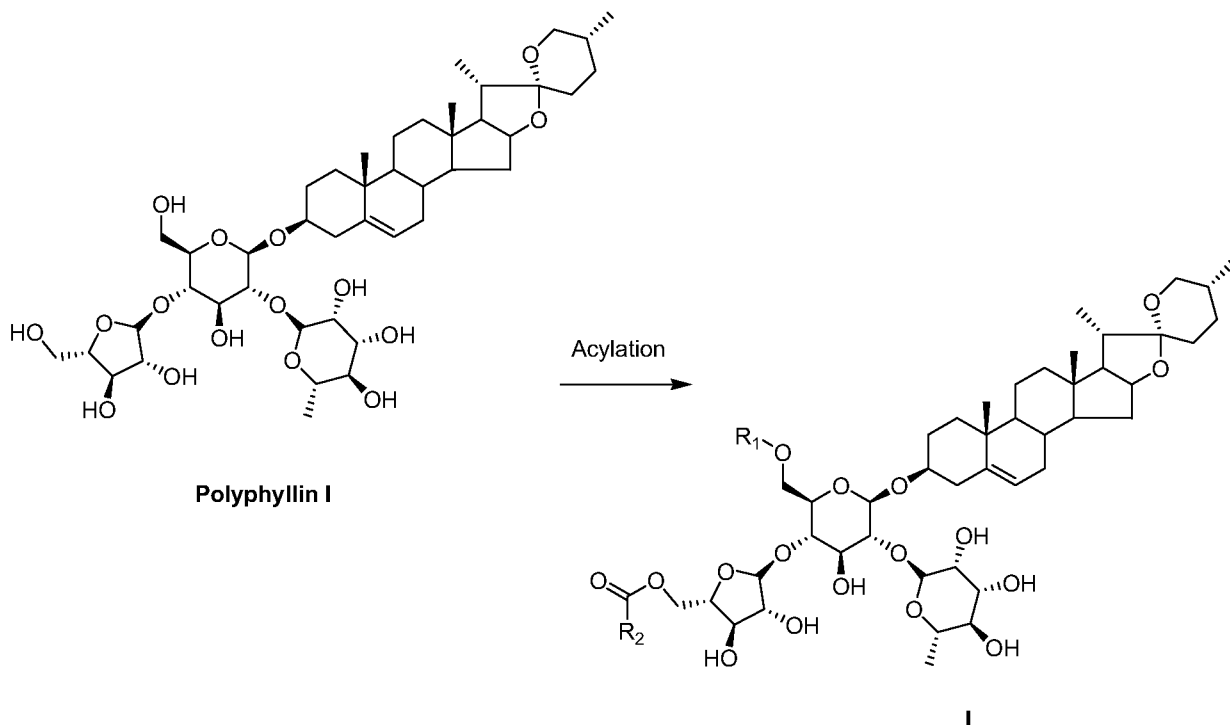
一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量的或非化学计量的水。

如本文所使用，除非另外说明，术语“前药”是指可以在生物学条件（体外或体内）下水解、氧化或进行其他反应以提供本发明的化合物的衍生物。前药仅在生物学条件下经过该反应成为活性化合物，或者它们在它们不反应的形式中具有活性。通常可以使用公知的方法制备前药，例如 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff Editor, 5th Edition) and J. Rautio's Prodrugs and Targeted Delivery (2011) 31-60 (Wiley-VCH, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 47) and G. Thomas's Fundamentals of Medicinal Chemistry (2003) 195-200 (Wiley) 中描述的那些方法。

本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物的 25 个手性中心具有通式 I 结构式所显示的立体化学结构。本文使用的立体化学的定义和约定一般遵循 MCGRAW-HILL DICTIONARY OF CHEMICAL TERMS (S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1984); ELIEL, E. 和 WILEN, S., STEREOCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994)。许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有旋转平面偏光的平面的能力。

本文使用的术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状，可以是预防性的；和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a) 预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状；(b) 抑制疾病的症状，即阻止其发展；或 (c) 缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

本发明的化合物可以按照常规的有机化学合成方法制备。例如，本发明的通式(I)化合物的通用制备方法如下：



5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢)可由天然提取分离的重楼皂苷 I 与相应的有机酸 R_2CO_2H 、有机酰氯 R_2COCl 或者有机酸酐 $(R_2CO)_2O$ 缩合酯化而成; 或者将有机酸 R_2CO_2H 活化生成中间体, 而后与重楼皂苷 I 反应生成 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢); 也可以将重楼皂苷 I 的呋喃阿拉伯糖基的羟基活化生成中间体, 而后与有机酸 R_2CO_2H 反应生成 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物(I; R_1 为氢)。通式(I)中 R_2 与上文在式(I)中的定义相同。

上述反应一般在有碱或碱性试剂存在下进行。这里碱可以是但不局限于有机碱。例如二异丙基乙基胺, 三乙胺, 二甲基胺基吡啶。

上述反应一般在溶剂中进行。使用的溶剂包括但不局限于非质子极性溶剂, 例如二氯甲烷 (DCM), 二甲基亚砷 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF) 或四氢呋喃 (THF) 等。

上述反应的反应温度一般为 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 。一般随所用的反应原料以及碱的不同而变化。

制备反应的原料是重楼皂苷 I。该原料是由天然产物提取分离而得到, 也可以在市场上购买获得。

制备反应的有机酸、有机酸酐或有机酰氯全部可以在市场上购买获得。

常规的化学转换可用于实施本发明。本领域的技术人员可以决定用于这些化学转换的适当的化学试剂、溶剂、保护基和反应条件。相关信息描述于R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); L. A. Paquette editor
10 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995)及其后来的版本。

保护基指那些一旦连接活性部分(例如, 羟基或氨基), 防止这部分被后来的反应干扰并可在反应后通过常规的方法去除的基团。羟基保护基的例子包括但不限于, 烷基、苯甲基、烯丙基、三苯甲基(即, 三苯基甲基)、酰基(例如, 苯甲酰基、乙酰基或HOOC-X"-CO-, X"为亚烷基、亚链烯基、亚环烷基或亚芳基)、甲硅烷基(例如, 三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)、烷氧基羰基、氨基羰基(例如, 二甲基氨基羰基、甲基乙氨基羰基和苯基氨基羰基)、烷氧甲基、苯甲氧甲基和烷基硫甲基。氨基保护基的例子包括但不限
15 于, 烷氧基羰基、烷酰基、芳氧基羰基、芳基取代的烷基等。羟基和氨基保护基已在T.W. Greene and P.G..M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley and Sons(1991)中讨论。羟基和氨基保护基都可在反应后通过常规的方法去除。

本发明还提供了包含本发明通式I的药物组合物。

25 本发明提供了这样的药物组合物, 其中包含至少一种如上所述的本发明的式I的化合物, 和任选的药学上可以接受的赋形剂。

制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的, 或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack

Publishing Company, 19th ed. (1995)所述。制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

以已知的方法制造本发明的药物制剂，包括常规的混合、溶解或冻干方法。

5 本发明的化合物可以制成药物组合物，并向患者以适于选定的施用方式的各种途径施用，例如口服或肠胃外（通过静脉内、肌内、局部或皮下途径）。

因此，本发明的化合物结合药学上可以接受的载体（如惰性稀释剂或可食用的载体）可以全身施用，例如，口服。它们可以封闭在硬或软
10 壳的明胶胶囊中，可以压为片剂。对于口服治疗施用，活性化合物可以结合一种或多种赋形剂，并以可吞咽的片剂、颊含片剂、含片、胶囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆、圆片等的形式使用。这种组合物和制剂应该包含至少 0.1%的活性化合物。这种组合物和制剂的比例当然可以变化，可以占给定的单位剂型重量的大约 1%至大约 99%。在这种治疗有用的组合
15 物中，活性化合物的量使得能够获得有效剂量水平。

片剂、含片、丸剂、胶囊剂等也可以包含：粘合剂，如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，如磷酸氢二钙；崩解剂，如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，如硬脂酸镁；和甜味剂，如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦；或调味剂，如薄荷、冬青油或樱桃香味。当单
20 位剂型是胶囊时，除了上面类型的材料，它还可以包含液体载体，如植物油或聚乙二醇。各种其他材料可以存在，作为包衣，或以其他方式改变固体单位剂型的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆或酏剂可以包含活性化合物，蔗糖或果糖作为甜味剂，对羧苯甲酸甲酯或对羧苯甲酸丙酯作为防腐剂，染料和调味
25 剂（如樱桃香料或桔子香料）。当然，用于制备任何单位剂型的任何材料应该是药学上可以接受的且以应用的量基本上无毒。此外，活性化合物可以掺入缓释制剂和缓释装置中。

活性化合物也可以通过输注或注射到静脉内或腹膜内施用。可以制备活性化合物或其盐的水溶液，任选可混和的无毒的表面活性剂。也可

以制备在甘油、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯及其混合物以及油中的分散剂。在普通的储存和使用条件下，这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

适于注射或输注的药物剂型可以包括包含适于无菌的可注射或可输注的溶液或分散剂的即时制剂的活性成分（任选封装在脂质体中）的无菌水溶液或分散剂或无菌粉末。在所有情况下，最终的剂型在生产和储存条件下必须是无菌的、液体的和稳定的。液体载体可以是溶剂或液体分散介质，包括，例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、植物油、无毒的甘油酯及其合适的混合物。可以维持合适的流动性，例如，通过脂质体的形成，通过在分散剂的情况下维持所需的粒子大小，或通过表面活性剂的使用。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂（如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等）产生预防微生物的作用。在许多情况下，优选包括等渗剂，如糖、缓冲剂或氯化钠。通过使用延缓吸收剂的组合物（例如，单硬脂酸铝和明胶）可以产生可注射的组合物的延长吸收。

通过将合适的溶剂中的需要量的活性化合物与需要的上面列举的各种其他成分结合，然后进行过滤灭菌，制备无菌可注射溶液。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，这会产生活性成分加上任何另外需要的以前无菌过滤溶液中存在的成分的粉末。

有用的固体载体包括粉碎的固体（如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等）。有用的液体载体包括水、乙醇或乙二醇或水-乙醇/乙二醇混合物，本发明的化合物可以任选在无毒的表面活性剂的帮助下以有效含量溶解或分散在其中。可以加入佐剂（如香味）和另外的抗微生物剂来优化对于给定用途的性质。

增稠剂（如合成的聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性无机材料）也可和液体载体用于形成可涂覆的糊剂、凝胶、软膏、肥皂等，直接用于使用者的皮肤上。

化合物或其活性盐或衍生物的治疗需要量，不仅取决于选择的特定的盐，而且取决于施药方式、待治疗的疾病的本质和患者的年龄和状态，最终取决于在场医师或临床医生的决定。

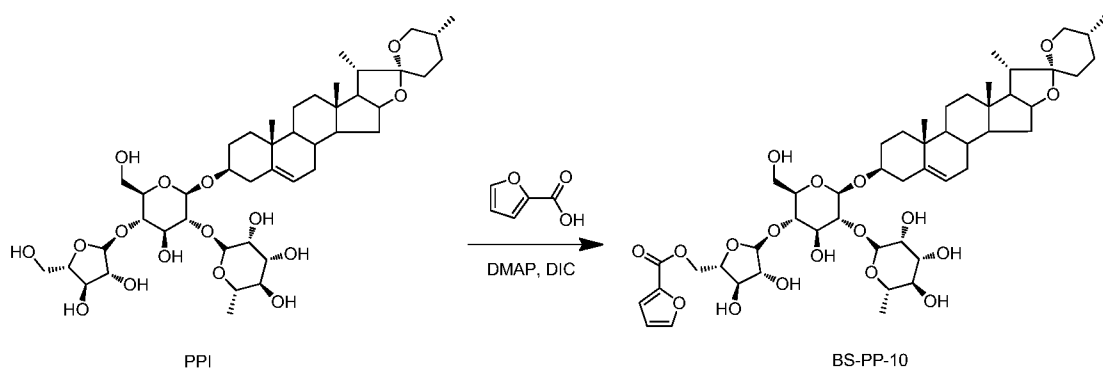
上述制剂可以以单位剂型存在，该单位剂型是含有单位剂量的物理分散单元，适于向人体和其它哺乳动物体给药。单位剂型可以是胶囊或片剂，或是很多胶囊或片剂。根据所涉及的具体治疗，活性成分的单位剂量的量可以在大约 0.1 到大约 1000 毫克或更多之间进行变化或调整。

本发明还提供本发明的化合物或包含该化合物的组合物在制备药物、特别是抗肿瘤药物中的用途。相应地，本发明提供一种治疗肿瘤患者的方法，包括给予需要治疗的患者治疗有效量的至少一种本发明的化合物。本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐可用于治疗多种肿瘤。例如：白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、肝癌、胃癌、乳腺癌、胆管细胞癌、胰腺癌、肺癌、大肠癌、骨肉瘤、黑色素瘤、前列腺癌、人宫颈癌、神经胶质瘤、鼻咽癌、喉癌、食管癌、中耳肿瘤等肿瘤。

在下列实施例中，将更加具体地解释本发明。但应理解，下列实施例旨在说明本发明而不对本发明的范围构成任何限制。

以下实施例中所用的化学原料均为商购获得或通过本领域熟知的合成方法获得。

实施例 1：化合物(BS-PP-10)的合成



式中，DMAP: 4-二甲氨基吡啶; DIC: *N,N'*-二异丙基碳二亚胺

向四氢呋喃（4 mL）溶液中加入重楼皂苷 I (250 mg, 0.2924 mmol), 随后加入 2-呋喃甲酸（36 mg, 0.2924 mmol）, 4-二甲氨基吡啶（7 mg, 0.0585 mmol）。体系冷却至 0°C 后, 逐滴加入 *N,N'*-二异丙基碳二亚胺（36.3 mg, 0.23 mmol）, 反应液室温搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 经硅胶色谱柱（DCM : MeOH = 50 : 1）纯化分离后再经制备薄层色谱(DCM : MeOH = 20 : 1)纯化, 得到灰白色粉末状固体化合物 BS-PP-10（32.2 mg, 收率: 11%）。

LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.47 min (96.16%); *m/z* 972.3 (M+Na).

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 7.58 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与对甲氧基苯甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-03:

BS-PP-03: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.56 min (98.61%), *m/z* 989.15.

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 8.03 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 3H), 4.00 - 3.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 0.80 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与异烟酸反应, 制备了化合物 BS-PP-04:

BS-PP-04: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.30 min (97.7%), *m/z* 961.5 (M+H), 481.0 (1/2M+H).

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 8.79 (s,

2H), 7.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 0.81 (d, 7H).

- 5 按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与 4-(三氟甲基)苯甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-05:

BS-PP-05: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.67 min (99.01%), m/z 1027.12.

^1H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H),
10 5.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 0.82 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与对氟苯甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-06:

- 15 BS-PP-06: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.56 min (91.34%), m/z 977.3.

^1H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD_3OD) δ 8.12 (dd, $J = 9$ Hz, 5.4 Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 3H), 3.95 (m, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz,
20 4H), 0.80 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与间二甲氨基苯甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-07:

- 25 BS-PP-07: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.37 min (99.21%), m/z 1003.4 (M+H), 502.0 (1/2M+H).

^1H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD_3OD) δ 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz,

4H), 0.78 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与 2,4-二氟苯甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-08:

5 BS-PP-08: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.57 min (98.87%), m/z 1018.3 (M+Na).

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 8.00 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H),
10 0.98 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.75 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与 2-噻吩甲酸反应, 制备了化合物 BS-PP-09:

BS-PP-09: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.53 min (99.01%), m/z 965.1.

15 ¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 7.87 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.80 (d, 7H).

20 按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷 I 与乙酸反应, 同时得到化合物 BS-PP-11:

BS-PP-11: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.39 min (97.77%), m/z 897.3.

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 5.36 (d, *J* =
25 4.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.81 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法, 使用同样的碱性试剂和溶剂, 将重楼皂苷

I 与环丙烷甲酸反应，制备了化合物 BS-PP-12:

BS-PP-12: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.45 min (99.44%), m/z 946.4 (M+Na).

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 5.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.80 (d, 7H).

按照制备 BS-PP-10 的方法，使用同样的碱性试剂和溶剂，将重楼皂苷

I 与 2-氯-4-氟苯甲酸反应，制备了化合物 BS-PP-15:

BS-PP-15: LC-MS (ELSD): 保留时间: 1.61 min (99.10%), m/z 1011.2.

¹H NMR (301 MHz, partial assignment of signals in CD₃OD) δ 8.02 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 0.79 (d, 7H).

实施例 2: 本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物抗白血病的活性测定

(1) 实验材料

白血病细胞株: 白血病细胞株: K562/adr (耐药慢性髓系白血病, CML)、NB4 (急性早幼粒细胞白血病, AML)、Kasumi-1 (急性髓系白血病 M2 型, AML-M2), 以上细胞系均受赠于浙江大学肿瘤研究所。

试剂: 重楼皂苷 I (PP I) 标准品购自成都曼斯特生物科技有限公司, 本发明的重楼皂苷 I 衍生物

主要仪器: Thermo Scientific 3111 细胞培养箱, Bio-Rad iMark 酶标仪。

(2) 实验方法

取生长良好的白血病细胞 6000 个, 接种到 96 孔细胞培养板孔内。培养液为含 10%胎牛血清的 1640 细胞培养液。加入不同浓度的 5'-位酰

化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物,混匀后,置于二氧化碳(5% CO₂)细胞培养箱 37°C 培养 72 小时。然后用 MTT 法测定活细胞浓度。在本实验中对照组(不加化合物处理)细胞活力设为 100%,并计算出化合物作用后细胞活力(%)和 72 小时白血病细胞半数生长抑制浓度(72 小时 IC₅₀ 值和 IC₉₀ 值)。

(3) 实验结果

实验结果见表 1。表 1 显示本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物能诱导人慢性髓系白血病、急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病细胞死亡和抑制这些白血病细胞生长,与重楼皂苷 I 本身比较,本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物抗白血病细胞活性明显增强,其中本发明的重楼皂苷 I 衍生物 BS-PP-04、BS-PP-08、BS-PP-10、BS-PP-11、BS-PP-12 活性尤为明显,抗 K562/adr(耐药慢性髓系白血病, CML) 活性提高近 2 倍或以上;此外,BS-PP-04、BS-PP-06、BS-PP-08、BS-PP-10、BS-PP-11 抗 NB4(急性早幼粒细胞白血病, AML) 细胞株活性提高也近 2 倍或以上。

表 1: 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物对白血病细胞,人多发性骨髓瘤和淋巴瘤细胞生长抑制浓度测定(72 小时, IC₅₀(μg/mL)值和 IC₉₀(μg/mL)值)。

化合物	K562/adr		Kasumi-1
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀
PP I	0.87	2.98	0.92
BS-PP-03	0.69		
BS-PP-04	0.38	2.33	
BS-PP-06	0.73	2.66	
BS-PP-08	0.49	2.5	
BS-PP-10	0.45	2.23	0.78
BS-PP-11	0.42	2.32	
BS-PP-12	0.42	2.14	0.86
BS-PP-15	0.76	2	

表 2 (续)

	NB4	
化合物	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	1.84	6.75
BS-PP-03	1.13	1.96
BS-PP-04	0.91	3.85
BS-PP-06	0.79	4.09
BS-PP-07	1.09	
BS-PP-08	0.85	1.90
BS-PP-09	1.11	3.92
BS-PP-10	0.83	2.82
BS-PP-11	0.94	2.48
BS-PP-12	1.22	3.96
BS-PP-15	1.19	3.40

实施例 3: 本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物抗人实体瘤作用测定

(1) 实验材料

5 人实体瘤细胞株: A549(人肺癌)、SK-OV-3(卵巢癌细胞), 均购自中国典型培养物保藏中心; RKO(人结肠腺癌细胞)、MG-63(骨肉瘤), 均购自上海复祥生物科技有限公司; Hela(人宫颈癌细胞), 获赠于浙江大学肿瘤研究所。

试剂: 同实施例 2

10 主要仪器: Thermo Scientific 3111 细胞培养箱, Bio-Rad iMark 酶标仪。

(2) 实验方法

取生长良好的人实体瘤细胞 4000 个, 接种到 96 孔细胞培养板孔内。培养液为含 10%胎牛血清的 DMEM 高糖细胞培养液。置于二氧化碳(5% CO₂) 细胞培养箱 37℃ 培养 24 小时, 然后, 加入不同浓度的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物, 混匀后, 继续置二氧化碳(5%CO₂) 细胞培养箱 37℃ 培养 72 小时。然后用 MTT 法测定活细胞浓度, 并计算出药物作用后细胞活力(%)。在本实验中对照组(不加化合物处理)细胞活力设为 100%。

(3) 实验结果

实验结果见表 2。表 2 显示本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物能诱导人实体瘤细胞死亡和抑制这些肿瘤细胞生长，与重楼皂苷 I 本身比较，本发明的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物抗实体瘤细胞活性明显增强，其中本发明的重楼皂苷 I 衍生物 BS-PP-04、BS-PP-08、BS-PP-10、BS-PP-11、BS-PP-12 活性尤为明显，抗 A549(人肺癌)活性提高近两倍或以上。

表 2: 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物对人骨髓瘤细胞及实体瘤细胞半数生长抑制浓度测定 (72 小时, IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)值和 IC_{90} ($\mu\text{g/mL}$)值)

化合物	A549	
	IC_{50}	IC_{90}
PP I	1.86	14.63
BS-PP-04	1	14.47
BS-PP-05	1.8	12
BS-PP-08	1.19	14.08
BS-PP-09	1.6	13
BS-PP-10	0.86	10.23
BS-PP-11	0.83	10.19
BS-PP-12	0.86	7.38
BS-PP-15	1.8	9.9

表 2 (续)

化合物	RKO IC ₉₀
PP I	8.48
BS-PP-03	4.50
BS-PP-05	6.82
BS-PP-06	5.13
BS-PP-08	4.93
BS-PP-09	5.25
BS-PP-10	5.46
BS-PP-12	6.08
BS-PP-15	5.13

表 2 (续)

化合物	MG-63		Hela	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	0.37	0.97	0.77	4.86
BS-PP-04			0.48	3.23
BS-PP-08			0.61	3.89
BS-PP-09			0.55	2.00
BS-PP-10	0.33	0.85	0.45	2.01
BS-PP-11	0.33	0.76	0.62	2.57
BS-PP-12			0.50	3.19
BS-PP-15			0.68	3.51

5

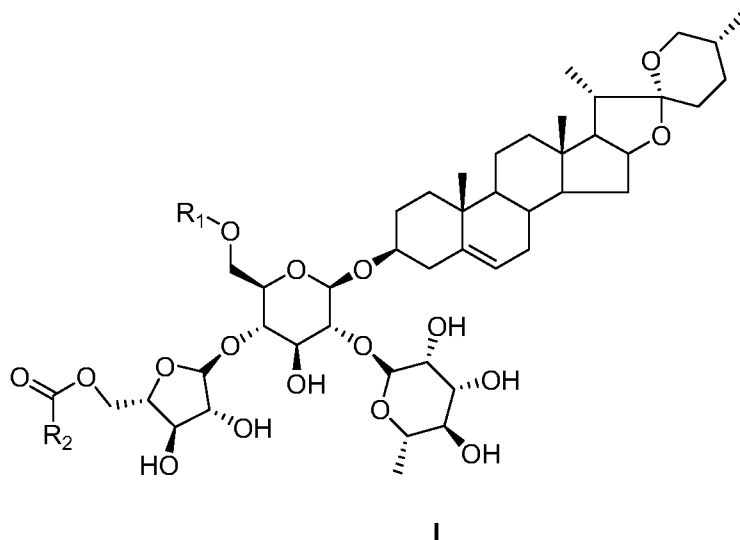
表 2 (续)

化合物	SK-OV-3	
	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	0.70	1.70
BS-PP-10	0.65	0.97

权利要求书

1. 通式(I)的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐,

5



I

其中, R_1 选自 H、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_6 烯烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的杂环基、取代或无取代的杂芳基、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基酰基或取代或无取代的芳基酰基; R_2 选自 H、取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_6 烯烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基、取代或无取代的芳基、取代或无取代的杂环基、取代或无取代的杂芳基; 所述取代是被选自卤素、氨基、 $-NH_{2-n}(C_1-C_6 \text{ 烷基})_n$ 、 $-NH_{2-n}(C_3-C_7 \text{ 环烷基})_n$ 、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基或 C_1 - C_6 烷硫基的一个或多个取代基取代, 其中 n 是选自 1 或 2 的整数。

2. 根据权利要求 1 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 是 H。

3. 根据权利要求 1 或 2 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 是取代或无取代的芳基, 所述芳基是苯基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 是取代或无取代的杂芳基, 所述杂芳基是含氮、氧或硫杂原子的五元或六元芳环基团。

5. 根据权利要求 4 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中杂芳基为呋喃基、噻吩基或吡啶基。

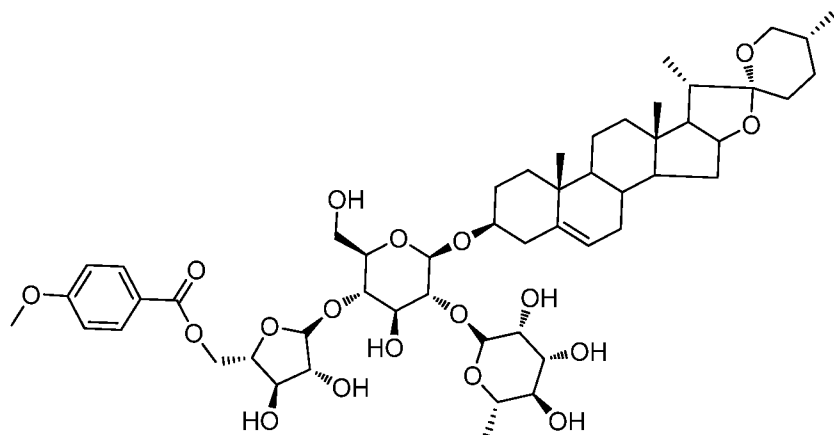
6. 根据权利要求 1 或 2 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 是取代或无取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或无取代的 C_2 - C_6 烯烷基、取代或无取代的 C_3 - C_7 环烷基或取代或无取代的 C_3 - C_7 环烯烷基。

7. 根据权利要求 6 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 是环丙基或甲基。

8. 根据权利要求 3-5 任一项的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 被选自卤素、氨基、 $-NH_2$ - $n(C_1$ - C_6 烷基) $_n$ 、 $-NH_2$ - $n(C_3$ - C_7 环烷基) $_n$ 、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷氧基、巯基或 C_1 - C_6 烷硫基的一个或多个取代基取代, 其中 n 是 1 或 2 的整数。

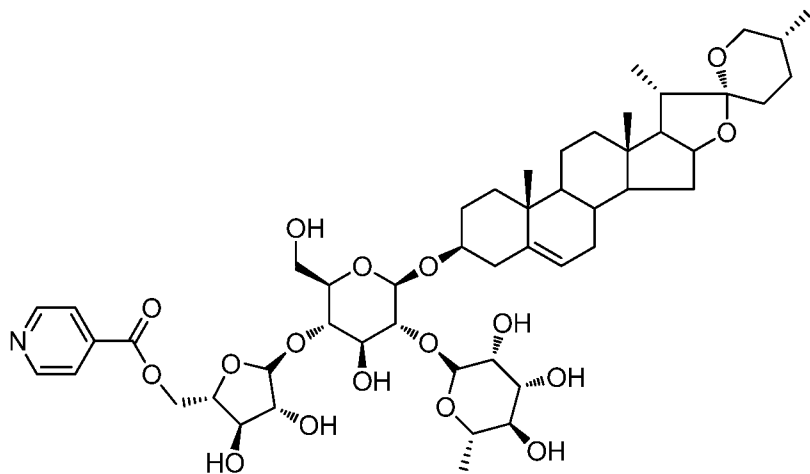
9. 根据权利要求 8 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 其中所述取代基为氟、氯、甲氧基、三氟甲基或二甲氨基。

10. 根据权利要求 1 的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐, 选自下述化合物:



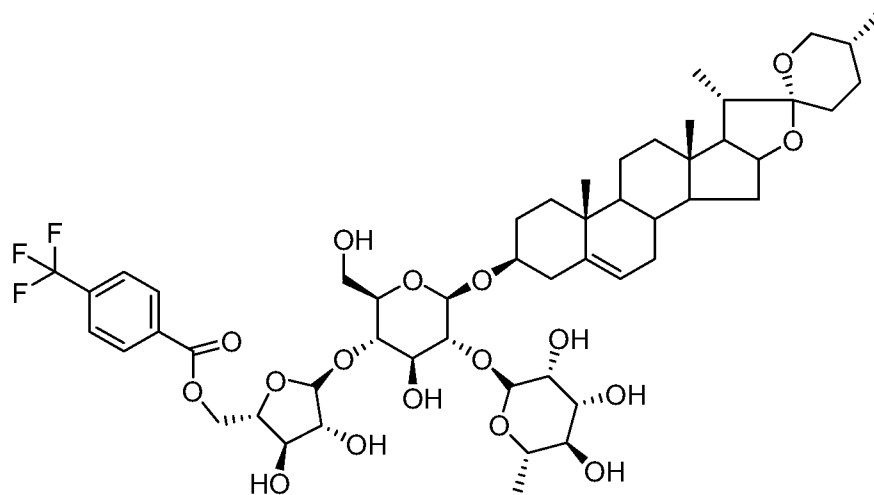
BS-PP-03

4-O-(5'-O-(4-甲氧苯甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基)薯蓣皂苷;



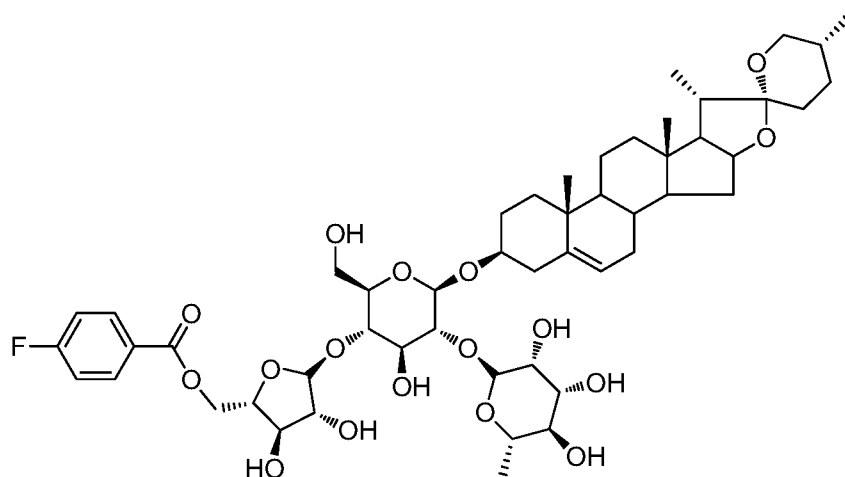
BS-PP-04

4-O-(5'-O-(4-吡啶甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基)薯蓣皂苷;



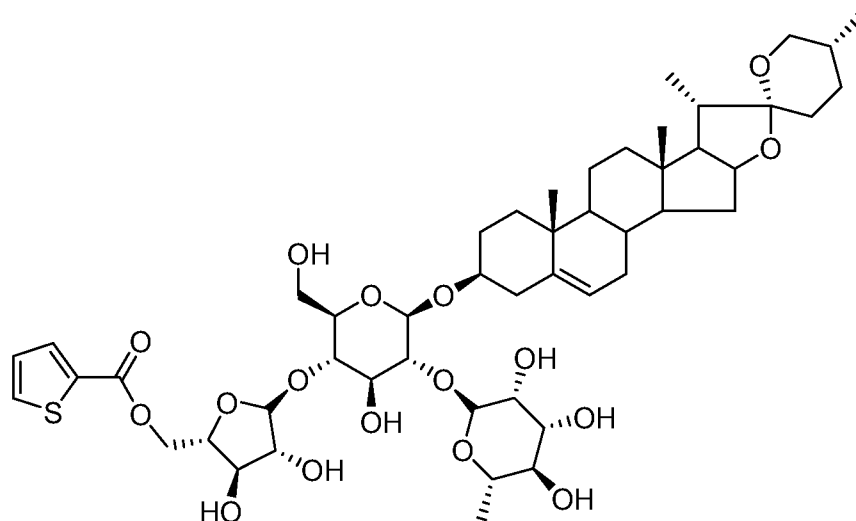
BS-PP-05

4-O-(5'-O-(4-三氟甲基苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷;



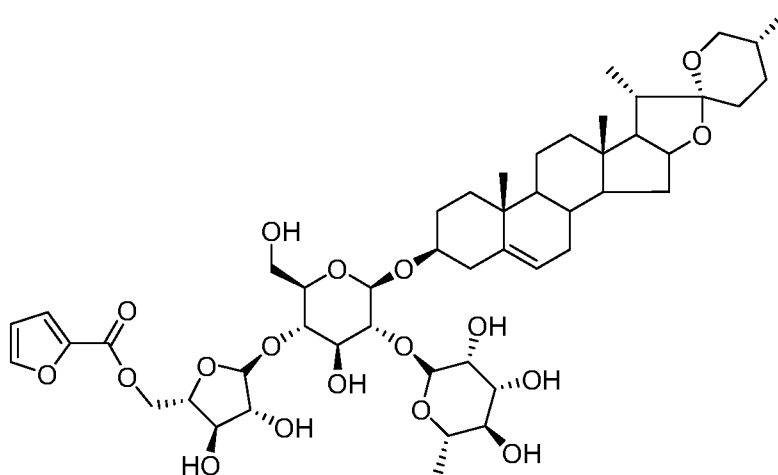
BS-PP-06

4-O-(5'-O-(4-氟苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷;



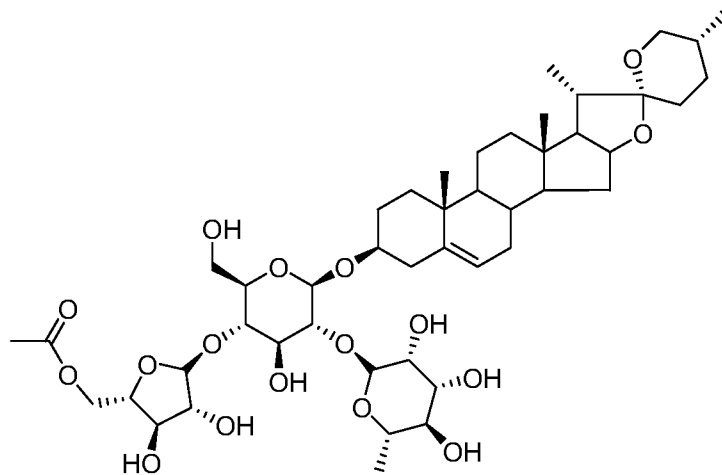
BS-PP-09

4-O-(5'-O-(2-噻吩甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷;



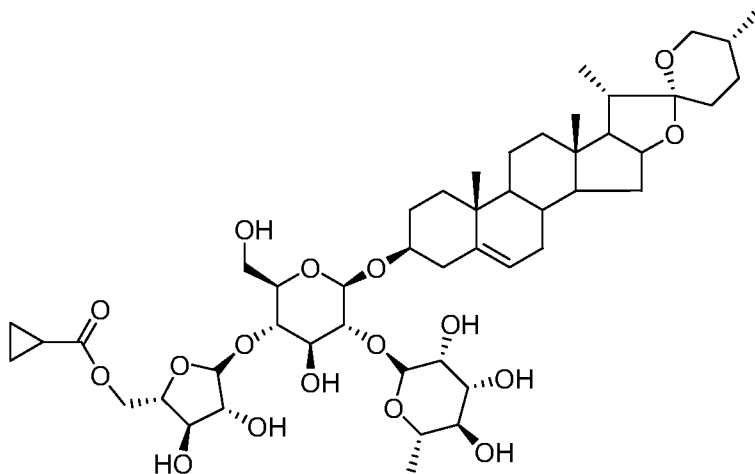
BS-PP-10

4-O-(5'-O-(2-呋喃甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷;



BS-PP-11

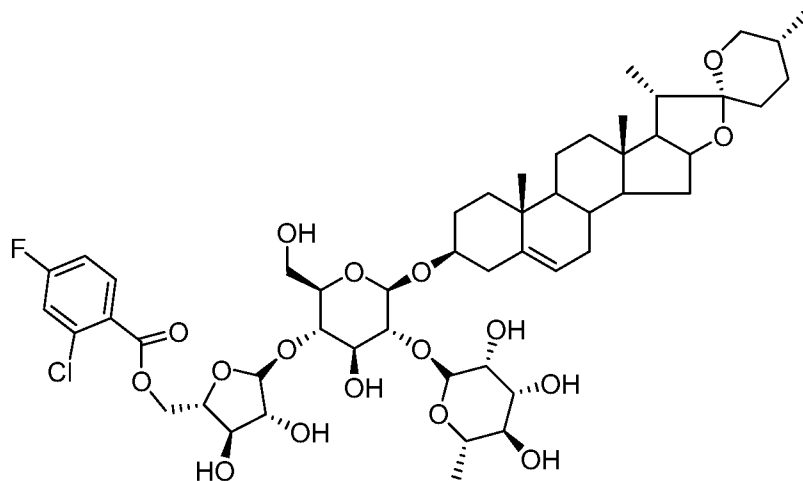
4-O-(5'-O-乙酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷; 或



BS-PP-12

5

4-O-(5'-O-环丙基甲酰基)呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基- β -D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷;

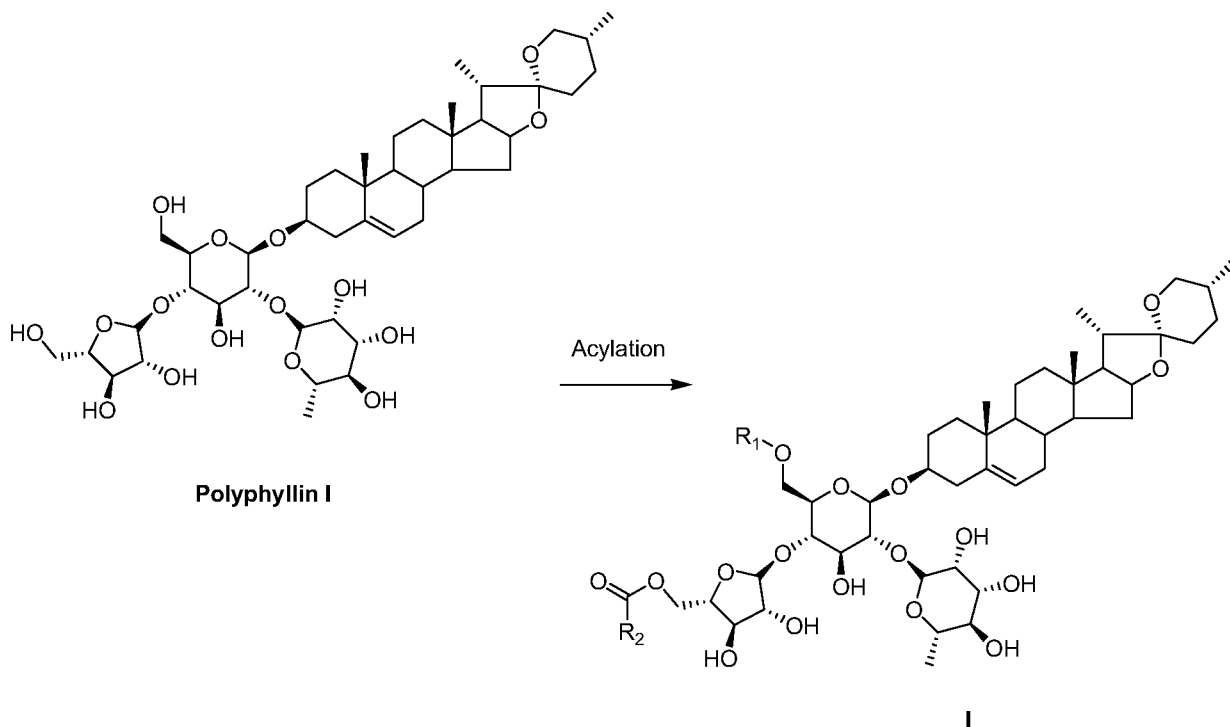


BS-PP-15

4-O-(5'-O-(2-氯-4-氟苯甲酰基))呋喃阿拉伯糖基-2-O-吡喃鼠李糖基-β-D-吡喃葡萄糖基薯蓣皂苷。

11. 一种制备权利要求 1-10 任一项的通式 (I) 化合物的方法

5



包括将重楼皂苷 I 与相应的有机酸 R_2CO_2H 在有缩合剂或者催化剂的存在下，缩合酯化；或者由重楼皂苷 I 与相应的有机酰氯 R_2COCl 或者有机酸酐 $(R_2CO)_2O$ 在有缩合剂或者碱性试剂存在下缩合酯化，生成 5'-

位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物, 式(I)中 R_2 、有机酸 R_2CO_2H 中 R_2 和有机酰氯 R_2COCl 中 R_2 与权利要求 1-10 中的定义相同。

12. 一种药物组合物, 其中包含权利要求 1-10 中任一项的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐和任选
5 的药学上可以接受的赋形剂。

13. 权利要求 1-10 中任一项的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的用途。

14. 一种治疗肿瘤患者的方法, 包括给予需要治疗的患者治疗有
10 效量的根据权利要求 1-10 任一项的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐。

15. 作为抗肿瘤治疗剂的权利要求 1-10 任一项的 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物或其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求 13、14 或 15 的用途、方法或 5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷 I 衍生物, 其中, 所述肿瘤选自白血病、多发性
15 骨髓瘤、淋巴瘤、肝癌、胃癌、乳腺癌、胆管细胞癌、胰腺癌、肺癌、大肠癌、骨肉瘤、人宫颈癌、神经胶质瘤、鼻咽癌、喉癌、食管癌、中耳肿瘤、黑色素瘤和前列腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/077165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the 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: C07J 71/-; A61K 31/-; A61P 35/-

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)

WPI, CNPAT, EPODOC, CNKI, CA, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE: rabinoxyl, rhamnosyl, glucopyranosyl, dioscin, acylat+, polyphyllin, saponinl, saponin, chonglou, glucopyranoside, arabinose, rhamnose, glucose, acyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1322729 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 21 November 2001 (21.11.2001), description, page 2, paragraph [0002]; page 8, compounds 5a and 5b, tables 4 and 5	1-16
A	CN 101143148 A (UNIV ZHEJIANG) 19 March 2008 (19.03.2008), description, page 2, paragraphs [0003] and [0004]	1-16

☐ 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 30 August 2013 (30.08.2013)	Date of mailing of the international search report 19 September 2013 (19.09.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHENG, Shaojun Telephone No. (86-10) 82246669

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/077165

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.: 14, 16 (part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 and the subject matter of claim 16 when it refers to claim 14 are directed to methods of treating diseases. Accordingly, Claims 14 and 16 (part) relate to the subject matter which is unnecessary to be searched and is covered by the provisions in Rule 39.1(iv) Regulations Under the PCT. The search report is carried out and based on the use of the said derivatives of paridis saponins I with 5'-acylated arabinofuranosyl group or pharmaceutically acceptable salts thereof for preparing the medicaments of treating cancer patients.
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:

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/077165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1322729 A	21.11.2001	CN 1153779 C	16.06.2004
CN 101143148 A	19.03.2008	CN 101143148 B	08.12.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/077165

A (Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 71/00 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/077165

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: C07J 71/-; A61K 31/-; A61P 35/-

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))

WPI, CNPAT, EPODOC, CNKI, CA, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), ISI Web of Knowledge: Rabinoxyl, rhamnosyl, glucopyranosyl, dioscin, acylat+, polyphyllin, saponinl, saponin, chonglou, 重楼皂苷, 重楼皂甙, 阿拉伯糖, 鼠李糖, 葡萄糖, 薯蓣皂甙, 薯蓣皂苷, 酰

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
A	CN 1322729 A (中国科学院上海有机化学研究所) 21.11 月 2001 (21.11.2001), 说明书第 2 页第 2 段, 第 8 页化合物 5a, 5b, 表 4-5	1-16
A	CN 101143148 A (浙江大学) 19.3 月 2008 (19.03.2008), 说明书第 2 页第 3-4 段	1-16



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

30.8 月 2013(30.08.2013)

国际检索报告邮寄日期

19.9 月 2013 (19.09.2013)

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

郑少君

电话号码: (86-10) **82246669**

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：14，16（部分）

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求14，以及权利要求16中引用权利要求14时的技术方案涉及一种治疗方法，属于专利合作条约实施细则第39.1（iv）规定的无须检索的情况。本报告是假设权利要求14，16（部分）的主题为“所述5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷I衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤患者的药物中的应用”的基础上作出的。

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：

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。

关于同族专利的信息

PCT/CN2013/077165

A(续). 主题的分类

C07J 71/00 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i