

(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
2017年11月9日 (09.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/190420 A1

(51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/089203

(22) 国际申请日: 2016年7月7日 (07.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610298720.X 2016年5月6日 (06.05.2016) CN
201610520359.0 2016年7月4日 (04.07.2016) CN

(71) 申请人: 深圳以诺生物制药有限公司 (SHENZHEN ENOCH PHYTOMEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市高新区高新中一道10号生物孵化器大厦2号楼209室, Guangdong 518000 (CN)。

(72) 发明人: 余佩华 (YU, Peihua); 中国广东省深圳市高新区高新中一道10号生物孵化器大厦2号楼209室, Guangdong 518100 (CN)。 邓跃敏 (DENG, Yuemin); 中国广东省深圳市高新区高新中一道10号生物孵化器大厦2号楼209室, Guangdong 518000 (CN)。 钟牧源 (ZHONG, Muyuan); 中国广东省深圳市高新区高新中一道10号生物孵化器大厦2号楼209室, Guangdong 518000 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市德锦知识产权代理有限公司 (SHENZHEN DEJIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国广东省深

圳市南山区高新南环路29号留学生创业大厦6层602, Guangdong 518001 (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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。

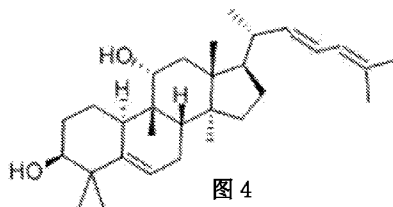
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

(54) 发明名称: 一种罗汉果醇衍生物单体及其组合物的用途



(57) Abstract: A mogrol derivative monomer (4) having broad spectrum antitumor efficacy; the monomer is superior in terms of both activity and efficacy than structurally similar and commercially available antitumor medicament/healthcare product Rg3, also has greater efficacy than broad spectrum anticancer medicament paclitaxel, can be prepared into a medicament for use in treating and/or preventing different cancers and/or tumors and a healthcare product for use in immunomodulation and/or improving microcirculation and/or increasing the quality of life, is mainly applicable in treating malignant tumors, and has broad application prospects.

(57) 摘要: 罗汉果醇衍生物单体 (4) 具有广谱的抗肿瘤有效性, 其活性及有效性均优于目前市场上与其结构类似的四环三萜甙类抗肿瘤药品/保健品 Rg3, 且其有效性也高于广谱抗癌药紫杉醇, 可以被制成用于治疗 and/或预防不同癌症和/或肿瘤的药物, 以及用于免疫调节和/或改善微循环和/或提高生命质量的保健品, 重点应用于恶性肿瘤的治疗, 具有广阔的应用前景。



WO 2017/190420 A1

说明书

一种罗汉果醇衍生物单体及其组合物的用途

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一种新型罗汉果醇衍生物单体及其组合物的用途。

背景技术

癌症是残害人类生命的世界第二大疾病，死亡率仅次于心脑血管疾病，是人类死亡的最主要因素之一。由世卫组织组织下属的官方癌症机构国际癌症研究中心(IARC)负责的最新版《世界癌症报告》预测，全球癌症病例将呈现迅猛增殖态势，由2012年的1400万人，逐年迅增至2025年的1900万人，到2035年将达到2400万人。报告还显示，2012年全球新增癌症病例有近一半出现在亚洲，其中大部分在中国，中国新增癌症病例高居首位。2012年中国新增307万癌症患者并造成约220万人死亡，分别占全球总量的21.9%和26.8%。世卫的数据略低于中国自己的统计。全国肿瘤登记中心发布的2012年数据显示，中国每年新增癌症病例约350万，约有250万人因此死亡。

现今癌症的常用治疗方法主要有三种模式：手术、放疗和药物治疗，而选定哪个治疗方法则取决于肿瘤的位置、恶性程度、发展程度以及病人身体状况。三种模式中，手术的治疗方法，常因为癌细胞入侵蔓延到邻近组织或远端转移而效果有限；放疗的治疗方法，则受限于对体内其他正常组织造成的伤害；药物的治疗方法，对于晚期弥散性和转移性恶性肿瘤是最基本的治

疗方法。过去的几十年里，着眼于直接杀伤肿瘤细胞的化疗虽有明显的发展和进步，成为肿瘤药物治疗的中坚，但这一治疗模式对增殖缓慢的实体瘤效果差、药物选择性小、毒副作用多且严重的缺陷成为临床治疗中的重要限制因素。继手术、放疗和化疗之后的第四种模式是肿瘤的生物治疗，其主要是通过肿瘤宿主防御机制或生物制剂的作用来调节机体自身的生物学反应，从而抑制或消除肿瘤；生物治疗虽然没有太大毒副作用，但由于技术要求严、工艺复杂，因此价格高，众多癌症患者及家属难以承受，影响其在癌症治疗领域的普及。

由于存在上述各种限制，天然抗肿瘤药物的研发取得了越来越多的关注。天然抗癌药物无论是在抑制或杀伤肿瘤细胞、调整机体免疫功能、改善症状与特征和减轻放化疗毒副作用上，还是在肿瘤的病后调理上，均具有重要作用。由此，天然植物新疗法将成为继手术、放疗、化疗和生物疗法之后的第五种模式。

罗汉果是一种名贵药材，属于葫芦科多年生藤本植物，性凉味甘。罗汉果提取物中含非糖甜味的皂苷成分，又称罗汉果总皂苷，根据其中皂苷元连接糖基的数目以及连接位置的不同已经在罗汉果总皂苷中分离鉴定出罗汉果二糖苷、三糖苷、四糖苷、五糖苷、六糖苷等多种皂苷单体，分别命名为罗汉果甜苷 II、III、IV、V、VI (Mogroside II、III、IV、V、VI) 等，其中罗汉果甜苷 V - Mogroside V (**1A**) (如图 1 所示) 的甜度是蔗糖的 256-344 倍，罗汉果甜苷 IV - Mogroside IV (**1B**) (如图 1 所示) 的甜度为蔗糖的 126 倍，其热量为零，具有清热润肺镇咳、润肠通便之功效，对肥胖、便秘、糖尿病等具有防治作用。

罗汉果皂苷 Mogrosides 是两条由四个以下葡萄糖单位组成的葡萄糖苷侧链以 β -糖苷键与皂苷元罗汉果醇 Mogrol (**2**) (如图 2 所示) 的 C-3、C-

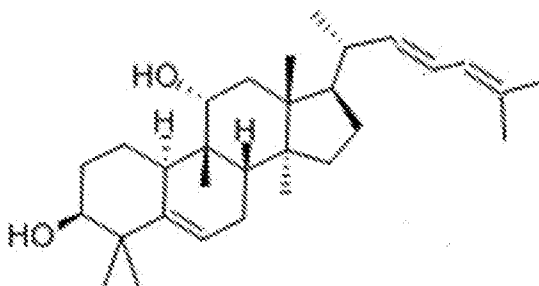
24 相连，在侧链葡萄糖之间的连接键为 β -1,6 和 β -1,2 糖苷键。

许多研究表明，罗汉果皂苷能提高葡萄糖和脂肪的利用，增加胰岛素的敏感性，但罗汉果降血糖作用的有效成分和作用机制并不明确。中科院上海药物研究所胡立宏课题组和沈旭课题组对罗汉果的降血糖作用进行了研究，首先在 HepG2 细胞中，对罗汉果中含量最高的罗汉果甜苷 V (**1A**) 进行测试，发现它对 AMPK 没有活性；而罗汉果醇 Mogrol (**2**) 及其衍生物 3 α -羟基-25-脱羟基-24-酮-罗汉果醇 (3 α -hydroxy-25-dehydroxy-24-oxomogrol) (**3**) (如图 3 所示) 却能够激活 AMPK (Chen X.B., et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19: 5776)。目前，还没有任何专利和文献报道通过罗汉果醇 (**2**) 在特定条件下生成罗汉果醇衍生物单体 (**3**) 和罗汉果醇衍生物单体 (**4**) (如图 4 所示)，也没有任何专利和文献报道存在有罗汉果醇衍生物单体 (**4**) 以及其用途。

发明内容

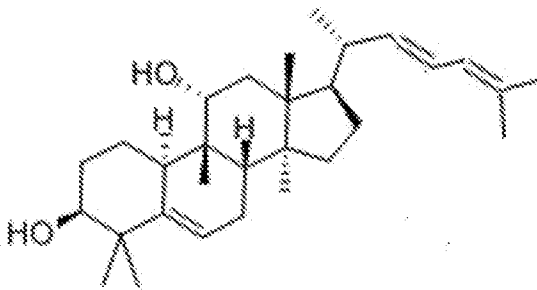
本发明要解决的技术问题是提供一种新型罗汉果醇衍生物单体 (**4**) 的新用途，本发明进一步提供了包含有新型罗汉果醇衍生物单体 (**4**) 的组合物的新用途。

本发明提供的如下结构



的新型罗汉果醇衍生物单体（4），和其它多数葫芦科植物中直接提取分离的高氧化葫芦烷类四环三萜化合物不同，新型罗汉果醇衍生物单体（4）是低氧化的葫芦烷类四环三萜化合物，其特点是 C-3 和 C-11 上连接的是-OH，而不是=O，氧化程度大大减低，目前无法直接从罗汉果属植物中提取、分离，难以制备。

本发明第一方面提供了如下结构的



新型罗汉果醇衍生物单体（4）的一个用途，表现在制备用于治疗 and/或预防肿瘤和/或癌症的药物中的用途。

在一优选例中，其中所述的肿瘤和/或癌症选自：

恶性肿瘤，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌；

淋巴系统的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非-霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和Burkett's 氏淋巴瘤；

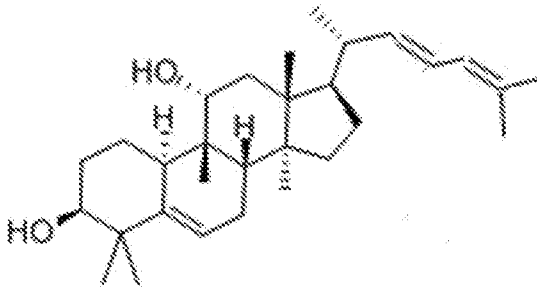
骨髓系统的造血肿瘤，包括急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

间质成因的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

其他肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素颈瘤、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

本发明第二方面提供了如下结构



的新型罗汉果醇衍生物单体（4）的另一个用途，表现在制备用于免疫调节和/或改善微循环和/或提高生命质量的保健品中的用途。

本发明第三方面提供了包含上述新型罗汉果醇衍生物单体（4）的组合物的一个用途，表现在制备用于治疗和/或预防肿瘤和/或癌症的药物中的用途；在一优选例中，所述的肿瘤和/或癌症选自：

恶性肿瘤，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

淋巴系统的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非-霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Burkett' s 氏淋巴瘤；

骨髓系统的造血肿瘤，包括急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

间质成因的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

其他肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素颈瘤、甲状腺滤泡癌和卡波氏肉瘤。

在一优选例中，所述组合物为药物制剂，其包含治疗和/或预防有效量的所述新型罗汉果醇衍生物单体（4）以及任选的药学可接受的稀释剂、载体、赋形剂、辅料或媒介物。

在一优选例中，所述药物制剂的剂型为口服剂型、注射剂型或局部用药剂型中的任何一种；

在一优选例中，所述口服剂型包括片剂、粉剂、悬浊液、乳浊液、胶囊、颗粒剂、糖衣片、药丸、液体、酞剂、糖浆或柠檬水剂；

在一优选例中，所述注射剂型包括水剂、悬浊液或溶液；

在一优选例中，所述局部用药剂型包括软膏、固体、悬浊液、水剂、酞剂、粉剂、糊剂、栓剂、气溶胶、泥敷剂、涂抹剂、洗剂、灌肠剂或乳剂。本发明第四方面提供了包含上述新型罗汉果醇衍生物单体（4）的组合物的另一个用途，提供了包含上述新型罗汉果醇衍生物单体（4）的组合物的一个用途，

所述组合物为一种保健品，其包含治疗和/或预防有效量的所述新型罗汉果醇衍生物单体（4）以及任选的保健品中可接受的载体。

本发明使用的术语具有以下定义，除非另有描述：

本文所用的术语“罗汉果醇衍生物单体（3）”意指 3 α -羟基-25-脱羟基-24-酮-罗汉果醇（3 α -hydroxy-25-Dehydroxy-24-oxomogrol）（结构式如图

3 所示)；本文所用的术语“新型罗汉果醇衍生物单体 (4)”意指 3 α -羟基-22、24-二烯-24、25-脱羟基-罗汉果醇 (3 α -hydroxy-22、24-diene-24、25-dehydroxy-mogrol) (4) (结构式如图 4 所示)。

本文所用的术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品，以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品。所述局部用药剂型包括软膏、固体、悬浊液、水剂、酊剂、粉剂、糊剂、栓剂、气溶胶、泥敷剂、涂抹剂、洗剂、灌肠剂或乳剂。在无菌条件下将活性化合物与药学可接受的载体和任何所需的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼软膏剂、散剂和溶液剂也被考虑在本发明范围内。

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

本发明还提供包含任选地与一种或多种无毒药学可接受的稀释剂、载体、

赋形剂、辅料或媒介物配制在一起的本发明化合物的药物制剂。所述药物制剂可特别专门配制成以固体或液体形式供口服给药、供胃肠外注射或供直肠给药。

本发明的药物组合物可通过口服、直肠、胃肠外、池内、阴道内、腹膜内、局部（如通过散剂、软膏剂或滴剂）、口颊给予人类和其他哺乳动物，或者作为口腔喷雾剂或鼻腔喷雾剂给予。本文所用术语“胃肠外”指包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下和关节内注射和输液的给药方式。

在另一个方面，本发明提供包含本发明成分和生理可耐受稀释剂的药物组合物。本发明包括一种或多种上述化合物，其与一种或多种无毒生理可耐受或可接受的稀释剂、载体、辅料或媒介物（本文将它们统称为稀释剂）一起配制成组合物，以供胃肠外注射、鼻内传递、以固体或液体形式口服给药、直肠或局部给药等等。

适合于胃肠外注射的组合物可包括生理上可接受的无菌含水或非水溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂，及供重构成无菌可注射溶液剂或分散剂的无菌散剂。合适的含水或非水载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、植物油（如橄榄油）、可注射有机酯如油酸乙酯及它们的合适混合物。

这些组合物也可含有辅料，如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如尼泊金酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等，可确保防止微生物的作用。还期望包括等渗剂，例如糖类、氯化钠等。通过使用能延迟吸收的物质，例如单硬脂酸铝和明胶，可达到可注射药物形式的延长吸收。

混悬剂中除活性化合物外还可含有悬浮剂，例如乙氧基化异十八醇、聚氧乙烯山梨醇和聚氧乙烯失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润

土、琼脂和黄耆胶或者这些物质的混合物等。

在一些情况下，为延长药物的作用，期望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬剂来实现。这样，药物的吸收速度取决于其溶解速度，而溶解速度又可取决于晶体大小和晶型。或者，胃肠外给药的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解于或悬浮于油媒介物中来实现。

可注射贮库制剂形式可通过在生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯（polylactide-polyglycolide）中形成药物的微胶囊基质来制备。可根据药物与聚合物之比和所采用的具体聚合物的性质，对药物释放速度加以控制。其他生物可降解聚合物的实例包括聚原酸酯类（poly(orthoesters)）和聚酐类（poly(anhydrides)）。可注射贮库制剂也可通过将药物包埋于能与身体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

可注射制剂可例如通过用滤菌器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌，所述固体组合物可在临用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质。

供口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性的药学可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合：a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；b) 粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；c) 保湿剂如甘油；d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶液阻滞剂如石蜡；f) 吸收加速剂如季铵化合物；g) 湿润剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；h) 吸附剂如高岭土和膨润土以及i) 润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物。在胶囊剂、片剂和

丸剂的情况下，所述剂型中也可包含缓冲剂。

相似类型的固体组合物使用赋形剂例如乳糖及高分子量聚乙二醇等，也可用作软胶囊和硬胶囊中的填充物。

片剂、糖衣丸剂（dragees）、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可与包衣和壳料如肠溶衣材和医药制剂领域公知的其他衣材一起制备。这些固体剂型可任选含有遮光剂，且其组成还可使其只是或优先地在肠道的某个部位任选以延迟方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括高分子物质和蜡类。如果适合，活性化合物也可与一种或多种上述赋形剂配成微囊形式。

供口服给药的液体剂型包括药学可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。液体剂型除含有活性化合物外还可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1, 3- 丁二醇、二甲基甲酰胺、油类（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇（tetrahydrofurfuryl alcohol）、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及它们的混合物。口服组合物除包含惰性稀释剂外还可包含辅料，例如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香味剂。

供直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂。栓剂可通过将本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，它们在室温下为固体，但在体温下则为液体，因此可在直肠腔或阴道腔内融化而释放出活性化合物。

本发明化合物也可以脂质体形式给药。如本领域所公知，脂质体通常用磷脂或其他脂类物质制得。脂质体由分散于含水介质中的单层或多层水化液晶所形成。任何能够形成脂质体的无毒、生理上可接受和可代谢的脂质均可使用。脂质体形式的本发明组合物除含有本发明化合物外，还可含有稳定剂、

防腐剂、赋形剂等。优选的脂类是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱（卵磷脂），它们可单独或者一起使用。形成脂质体的方法是本领域公知的。

本文所用的术语“药学可接受的前药”代表本发明化合物的前药，其在可靠的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而不出现过度的毒性、刺激、过敏反应等，与合理的效果/风险比相称且对其预定用途有效，在可能的情况下还代表本发明化合物的两性离子形式。本发明的前药可例如通过在血液中水解而在体内快速转化成上式的母体化合物。

本发明中的新型罗汉果醇衍生物单体（4）具有抑制人肿瘤细胞（23种已测癌细胞）及人脐静脉内皮细胞增殖的抗肿瘤活性，可以被制成用于治疗 and/或预防不同癌症和/或肿瘤的药物，以及用于免疫调节和/或改善微循环和/或提高生命质量的保健品，重点应用于恶性肿瘤的治疗，具有广阔的应用前景。

附图说明

图 1 为罗汉果甜苷 V（1A）、VI（1B）的分子结构示意图。

图 2 为罗汉果醇 Mogro1（2）的分子结构示意图。

图 3 为罗汉果醇衍生物单体（3）的分子结构示意图。

图 4 为新型罗汉果醇衍生物单体（4）的分子结构示意图。

具体实施方式

除非特殊说明，本发明所用术语具有本发明所属领域中的一般含义。

下面参考具体实施例，对本发明进行说明，需要说明的是，这些实施例仅仅是说明性的，而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进

行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

实施例 1: 从罗汉果总皂苷 98%的提取物制备罗汉果醇衍生物单体 (3) 和 (4)

将罗汉果提取物 50g (罗汉果总皂苷 98%，含 55%罗汉果甙 V，购买于桂林莱茵生物科技股份有限公司) 加入 250mL 的乙醇的水溶液 (乙醇和水的体积比为 1:1) (预先用盐酸调节至 PH 值为 3.0)，在反应釜中搅拌溶解，然后升温至 120°C 下加热 2 小时，冷却至室温 25°C 后，反应液用 1M 的 NaOH 碱液中和至 PH 值为 7，在 90-95°C 下将乙醇尽量蒸出，剩下的浓缩液加入 200mL 蒸馏水，充分搅拌后冷却、静置，将上面的水层分离弃去，得到咖啡色浸膏；分别用 100mL、50mL、50mL 乙酸乙酯萃取咖啡色浸膏 3 次，合并 3 次萃取液后，在 100-120°C 下用旋转蒸发器浓缩，把乙酸乙酯完全蒸干，即得到含罗汉果醇衍生物单体 (3) 和罗汉果醇衍生物单体 (4) 的浅咖啡色固体 18.2g；用乙醇将浅咖啡色固体载入硅胶柱，用乙腈：水 (体积比 20:1) 梯度洗脱，按先后顺序收集不同的流出液，浓缩后得到 A (6.8g)、B(5.6g) 两组分；先收集得到的 A (6.8g) 组分再用硅胶柱分离 (氯仿：乙醇/60:5 洗脱)，得到罗汉果醇衍生物单体 (3) 4.1g (HPLC>99%)。ESIMS m/z 503(458+45) $[M+HCOO]^-$ (calcd for $C_{31}H_{51}O_5$)； ^{13}C -NMR (600MHz, MeOD) δ_{ppm} : 29.1(C-1), 31.7(C-2), 79.4(C-3), 42.8(C-4), 144.1(C-5), 120.7(C-6), 25.2(C-7), 44.8(C-8), 41.1(C-9), 35.4(C-10), 77.7(C-11), 30.6(C-12), 48.3(C-13), 49.6(C-14), 34.9(C-15), 27.5(C-16), 50.7(C-17), 17.2(C-18), 26.6(C-19), 41.1(C-20), 19.0(C-21), 37.8(C-22), 40.3(C-23), 218.2(C-24), 35.4(C-25), 18.8(C-26), 18.8(C-27), 26.4(C-28), 19.9(C-29), 19.3(C-30)；与文献报道的 3a-羟基-25-脱羟基-24-羰基-罗汉果醇 (3a-hydroxy-25-Dehydroxy-24-

oxomogrol) 碳谱数据比较, 二者基本一致 (Chen X.B., et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19: 5776)。

后收集得到的 B(5.6g) 组分再用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯/5:2 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (4)。3.2g(HPLC>99%)。ESIMS m/z 441[M+H]⁺ (calcd for C₃₀H₄₉O₂); ¹³C-NMR(600MHz, MeOD) δ ppm: 23.5(C-1), 29.5(C-2), 87.8(C-3), 44.2(C-4), 144.1(C-5), 121.8(C-6), 25.5(C-7), 40.9(C-8), 40.8(C-9), 51.3(C-10), 71.9(C-11), 41.5(C-12), 48.2(C-13), 52.2(C-14), 35.3(C-15), 24.9(C-16), 54.3(C-17), 15.2(C-18), 18.6(C-19), 40.2(C-20), 20.3(C-21), 137.4(C-22), 128.8(C-23), 125.4(C-24), 143.3(C-25), 19.7(C-26), 25.7(C-27), 21.7(C-28), 21.7(C-29), 18.6(C-30)。

实施例 2: 从罗汉果总皂苷 95% 的提取物制备罗汉果醇衍生物单体 (3) 和 (4)

将罗汉果提取物 50g (罗汉果总皂苷 95%, 含 45% 罗汉果甙 V, 从桂林莱茵生物科技股份有限公司购买) 加入 250mL 的甲醇的水溶液 (甲醇和水的体积比为 3:2) (预先用硫酸调节至 PH 值为 2.8), 在反应釜中搅拌溶解, 然后升温至 120°C 下加热 2 小时, 冷却至室温后, 反应液用 1M 的 KOH 碱液中和至 PH 值为 7, 在 90-95°C 下将甲醇尽量蒸出, 剩下的浓缩液加入 200mL 蒸馏水, 充分搅拌后冷却、静置, 将上面的水层分离弃去, 得到咖啡色浸膏; 分别用 100mL、50mL、50mL 乙酸乙酯萃取咖啡色浸膏 3 次, 合并 3 次萃取液后, 在 100-120°C 下用旋转蒸发仪浓缩, 把乙酸乙酯完全蒸干, 即得到含罗汉果醇衍生物单体 (3) 和罗汉果醇衍生物单体 (4) 的浅咖啡色固体 15.5g; 用甲醇将浅咖啡色固体载入硅胶柱, 用乙腈: 水 (19:1) 梯度洗脱, 按先后顺序收集不同的流出液, 浓缩后得到 A (6.0g)、B(5.2g) 两组分; 先收集得到的

A (6.0g) 组分再用硅胶柱分离 (氯仿: 乙醇/60:5 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (3) 3.9g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的化合物 (3) 一致。后收集得到的 B(5.2g) 组分再用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯/3:1 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (4)。3.0g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的罗汉果醇衍生物单体 (4) 一致。

实施例 3: 从罗汉果总皂苷 90% 的提取物制备罗汉果醇衍生物单体 (3) 和 (4)

将罗汉果提取物 50g (罗汉果总皂苷 90%, 含 40% 罗汉果甙 V, 从桂林莱茵生物科技股份有限公司购买) 加入 250mL 的正丙醇的水溶液 (正丙醇和水的体积比为 2:3) (预先用甲酸调节至 PH 值为 3.2, 在反应釜中搅拌溶解, 然后升温至 120°C 下加热 2 小时, 冷却至室温后, 反应液用 1M 的 NaOH 碱液中和至 PH 值为 7, 在 90-95°C 下将正丙醇尽量蒸出, 剩下的浓缩液加入 200mL 蒸馏水, 充分搅拌后冷却、静置, 将上面的水层分离弃去, 得到咖啡色浸膏; 分别用 100mL、50mL、50mL 乙酸乙酯萃取咖啡色浸膏 3 次, 合并 3 次萃取液后, 在 100-120°C 下用旋转蒸发器浓缩, 把乙酸乙酯完全蒸干, 即得到含罗汉果醇衍生物单体 (3) 和罗汉果醇衍生物单体 (4) 的浅咖啡色固体 14.2g; 用甲醇/乙醇将浅咖啡色固体载入硅胶柱, 用乙腈: 水 (20:1) 梯度洗脱, 按先后顺序收集不同的流出液, 浓缩后得到 A (5.4g)、B(4.3g) 两组分; 先收集得到的 A (5.4g) 组分再用硅胶柱分离 (氯仿: 乙醇/60:5 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (3) 3.5g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的化合物 (3) 一致。后收集得到的 B(4.3g) 组分再用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯/6:4 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (4)

2.8g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的罗汉果醇衍生物单体 (4) 一致。

实施例 4: 从罗汉果总皂苷 80% 的提取物制备罗汉果醇衍生物单体 (3) 和 (4)

将罗汉果提取物 50g (罗汉果总皂苷 80%, 含 20% 罗汉果甙 V, 从桂林莱茵生物科技股份有限公司购买) 加入 250mL 的乙醇的水溶液 (乙醇和水的体积比为 1:1) (预先用乙二酸调节至 PH 值为 2.6), 在反应釜中搅拌溶解, 然后升温至 120°C 下加热 2 小时, 冷却至室温后, 反应液用 1M 的 Na₂CO₃ 碱液中中和至 PH 值为 7, 在 90-95°C 下将乙醇尽量蒸出, 剩下的浓缩液加入 200mL 蒸馏水, 充分搅拌后冷却、静置, 将上面的水层分离弃去, 得到咖啡色浸膏; 分别用 100mL、50mL、50mL 乙酸乙酯萃取咖啡色浸膏 3 次, 合并 3 次萃取液后, 在 100-120°C 下用旋转蒸发仪浓缩, 把乙酸乙酯完全蒸干, 即得到含罗汉果醇衍生物单体 (3) 和罗汉果醇衍生物单体 (4) 的浅咖啡色固体 8.8g; 用甲醇/乙醇将浅咖啡色固体载入硅胶柱, 用乙腈: 水 (95:5) 梯度洗脱, 按先后顺序收集不同的流出液, 浓缩后得到 A (3.8g)、B (3.0g) 两组分; 先收集得到的 A (3.8g) 组分再用硅胶柱分离 (氯仿: 乙醇/60:5 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (3) 2.1g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的化合物 (3) 一致。后收集得到的 B (3.0g) 组分再用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯/4:1 洗脱), 得到罗汉果醇衍生物单体 (4) 1.8g (HPLC>99%); HPLC、¹³C-NMR、ESIMS 检测结果和实施例 1 中的罗汉果醇衍生物单体 (4) 一致。

实施例 5: 罗汉果醇衍生物单体 (4) 抑制细胞增殖实验

实验样品:

测试药物: 实施例 1 制备得到的罗汉果醇衍生物单体 (4);

对照药物: 紫杉醇 (SELLECK; Cat. # S1150); 人参皂苷单体 Rg3 (自上海源叶生物科技有限公司购买, 商品货号为 B21059)。

实验步骤:

以24种细胞系(包括23种肿瘤细胞系和1种人脐静脉内皮细胞系)为实验用细胞系, 取对数生长期细胞($3 \times 10^4/\text{mL}$ 至 $2.5 \times 10^5/\text{mL}$), 以每孔100 μL 接种在96孔板内, 每个细胞系用一个96孔板; 然后, 除对照药物紫杉醇以外, 以高浓度150 μM 至低浓度2 μM 取7个对数递减浓度(每个浓度设两个复孔), 分别加入测试药物溶液和对照药物溶液500 nL(测试药物溶液或对照药物溶液配制: 分别采用测试药物或对照药物溶于0.5%的DMSO溶液)。紫杉醇的加入浓度为由高浓度1 μM 至低浓度0.0014 μM 的7个三倍递减浓度。经测试/对照药物溶液作用72小时后, 用CellTiter-Glo® (Promega; Cat. # G7573) 发光细胞活力检测法求出各细胞系中的每种药物的每个浓度对该系细胞的增殖抑制百分率, 并绘制量效关系图, 最后根据图中曲线测算 IC_{50} 和最高抑制百分率(E_{max}), 如表1和表2所示。

表1: 罗汉果醇衍生物单体 (4) 以及对照药Rg3抑制细胞增殖活性实验检测结果。

细胞系	细胞种类	半数抑制浓度 IC_{50} (μM)	
		Rg3 (对照药物)	新型罗汉果醇衍生物单体 (4)
A549	肺癌 (上皮细胞癌; 非小细胞性肺癌)	>200	25.67
HCT-8	结直肠腺癌	>200	14.83
Hep3B	肝癌	>200	26.81
HepG2	肝癌	>200	39.65
HL-60	造血系统癌 (急性早幼粒细胞白血病)	>200	33.14
HUVEC	人脐静脉内皮细胞	99.45	10.72
KG-1	造血系统癌 (急性骨髓性白血病)	>200	64.12

PANC-1	胰腺癌	>200	30.12
PC-3	前列腺癌	>200	46.90
Caco-2	结肠直肠癌	>150	39.04
A375	黑色素瘤	>150	38.58
Jurkat	造血系统癌 (T 细胞白血病)	>150	40.43
MDA-MB-231	乳腺癌	>150	29.90
K562	造血系统癌 (慢性髓细胞性白血病)	>150	33.19
HT1080	纤维肉瘤	>150	21.04
MCF-7	乳腺癌	>150	31.29
LL/2	肺癌 (小鼠)	>150	29.06
SK-OV-3	卵巢癌	>150	41.38
Raji	造血系统癌 (伯基特氏淋巴瘤)	>100	41.57
NCI-H460	肺癌 (上皮细胞癌; 大细胞肺癌)	>100	35.65
B16-F10	黑色素瘤 (小鼠)	>100	39.79
OVCAR-3	卵巢癌	>100	35.13
SK-HEP-1	肝腺癌	>100	40.96
MKN-45	胃癌	>100	28.20

表2: 罗汉果醇衍生物单体 (4) 以及对照药紫杉醇、Rg3抑制细胞增殖有效性实验检测结果。

细胞系	细胞种类	最高抑制百分率 (%)		
		紫杉醇 (对照药物)	Rg3 (对照药物)	新型罗汉果醇衍生物单体 (4)
A549	肺癌 (上皮细胞癌; 非小细胞性肺癌)	76.66	50.52	99.95
HCT-8	结直肠腺癌	84.59	50.89	99.95
Hep3B	肝癌	60.70	44.68	100.99
HepG2	肝癌	42.12	24.69	100.95
HL-60	造血系统癌 (急性早幼粒细胞白血病)	97.04	29.63	100.00
HUVEC	人脐静脉内皮细胞	66.87	100.59	99.87
KG-1	造血系统癌 (急性骨髓性白血病)	84.56	36.45	99.85
PANC-1	胰腺癌	59.00	47.13	101.36
PC-3	前列腺癌	56.61	11.02	100.54
Caco-2	结肠直肠癌	77.65	27.14	103.44
A375	黑色素瘤	88.83	9.74	101.41
Jurkat	造血系统癌 (T 细胞白血病)	73.83	-1.87	99.86
MDA-MB-231	乳腺癌	63.35	11.68	99.89
K562	造血系统癌 (慢性髓细胞性白血病)	84.23	25.46	103.51
HT1080	纤维肉瘤	96.57	47.84	99.92

MCF-7	乳腺癌	78.64	17.45	102.33
LL/2	肺癌（小鼠）	86.71	13.92	100.46
SK-OV-3	卵巢癌	79.05	1.88	102.68
Raji	造血系统癌（伯基特氏淋巴瘤）	67.49	42.84	104.99
NCI-H460	肺癌（上皮细胞癌；大细胞肺癌）	90.02	18.53	102.01
B16-F10	黑色素瘤（小鼠）	70.72	15.98	95.22
OVCAR-3	卵巢癌	79.39	16.07	97.96
SK-HEP-1	肝腺癌	72.80	34.73	98.98
MKN-45	胃癌	74.62	40.06	98.14

使用 SPSS Statistics 软件（提供者：IBM corporation, 软件版本: XL fit 21）提供统计学分析。

用假设方差不相等的独立样本检验（independent-sample T-test）来检测药物组与对照组平均值的差异是否呈现统计显著（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ）。

分析结果：

1. 本发明罗汉果醇衍生物单体（4）在 24 个细胞系中的平均 IC₅₀ 与对照药物人参皂苷单体 Rg3 在 24 个细胞系中的平均 IC₅₀ 比较时，差异呈现统计显著（ $P < 0.05$ 同时 $P < 0.01$ ）。
2. 本发明罗汉果醇衍生物单体（4）在 24 个细胞系中的平均最高抑制百分率与对照药物紫杉醇以及对照药物人参皂苷单体 Rg3 在 24 个细胞系中的平均最高抑制百分率比较时，差异呈现统计显著（ $P < 0.05$ 同时 $P < 0.01$ ）。

结论：

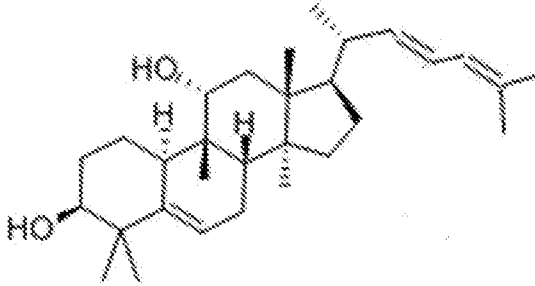
1. 本发明罗汉果醇衍生物单体（4）在所有 24 种所测细胞系中的抑制细胞增殖活性均高于同类对照药物人参皂苷单体 Rg3（罗汉果醇衍生物单体（4）的 IC₅₀ 小于人参皂苷单体 Rg3 的 IC₅₀）。
2. 在所有被测细胞系中，本发明罗汉果醇衍生物单体（4）在人脐血静脉内皮细胞系 HUVEC 中具有最高抑制细胞增殖活性（IC₅₀ = 10.72 μ M），

表现出其强大的抗肿瘤血管生成潜力；罗汉果醇衍生物单体（3）在结肠腺癌细胞系 HCT-8 中抑制细胞增殖活性排在其次（ $IC_{50} = 14.83 \mu M$ ）。

3. 本发明罗汉果醇衍生物单体（4）对所有 24 种被测细胞系的最高抑制率（有效性）都非常接近 100%；而对照药紫杉醇和人参皂苷单体 Rg3 在已测的 24 种细胞系中，均只对 2 种细胞系有近 100% 的抑制率。这表明罗汉果醇衍生物单体（4）的有效性明显高于对照药物，且其高抗癌有效性适用于多类癌种。

权利要求书

1. 具有如下结构式：



的新型罗汉果醇衍生物单体（4）在制备用于治疗和/ 或预防肿瘤和/ 或癌症的药物中的用途。

2. 根据权利要求 1 的用途，其特征在于，其中所述的肿瘤和/ 或癌症选自：

恶性肿瘤，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌；

淋巴系统的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非-霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Burkett' s 氏淋巴瘤；

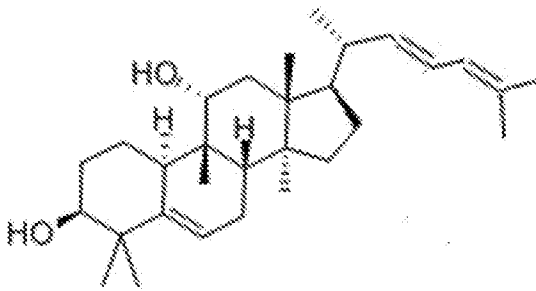
骨髓系统的造血肿瘤，包括急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

间质成因的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

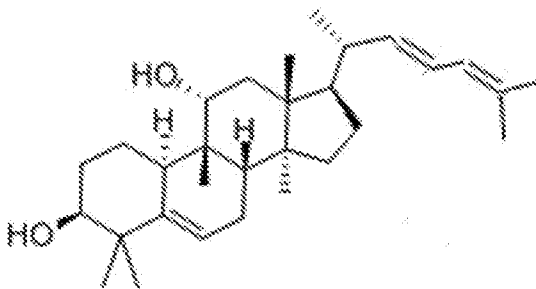
其他肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素颈瘤、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

3. 具有如下结构式：



的新型罗汉果醇衍生物单体（4）在制备用于免疫调节和/或改善微循环和/或提高生命质量的保健品中的用途。

4. 包括如下结构式：



的新型罗汉果醇衍生物单体（4）的组合物在制备治疗和/或预防肿瘤和/或癌症的药物中的用途。

5. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，其中所述的肿瘤和/或癌症选自：

恶性肿瘤，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

淋巴系统的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非-霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Burkett's 氏淋巴瘤；

骨髓系统的造血肿瘤，包括急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

间质成因的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

其他肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素颈瘤、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

6. 根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于，该组合物为药物制剂，其包含治疗和/ 或预防有效量的权利要求 1 所述新型罗汉果醇衍生物单体（4）以及任选的药学可接受的稀释剂、载体、赋形剂、辅料或媒介物。

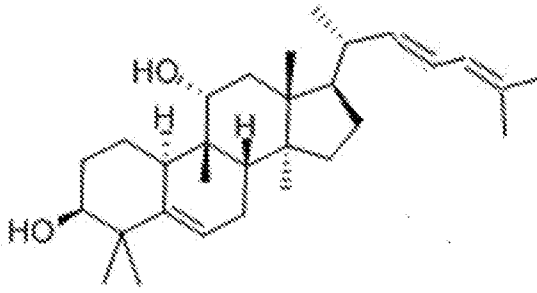
7. 根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于，所述药物制剂的剂型为口服剂型、注射剂型或局部用药剂型中的任何一种。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述口服剂型包括片剂、粉剂、悬浊液、乳浊液、胶囊、颗粒剂、糖衣片、药丸、液体、酞剂、糖浆或柠檬水剂；

任选的，所述注射剂型包括水剂、悬浊液或溶液；

任选的，所述局部用药剂型包括软膏、固体、悬浊液、水剂、酞剂、粉剂、糊剂、栓剂、气溶胶、泥敷剂、涂抹剂、洗剂、灌肠剂或乳剂。

9. 包括如下结构式：



的新型罗汉果醇衍生物单体（4）的组合物在制备用于免疫调节和/或改善微循环和/或提高生命质量的保健品中的用途。

10. 根据权利要求9中所述的用途，其特征在于，该组合物为保健品，其包含治疗和/或预防有效量的权利要求1所述新型罗汉果醇衍生物单体（4）以及任选的保健品中可接受的载体。

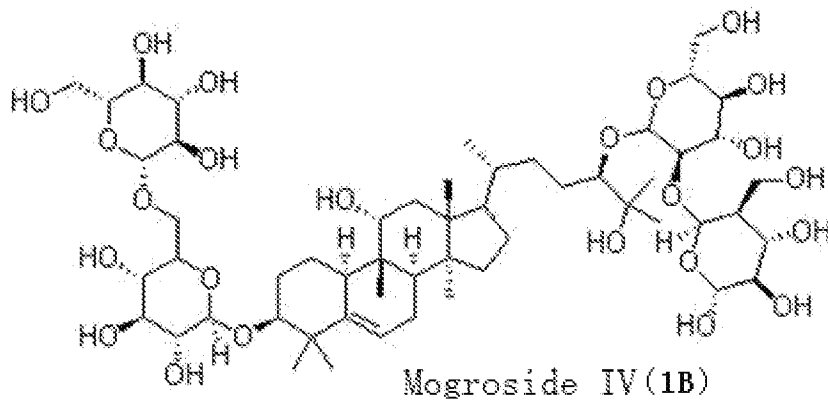
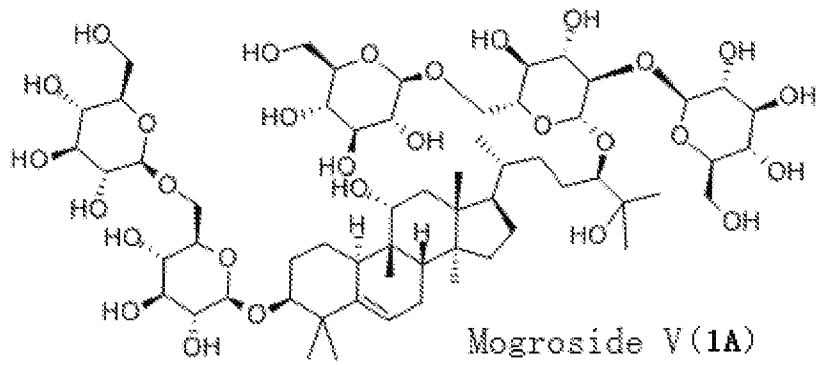


图 1

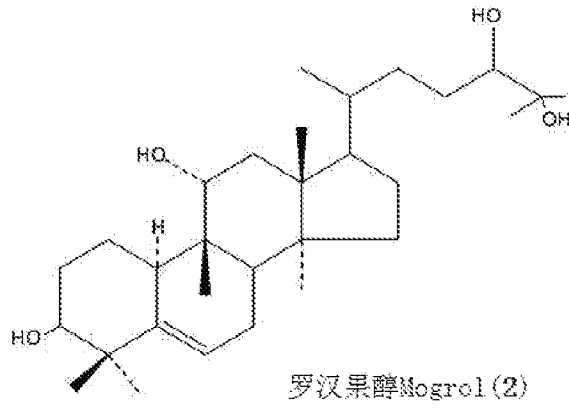


图 2

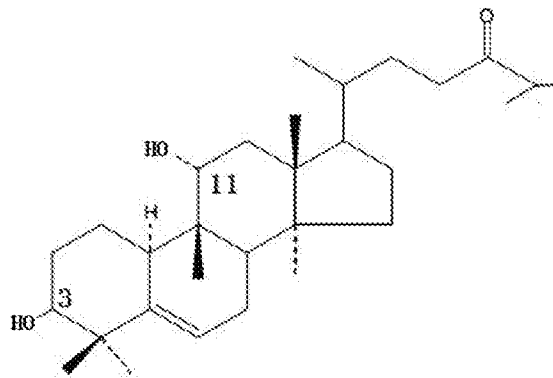


图 3

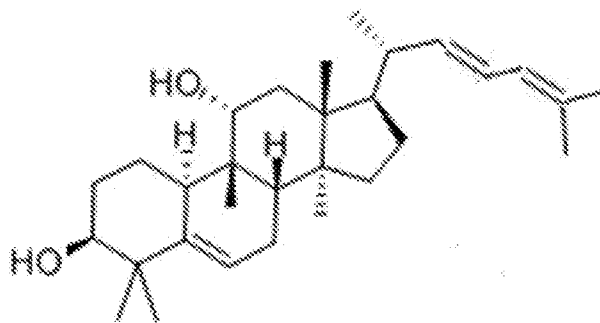


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/089203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00(2006.01) i; A61K 31/575(2006.01) i; A61P 35/00(2006.01) i; A61P 35/02(2006.01) i; A61P 37/02(2006.01) i
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)

C07J9/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P37/-

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: SHENZHEN ENOCH, siraitia grosvenorii, immune, mogrol, tumor, tumour, cancer, immunomodulation, tetracyclic triterpene, structure search, 1973389-47-7

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 105832748 A (SHENZHEN ENOCHBIOLOGICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 August 2016 (10.08.2016), description, paragraphs [0120]-[0131]	1-2, 4-6
E	CN 105777837 A (SHENZHEN ENOCHBIOLOGICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 July 2016 (20.07.2016), description, paragraphs [0008]-[0028]	1-10
X	US 2007/0032464 A1 (LIAO, S. et al.), 08 February 2007 (08.02.2007), description, paragraphs [0006]-[0013], [0049] and [0115]	1-10
A	WO 2014/107740 A2 (BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY et al.), 10 July 2014 (10.07.2014), the whole document	1-10
A	WO 2015/061686 A2 (ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL, INC.), 30 April 2015 (30.04.2015), the whole document	1-10
A	CN 102482315 A (THE UNIVERSITY OF CHICAGO), 30 May 2012 (30.05.2012), the whole document	1-10

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

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
16 January 2017 (16.01.2017)

Date of mailing of the international search report
26 January 2017 (26.01.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
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
LIU, Hongyan
Telephone No.: (86-10) **82246696**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/089203

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN, Xubing et al., "Potential AMPK Activators of Cucurbitane Triterpenoids from <i>Siraitia Grosvenorii</i> Swingle", <i>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY</i> , vol.19, no. 19,22 August 2011 (22.08.2011), ISSN: 0968-0896, pages 5776-5781	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/089203

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105832748 A	10 August 2016	None	
CN 105777837 A	20 July 2016	CN 106083972 A	09 November 2016
US 2007/0032464 A1	08 February 2007	US 2007032464 A1	08 February 2007
WO 2014/107740 A2	10 July 2014	EP 2941253 A4	16 November 2016
		US 2014194401 A1	10 July 2014
		EP 2941253 A2	11 November 2015
		WO 2014107740 A3	26 February 2015
		AU 2014203882 B2	23 June 2016
		JP 2016513074 A	12 May 2016
		CN 105451742 A	30 March 2016
		CA 2897150 A1	10 July 2014
		AU 2014203882 A1	23 July 2015
WO 2015/061686 A2	30 April 2015	US 2016324874 A1	10 November 2016
		WO 2015061686 A3	05 November 2015
CN 102482315 A	30 May 2012	US 2011059932 A1	10 March 2011
		CA 2769203 A1	03 February 2011
		EP 2459581 A4	26 December 2012
		US 8829213 B2	09 September 2014
		WO 2011014661 A3	09 June 2011
		EP 2459581 A2	06 June 2012
		WO 2011014661 A2	03 February 2011
		JP 2013500986 A	10 January 2013

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07J 9/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07J9/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P37/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: 深圳以诺, 罗汉果, 肿瘤, 癌, 免疫, 四环三萜, mogrol, tumor, tumour, cancer, immunomodulation, tetracyclic triterpene, structure search, 1973389-47-7</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>CN 105832748 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0120]-[0131]段</td> <td>1-2, 4-6</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>CN 105777837 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 7月 20日 (2016 - 07 - 20) 说明书第[0008]-[0028]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2007/0032464 A1 (LIAO, S. 等) 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08) 说明书第[0006]-[0013], [0049], [0115]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/107740 A2 (BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY等) 2014年 7月 10日 (2014 - 07 - 10) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015/061686 A2 (ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL, INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102482315 A (芝加哥大学) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	E	CN 105832748 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0120]-[0131]段	1-2, 4-6	E	CN 105777837 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 7月 20日 (2016 - 07 - 20) 说明书第[0008]-[0028]段	1-10	X	US 2007/0032464 A1 (LIAO, S. 等) 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08) 说明书第[0006]-[0013], [0049], [0115]段	1-10	A	WO 2014/107740 A2 (BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY等) 2014年 7月 10日 (2014 - 07 - 10) 全文	1-10	A	WO 2015/061686 A2 (ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL, INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文	1-10	A	CN 102482315 A (芝加哥大学) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
E	CN 105832748 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0120]-[0131]段	1-2, 4-6																					
E	CN 105777837 A (深圳以诺生物制药有限公司) 2016年 7月 20日 (2016 - 07 - 20) 说明书第[0008]-[0028]段	1-10																					
X	US 2007/0032464 A1 (LIAO, S. 等) 2007年 2月 8日 (2007 - 02 - 08) 说明书第[0006]-[0013], [0049], [0115]段	1-10																					
A	WO 2014/107740 A2 (BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY等) 2014年 7月 10日 (2014 - 07 - 10) 全文	1-10																					
A	WO 2015/061686 A2 (ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL, INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文	1-10																					
A	CN 102482315 A (芝加哥大学) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 全文	1-10																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 1月 16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 1月 26日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>刘红彦</p> <p>电话号码 (86-10)82246696</p>																					

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	CHEN, X.B. 等. "Potential AMPK activators of cucurbitane triterpenoids from <i>Siraitia grosvenorii</i> Swingle" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第19卷, 第19期, 2011年 8月 22日 (2011 - 08 - 22), ISSN: 0968-0896, 第5776-5781页	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/089203

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105832748	A	2016年 8月 10日	无	
CN	105777837	A	2016年 7月 20日	CN	106083972 A 2016年 11月 9日
US	2007/0032464	A1	2007年 2月 8日	US	2007032464 A1 2007年 2月 8日
WO	2014/107740	A2	2014年 7月 10日	EP	2941253 A4 2016年 11月 16日
				US	2014194401 A1 2014年 7月 10日
				EP	2941253 A2 2015年 11月 11日
				WO	2014107740 A3 2015年 2月 26日
				AU	2014203882 B2 2016年 6月 23日
				JP	2016513074 A 2016年 5月 12日
				CN	105451742 A 2016年 3月 30日
				CA	2897150 A1 2014年 7月 10日
				AU	2014203882 A1 2015年 7月 23日
WO	2015/061686	A2	2015年 4月 30日	US	2016324874 A1 2016年 11月 10日
				WO	2015061686 A3 2015年 11月 5日
CN	102482315	A	2012年 5月 30日	US	2011059932 A1 2011年 3月 10日
				CA	2769203 A1 2011年 2月 3日
				EP	2459581 A4 2012年 12月 26日
				US	8829213 B2 2014年 9月 9日
				WO	2011014661 A3 2011年 6月 9日
				EP	2459581 A2 2012年 6月 6日
				WO	2011014661 A2 2011年 2月 3日
				JP	2013500986 A 2013年 1月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)