

(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
2024 年 10 月 10 日 (10.10.2024)



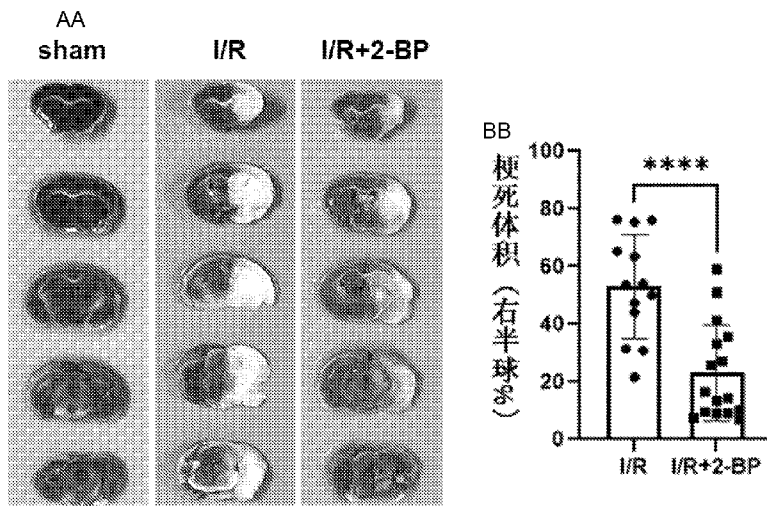
(10) 国际公布号
WO 2024/207142 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/20 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2023/085926
- (22) 国际申请日: 2023 年 4 月 3 日 (03.04.2023)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 苏州大学 (SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市相城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。
- (72) 发明人: 张慧灵 (ZHANG, Huiling); 中国江苏省苏州市相城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。
马玉琪 (MA, Yuqi); 中国江苏省苏州市相城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。

- (74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司等 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD et al.); 中国江苏省苏州市姑苏区干将西路 93 号 502 室, Jiangsu 215002 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: USE OF COMPOUND 2-BROMOPALMITATE IN TREATMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES

(54) 发明名称: 化合物 2-溴十六烷酸在治疗脑血管疾病中的应用



[图2]

AA sham
BB Infarction volume (right hemisphere %)

(57) Abstract: Disclosed is a use of compound 2-bromopalmitate (2-BP) in treatment of cerebrovascular diseases. 2-BP can obviously reduce the volume of acute cerebral infarction in mice with focal ischemic stroke, significantly improve the neurobehavioral symptoms thereof, inhibit the reactive astrogliosis, and have a cerebral neuroprotective effect.

(57) 摘要: 公开了化合物 2-溴十六烷酸在治疗脑血管疾病中的应用, 2-BP 能明显减少局灶性缺血性脑卒中小鼠急性期脑梗死体积、显著改善其神经行为学症状、抑制反应性星形胶质细胞增生, 具有脑神经保护作用。

[见续页]

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))。

化合物2-溴十六烷酸在治疗脑血管疾病中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物应用技术，具体涉及化合物2-溴十六烷酸在治疗脑血管疾病中的应用。

背景技术

[0002] 脑卒中是一组以脑组织缺血及出血性损伤症状为主要临床表现的疾病，又称脑中风或脑血管意外。该病发病急，有极高的致残率和致死率，是当今世界导致死亡的第二大病因，且随着人口老龄化变得越来越严重。急性缺血性脑卒中（急性脑梗死）是最常见的卒中类型，缺血性脑卒中的发病机制复杂，涉及过氧化、能量代谢障碍、钙超载、兴奋性氨基酸毒性等多种机制。目前唯一被美国FDA批准用于缺血性脑卒中治疗的药物是组织型纤维酶原激活剂（tissue plasminogen activator, t-PA，静脉注射），它可以溶解血栓，使血管再通，从而恢复血流。但由于组织型纤维酶原激活剂（t-PA）的治疗窗较窄（卒中后4.5小时使用有效）及易引起出血，仅有小部分患者得到溶栓治疗。因此，寻找治疗缺血性脑卒中新的靶点，具有新作用机制、不良反应少的药物是一件急需解决的问题。

发明概述

技术问题

[0003] 2-溴十六烷酸（2-Bromopalmitate，2-BP）可以逆转脊髓星形胶质细胞线粒体融合和裂变动态失衡来减轻骨癌症疼痛，可以抑制T细胞活化，使其成为治疗自身免疫性疾病的潜在免疫抑制剂。但2-BP是否在缺血性脑卒中等脑血管疾病中具有保护作用尚未见文献报道。

技术方案

[0004] 本发明公开了化合物2-溴十六烷酸在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。

[0005] 2-BP能明显减少局灶性脑缺血小鼠急性期脑梗死体积、显著改善其神经症状、

抑制反应性星形胶质细胞增生，具有脑神经保护作用，说明2-BP可以用于治疗缺血性脑卒中。因此，本发明公开了化合物2-溴十六烷酸在制备减少脑梗死体积药物、改善脑缺血神经症状药物、抑制反应性星形胶质细胞增生药物、治疗缺血性脑卒中药物中的应用。

有益效果

[0006] 本发明首次公开了2-BP能明显减少局灶性缺血性脑卒中小鼠急性期脑梗死体积、显著改善其神经行为学症状、抑制反应性星形胶质细胞增生，具有脑神经保护作用。2-BP可以作为一种有前景的治疗脑血管疾病的药物。

附图说明

[0007] 图1为化合物2-BP对于减少脑缺血小鼠急性期的脑梗死体积的影响示意图。

[0008] 图2为化合物2-BP对改善脑缺血小鼠的神经症状的影响示意图。

[0009] 图3为化合物2-BP对棕榈酰化转移酶ZDHHC5和反应性星形胶质细胞GFAP的影响示意图。

[0010] 图4为化合物2-BP对于氧糖剥夺再复氧星形胶质细胞保护作用示意图。

[0011] 图5为化合物2-BP对于抑制反应性星形胶质细胞增生示意图。

本发明的实施方式

[0012] 本发明公开了2-BP具有治疗缺血性脑卒中的作用，为缺血性脑卒中等脑血管疾病的药物研发提供新靶点、新作用机制及新思路。本发明采用的原料为现有产品，具体实验操作以及测试为常规技术。

[0013] 实施例一

[0014] 雄性C57小鼠，随机分为正常对照组（sham）、模型组（I/R）、给药组（I/R+2-BP），每组10只。采用常规线栓法制作小鼠短暂性大脑中动脉闭塞模型（tMCAO）。缺血60 min后再灌注，再灌注时立即尾静脉注射2-BP（40mg/kg）。将小鼠断头取脑并切片TTC染色观察2-BP对脑缺血急性期脑梗死体积的影响。在处死小鼠前采用Longa法对再灌注后（I/R）的小鼠进行脑缺血急性期的神经症状评分，评分越高，神经功能缺陷越明显。如表1所示为神经症状评分标准。

[0015]

表 1 神经症状评分标准

评分	神经症状
0	正常，神经功能没有损伤
1	左侧前肢伸展不完全，神经功能轻微损伤
2	小鼠行走时向瘫痪侧转圈，神经功能中度损伤
3	小鼠行走时向瘫痪侧倾倒，神经功能重度损伤
4	小鼠完全不能行走，意识出现障碍

[0016] 图1为化合物2-BP对改善脑缺血小鼠的神经症状的影响示意图；mean±SD，n=10；与模型组比较，***p<0.001。由图2可知：化合物2-BP能够减少脑缺血小鼠的神经症状评分。

[0017] 图2为化合物2-BP对于减少脑缺血小鼠急性期的脑梗死体积的影响示意图；mean±SD，n=10；与模型组比较，****p<0.0001。由图1可知：化合物2-BP能够减少脑缺血小鼠急性期的脑梗死体积。

[0018] 图3为化合物2-BP对反应性星形胶质细胞GFAP的影响示意图；mean±SD，n=5；与模型组比较，**p<0.01，****p<0.0001。由图3可知：化合物2-BP能够抑制反应性星形胶质细胞GFAP的表达。

[0019] 图4为化合物2-BP对于氧糖剥夺再复氧星形胶质细胞保护作用示意图；与模型组比较，**p<0.01。由图4可知：化合物2-BP以剂量依赖的方式改善细胞活力。

[0020] 图5为化合物2-BP对于抑制反应性星形胶质细胞增生示意图。由图5可知：化合物2-BP能够抑制反应性星形胶质细胞增生。

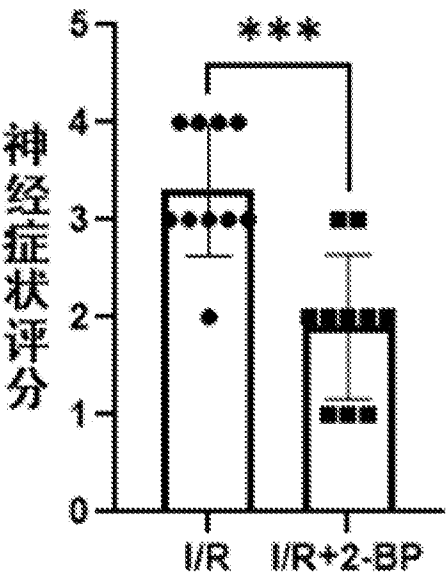
[0021] 以上结果表明：2-BP对缺血性脑损伤具有一定的保护作用，可以用于这一类脑血管疾病的预防和治疗。

[0022] 本发明首次公开了2-BP能明显减少局灶性脑缺血小鼠急性期脑梗死体积、显著改善其神经症状、抑制反应性星形胶质细胞增生，具有脑神经保护作用。说明2-BP可以作为一种有前景的治疗缺血性脑卒中等脑血管疾病的药物。

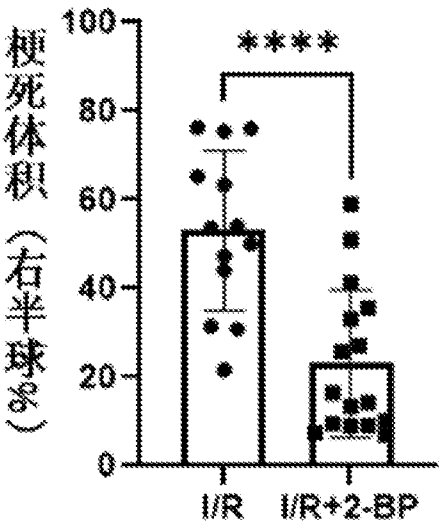
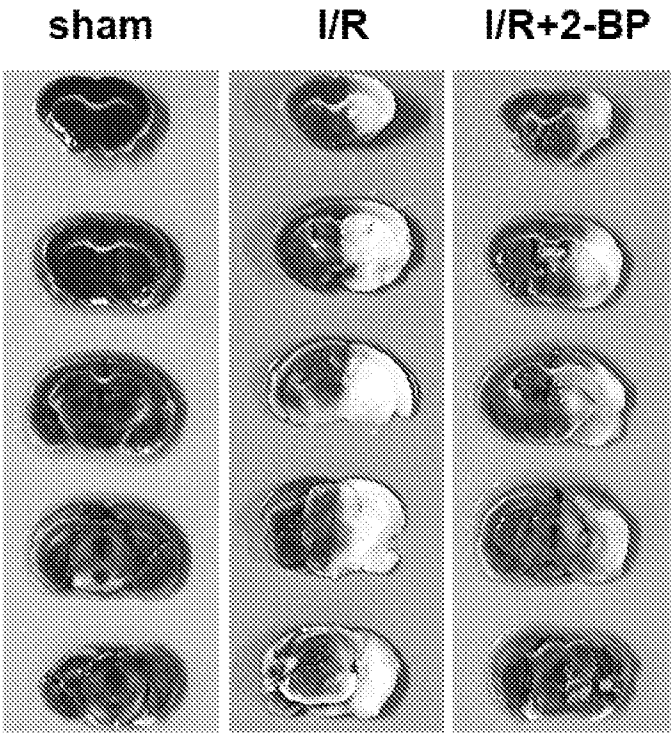
权利要求书

- [权利要求 1] 化合物2-溴十六烷酸在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。
- [权利要求 2] 化合物2-溴十六烷酸在制备减少脑梗死体积药物中的应用。
- [权利要求 3] 化合物2-溴十六烷酸在制备改善脑缺血神经症状药物中的应用。
- [权利要求 4] 化合物2-溴十六烷酸在制备抑制反应性星形胶质细胞增生药物中的应用。
- [权利要求 5] 化合物2-溴十六烷酸在制备治疗缺血性脑卒中药物中的应用。
- [权利要求 6] 根据权利要求1至5任意一项所述的应用，其特征在于，药物的活性成分为2-溴十六烷酸。
- [权利要求 7] 根据权利要求1至5任意一项所述的应用，其特征在于，药物为注射药物或者口服药物。
- [权利要求 8] 一种治疗脑血管疾病的药物，其特征在于，活性成分为2-溴十六烷酸。
- [权利要求 9] 根据权利要求8所述治疗脑血管疾病的药物，其特征在于，药物为注射药物或者口服药物。
- [权利要求 10] 根据权利要求8所述治疗脑血管疾病的药物，其特征在于，脑血管疾病包括缺血性脑卒中。

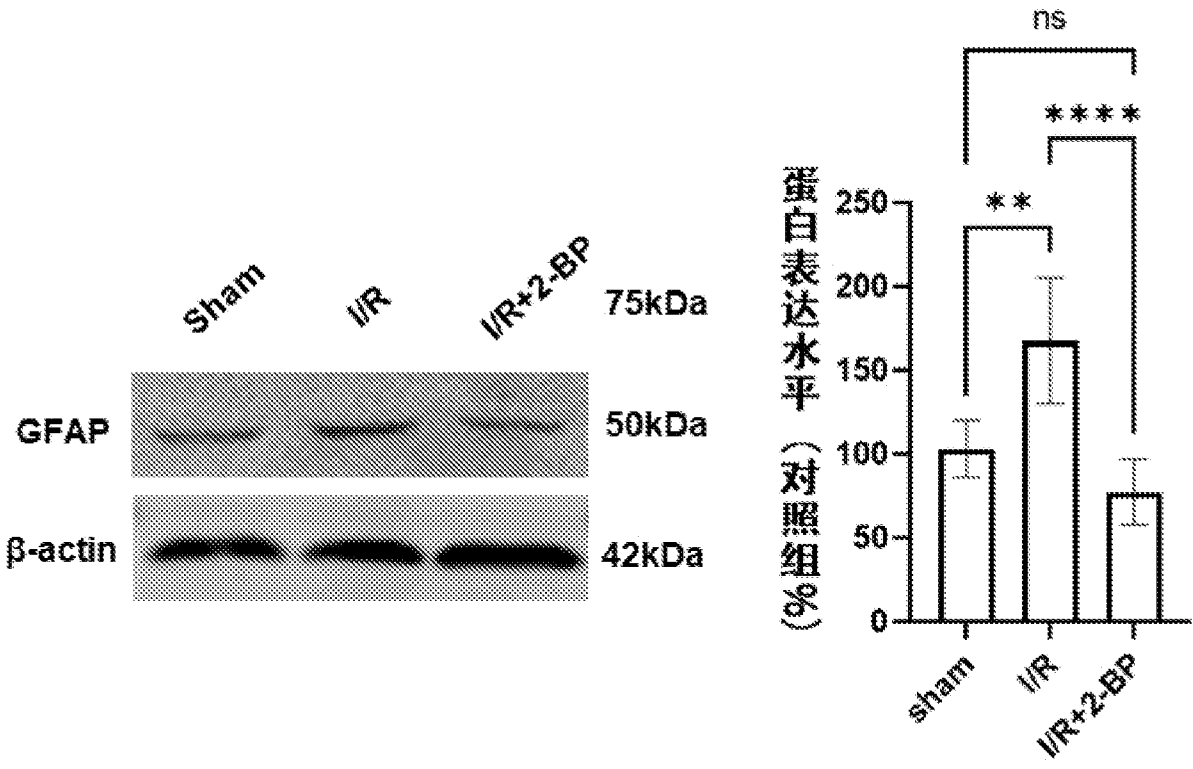
[图1]



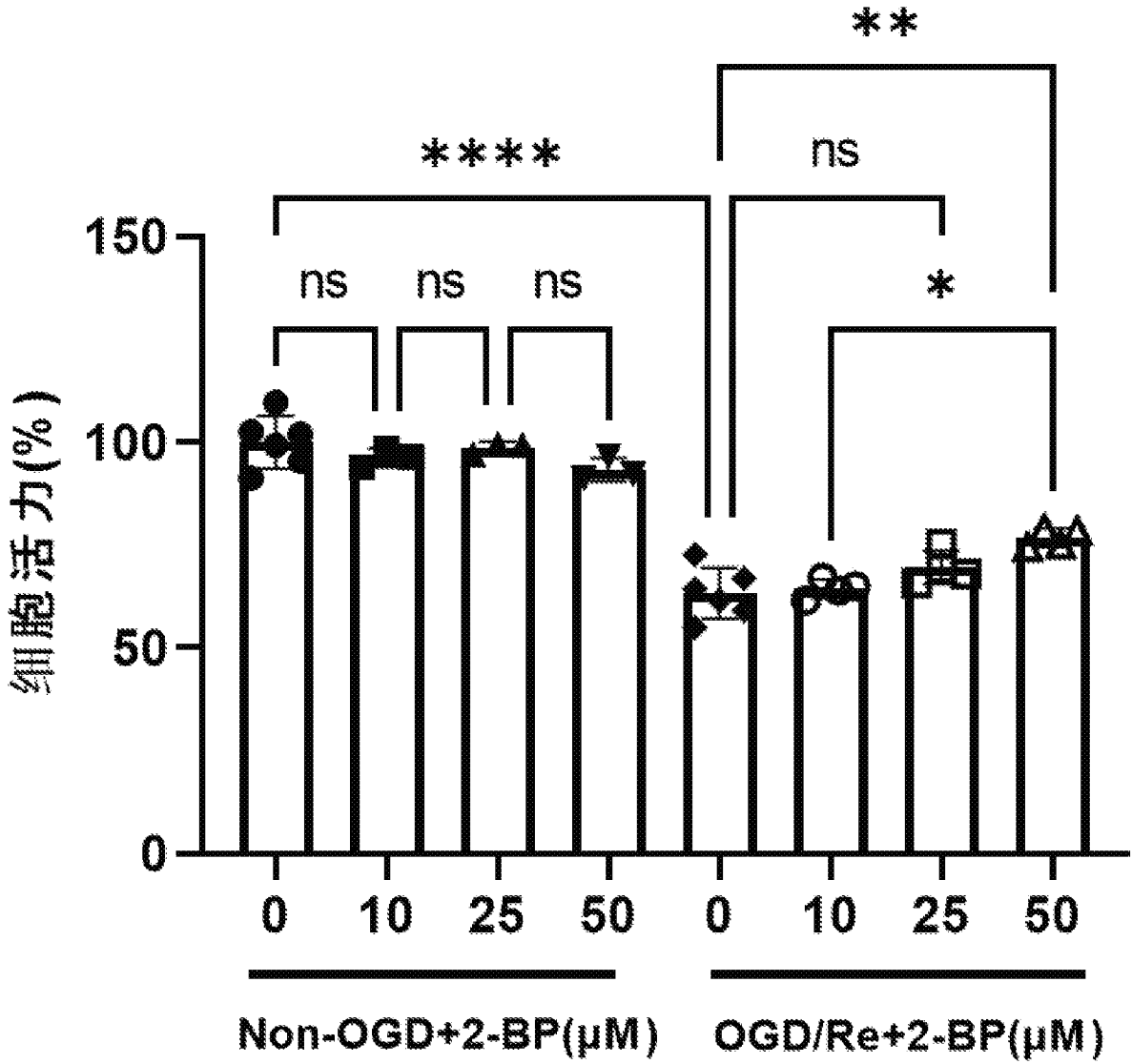
[图2]



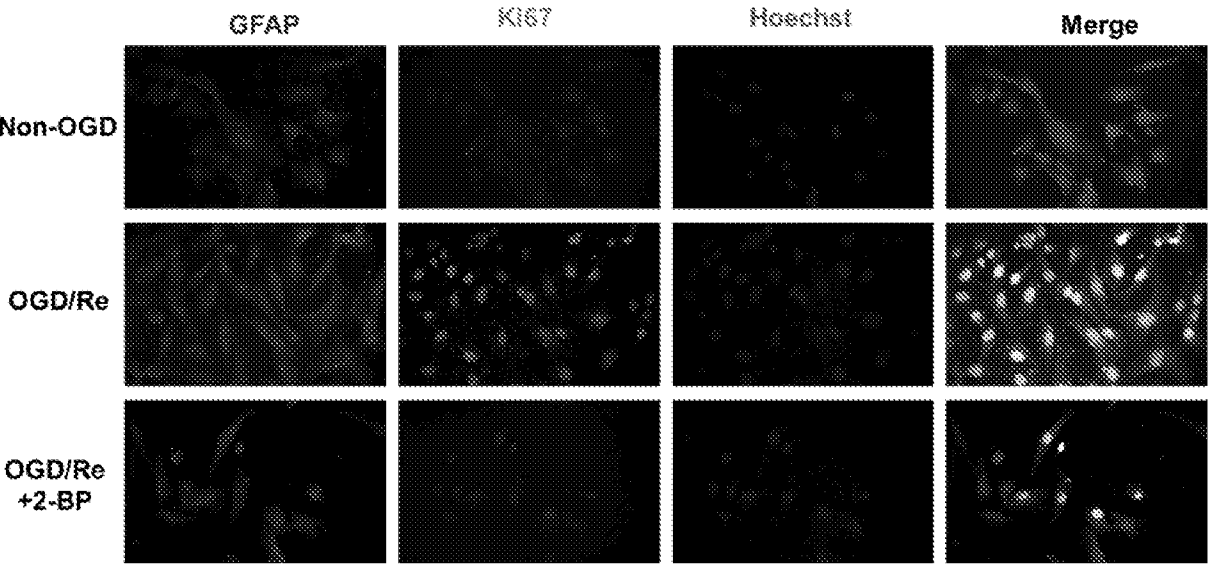
[图3]



[图4]



[图5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/085926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/20(2006.01)i; A61P 9/10(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)

A61K, A61P

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)

CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, USTXT, 微软bing, MICROSOFT BING: 脑梗死, 脑血管疾病, 脑卒中, 缺血, 棕榈酰, 棕榈酰转移酶, 棕榈酰化抑制剂, 溴棕榈酰酸, 溴十六烷酸, 2-Bp, bromohexadecanoic, Bromopalmitate, Bromopalmitic, cerebral, cerebrovascular, Ischemia, Ischemic, palmitoylation, sting, Stroke, tunicamycin,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004147540 A1 (BETH ISRAEL HOSPITAL) 29 July 2004 (2004-07-29) claims 1-67, and description, paragraphs 162 and 316	1-10
Y	CN 102119935 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 13 July 2011 (2011-07-13) claim 1	1-10
X	CN 115317473 A (INSTITUTE MILITARY MEDICINE ACADEMY MILITARY SCIENCES PLA) 11 November 2022 (2022-11-11) claims 1-10	8-10
A	Davda Dahvid et al. "Profiling targets of the irreversible palmitoylation inhibitor 2-bromopalmitate" <i>ACS chemical biology</i> , Vol. 8, No. 9, 11 July 2013 (2013-07-11), 1912-1917 abstract	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 2023

Date of mailing of the international search report

02 January 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/085926

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	黄丽琴等 (HUANG, Liqin et al.). "糖氧剥夺再灌注对SH-SY5Y细胞焦亡的影响 (The effect of OGD/R on pyroptosis in SH-SY5Y cells)" 卒中与神经疾病 (<i>Stroke and nervous diseases</i>), Vol. 28, No. 3, 30 June 2021 (2021-06-30), 253-257, 281 abstract	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/085926

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2004147540	A1	29 July 2004	EP	1406621	A2	14 April 2004
				US	2007060605	A1	15 March 2007
				AU	2002345796	A1	03 March 2003
				WO	03001968	A2	09 January 2003
				WO	03001968	A3	25 September 2003
				WO	03001968	A8	08 April 2004
				US	7166612	B2	23 January 2007
				CA	2451699	A1	09 January 2003
CN	102119935	A	13 July 2011	CN	102119935	B	06 September 2012
CN	115317473	A	11 November 2022	CN	115317473	B	13 October 2023

A. 主题的分类

A61K 31/20(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i

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)

A61K, A61P

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))

CNTEXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, USTXT, 微软bing: 脑梗死, 脑血管疾病, 脑卒中, 缺血, 棕榈酰, 棕榈酰转移酶, 棕榈酰化抑制剂, 溴棕榈酰酸, 溴十六烷酸, 2-Bp, bromohexadecanoic, Bromopalmitate, Bromopalmitic, cerebral, cerebrovascular, Ischemia, Ischemic, palmitoylation, sting, Stroke, tunicamycin,

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
Y	US 2004147540 A1 (BETH ISRAEL HOSPITAL) 2004年7月29日 (2004 - 07 - 29) 权利要求 1-67、说明书第 162、316 段	1-10
Y	CN 102119935 A (苏州大学) 2011年7月13日 (2011 - 07 - 13) 权利要求 1	1-10
X	CN 115317473 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2022年11月11日 (2022 - 11 - 11) 权利要求 1-10	8-10
A	Davda Dahvid等. "Profiling targets of the irreversible palmitoylation inhibitor 2-bromopalmitate" ACS chemical biology, 第8卷, 第9期, 2013年7月11日 (2013 - 07 - 11), 1912-1917 摘要	1-10
A	黄丽琴等. "糖氧剥夺再灌注对SH-SY5Y细胞焦亡的影响" 卒中与神经疾病, 第28卷, 第3期, 2021年6月30日 (2021 - 06 - 30), 253-257、281 摘要	1-10

☐ 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

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"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

2023年12月21日

国际检索报告邮寄日期

2024年1月2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

张伟

电话号码 (+86) 010-62411128

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/085926

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)
US	2004147540	A1	2004年7月29日	EP	1406621	A2	2004年4月14日
				US	2007060605	A1	2007年3月15日
				AU	2002345796	A1	2003年3月3日
				WO	03001968	A2	2003年1月9日
				WO	03001968	A3	2003年9月25日
				WO	03001968	A8	2004年4月8日
				US	7166612	B2	2007年1月23日
				CA	2451699	A1	2003年1月9日
CN	102119935	A	2011年7月13日	CN	102119935	B	2012年9月6日
CN	115317473	A	2022年11月11日	CN	115317473	B	2023年10月13日