(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
2018 年 8 月 30 日 (30.08.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/153235 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/41 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/075061

(22) 国际申请日: 2018 年 2 月 2 日 (02.02.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2017/074538
2017年2月23日 (23.02.2017) CN

(71) 申请人: 苏州沪云肿瘤研究中心股份有限公司 (SUZHOU PHARMAVAN CANCER RESEARCH CENTER CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区5号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 冯海梅(FENG, Haimei); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。 周仁森(ZHOU, Rensen); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。 俞云会(YU, Yunhui); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。 江传亮(JIANG, Chuanliang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。 邓世平(DENG, Shiping); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。 刘乾(LIU, Qian); 中国江苏省苏州市苏州工业园区华云路1号东坊产业园C区7号楼5层, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京品源专利代理有限公司(BEYOND ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市海淀区莲花池东路39号西金大厦6层, Beijing 100036 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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:** GLAUCOCALYXIN A DERIVATIVE, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND USES THEREOF IN PREPARATION OF DRUGS FOR TREATING PSORIASIS

(54) 发明名称: 一种蓝萼甲素衍生物及其药学上可接受的盐或药物组合物及在制备治疗银屑病药物中的用途

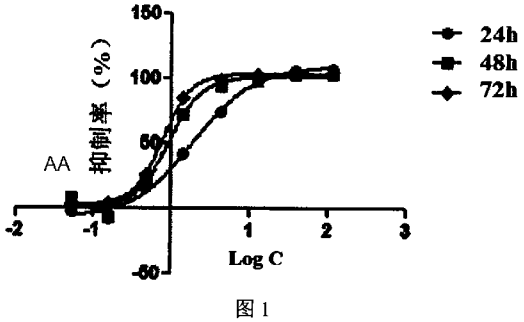


图 1

AA INHIBITION RATE

(57) **Abstract:** A glaucocalyxin A derivative, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition thereof and uses thereof in the preparation of drugs for treating psoriasis.

(57) 摘要: 一种蓝萼甲素衍生物及其药学上可接受的盐或药物组合物及其在制备治疗银屑病的药物中的用途。

WO 2018/153235 A1

一种蓝萼甲素衍生物及其药学上可接受的盐或药物组合物及在制备治疗银屑病药物中的用途

技术领域

本申请属于化学医药领域，涉及一种蓝萼甲素衍生物及其药学上可接受的盐或药物组合物及在制备治疗银屑病药物中的用途。

背景技术

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病，严重影响患者的生活质量，银屑病患者在心血管疾病、糖尿病、高血压、高血脂、肥胖、肠道感染、阻塞性睡眠呼吸暂停、脂肪性肝炎和精神议程等疾病的患病率增加。根据临床表现可以分为 4 种类型：寻常型银屑病、关节病型银屑病、脓疱型银屑病及红皮病型银屑病。其中 90%以上患者为寻常型银屑病。银屑病的确切病因和发病机制尚不清楚。银屑病影响着世界 2-4%的人口，临床症状表现为增厚性鳞屑斑，这些鳞屑斑会引起全身性疼痛、局部钝痛及皮肤瘙痒。皮疹形式可有点滴状、钱币状、地图状、混合状等多种类型。银屑病患者的生活质量要低于普通人，而且他们同时并发多种疾病的风险也会有所增加。

由此可见，银屑病严重危害患者的身体健康，寻找治疗银屑病的有效药物具有非常重要的意义。目前用于治疗银屑病的药物种类很多，由于其作用机制的复杂性，治疗周期长，病程常受环境因素诱发复发等因素，大部分患者难以坚持药物治疗。因此，迫切需要开发新的疗效快速、安全耐受、副作用小，病人依从性强的治疗药物。

CN104356090A 公开了一种蓝萼甲素的噻唑衍生物及其制备方法和在抗癌作用中的用途，但未公开其可以作为治疗银屑病的药物。CN104761460A 和 CN104887652A 公开了一种蓝萼甲素环外双键进行修饰的化合物，同时也公开了其在抗肿瘤和抗自身免疫疾病中的应用。CN1541643A 公开了蓝萼甲素可以治疗自身免疫性疾病，但是蓝萼甲素水溶性差、极性小，不适合直接作为药物给药，在体内需要大剂量长时间才能产生药效；在体内消除快、半衰期短、生物利用度低，尚不能直接作为药物使用。

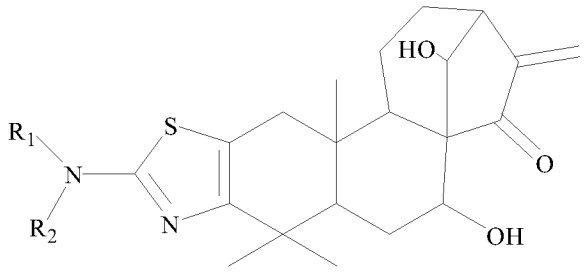
同时 CN104761460A 和 CN104887652A 公开的一种蓝萼甲素环外双键进行修饰的化合物，研究表明虽然一定程度克服了蓝萼甲素水溶性差的问题，但是此类蓝萼甲素衍生化合物，普遍稳定性差，在水溶液和血浆中极易水解成蓝萼甲素而结晶析出，严重影响其有效性和安全性，同样不适合直接作为抗银屑病药物使用。

发明内容

针对现有技术的不足，本申请的目的在于提供一种蓝萼甲素衍生物及其药学上可接受的

盐或药物组合物及在制备治疗银屑病药物中的用途。为达到此发明目的，本申请采用以下技术方案：

一方面，本申请提供一种蓝萼甲素衍生物或其药学上可接受的盐或药物组合物在制备治疗银屑病药物中的用途，所述蓝萼甲素衍生物为式 I 所示的化合物：



式 I

其中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯烃基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

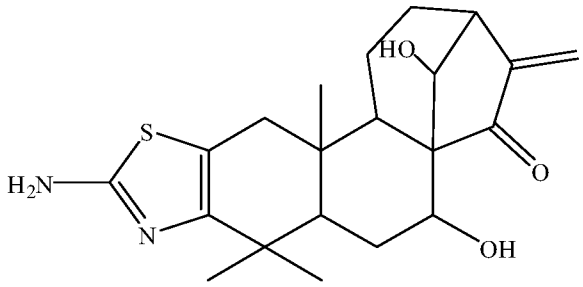
本申请所述的蓝萼甲素衍生物相对于蓝萼甲素，其水溶性增强，具有很强抗银屑病作用活性，避免了蓝萼甲素极性小，水溶性差，不适合直接作为药物给药，并且蓝萼甲素在体内可能需要大剂量、长时间才能产生药效的缺陷。在一些实施方案中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基、苄基、对甲氧基苯基、临甲氧基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、邻氯苯基、N-3,4-二氯苯基、N-3,5-二氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯-5-三氟甲苯基、2-溴-5-三氟甲苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、2,4,6-三甲苯基、4-丙基苯基、N-对甲苯基、N-甲基-N-苯基、乙酰硫代氨基、N-乙酰基、1-萘基、2-苯乙基、3,5-二甲基 1-吡唑基、2-异丙基苯基、3-氯-4-甲基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、对异丙基苯基、2-甲氧基乙基、2-吗啉乙基、2-呋喃甲基、2,4,5-三苯基、2,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、吡啶-3-甲基、3-吗啉丙基、5-氟-2-甲基苯基、4-碘苯基、2-哌啶乙基、3-溴苯基、对甲氧基苄基、2,3-二氯苯基、4-三氟甲氧基苯基、对甲苄基、3-甲氧基苄基、4-苯氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、2-乙氧基苯基、4-羟基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2-乙基苯基、4-乙基苯基、对-二甲氨基苯基、正癸基、2,6-二乙基苯基、4-溴苯基、2,4,6-三氯苯基、3-羟基苯基、3-甲氧基苯基、2,5-二氯苯基、2-溴苯基、2,6-二甲基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、五氟苯基、4-乙氧基苯基、3-苯基丙基、2,5-二氟苯基、2-甲基-3-氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-甲基苯基或 2,5-二甲基苯基。

在一些优选实施方案中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正

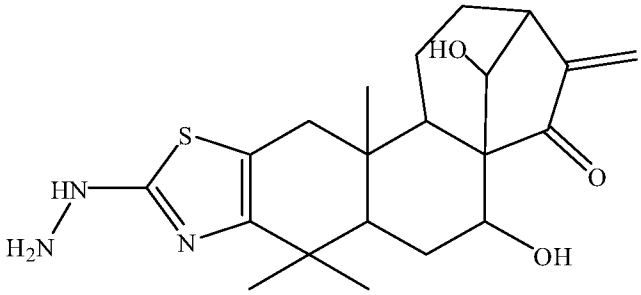
丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

在一些更优选实施方案中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

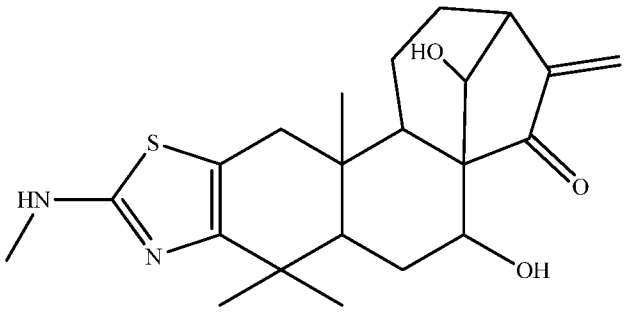
作为本申请的优选实施方案，所述蓝萼甲素衍生物为具有如下式 I a~式 I p 中的任意一种或至少两种的组合：



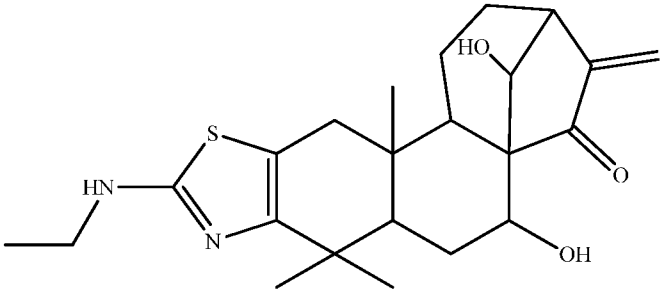
式 I a



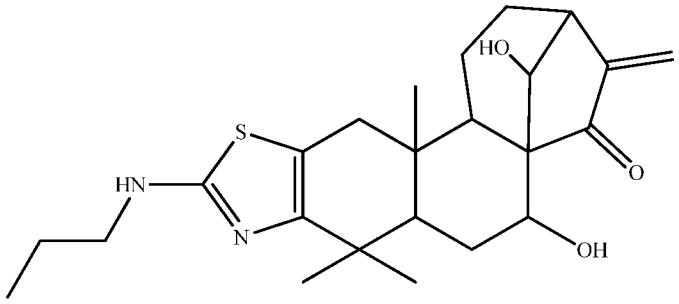
式 I b



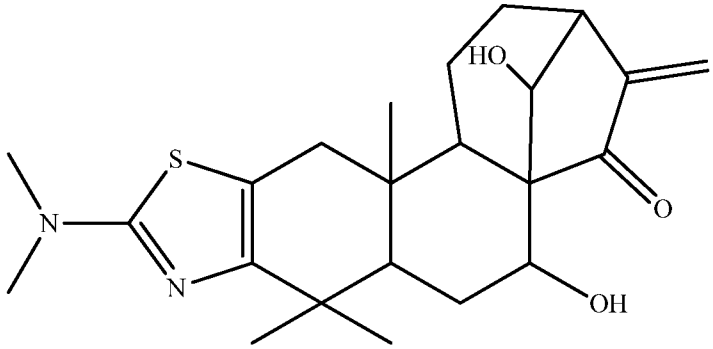
式 I c



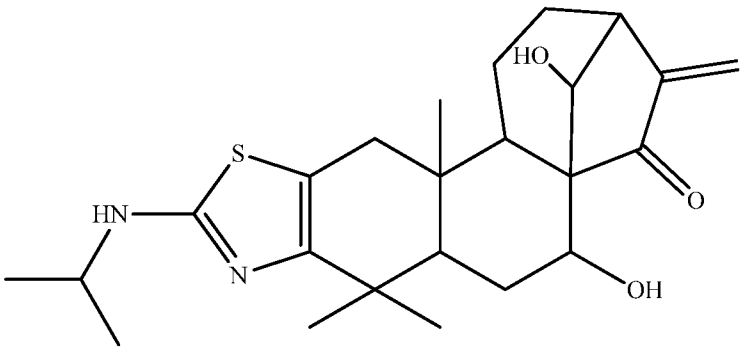
式 I d



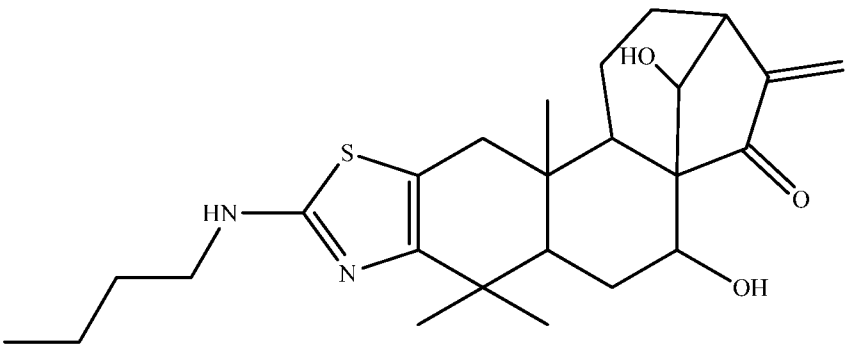
式 I e



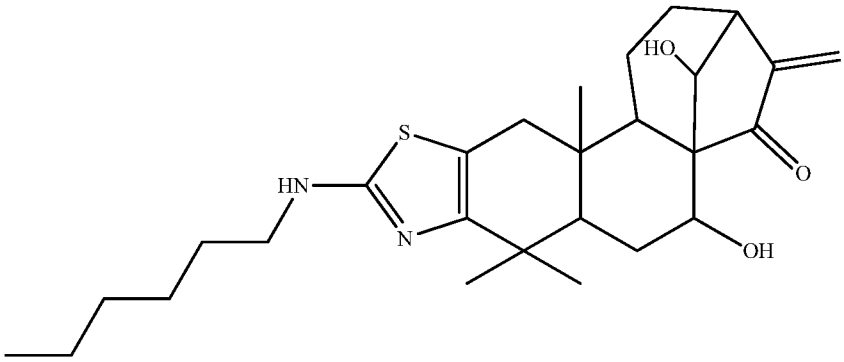
式 I f



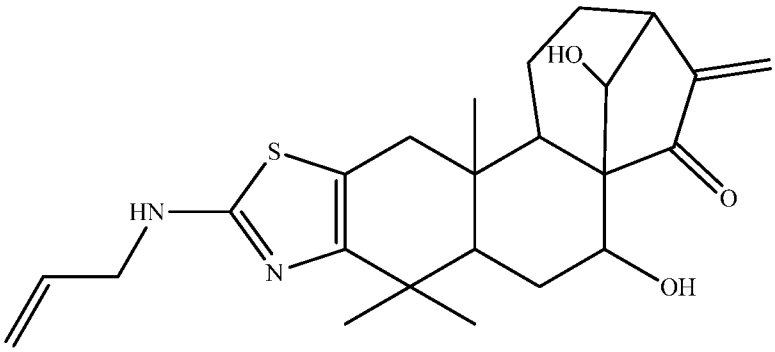
式 I g



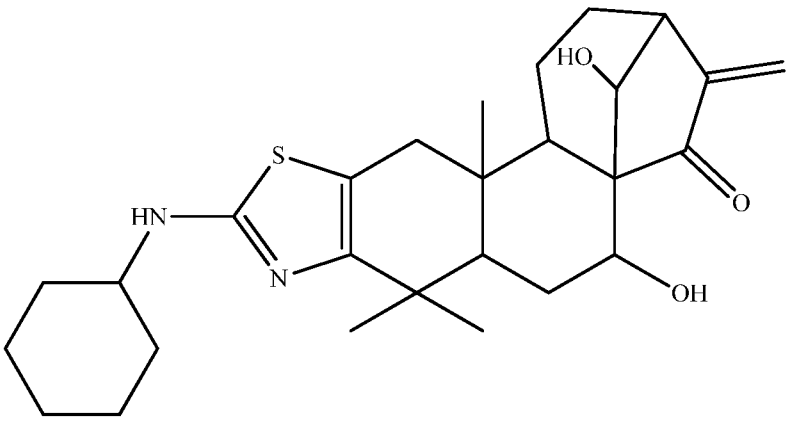
式 I h



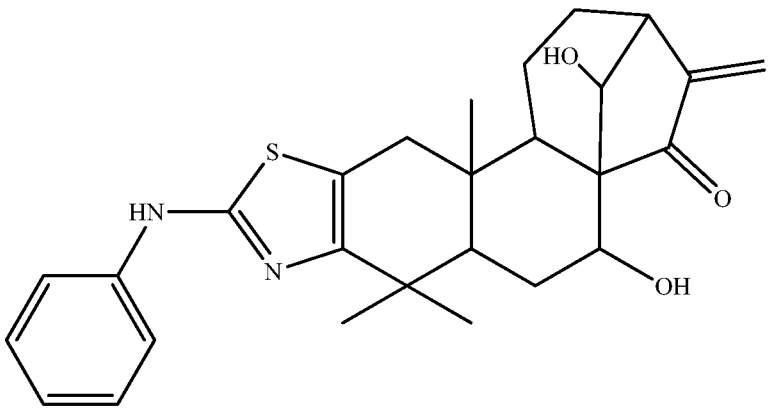
式 I i



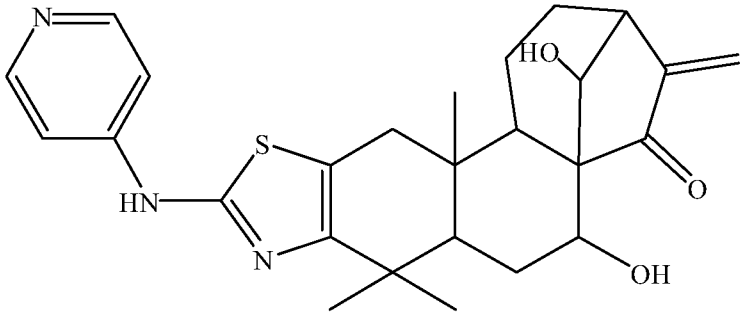
式 I j



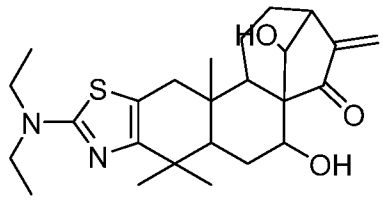
式 I k



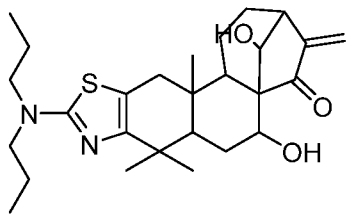
式 I l



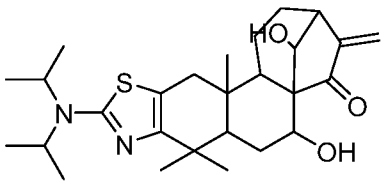
式 I m



式 I n



式 I o



式 I p

优选地，所述药学上可接受的盐为所述蓝萼甲素衍生物的有机酸盐或无机酸盐。

优选地，所述有机酸盐选自酒石酸盐、硬脂酸盐、草酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、山梨酸盐、延胡索酸盐、甲酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、树脂酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、富马酸盐、氨基酸盐或烟酸盐中的任意一种或至少两种的组合。

优选地，所述无机酸盐选自碘酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、溴酸盐或盐酸盐中的任意一种或至少两种的组合。

优选地，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

优选地，所述药物组合物的剂型为口服制剂、肠胃外给药制剂或外用制剂。

在本申请中，所述银屑病选自寻常型银屑病、关节病型银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。在本申请中，式 I 所示蓝萼甲素衍生物可以根据现有的制备技术容易地获得，例如可以根据 CN104356090A 中公开的蓝萼甲素的噻唑衍生物的制备方法，通过蓝萼甲素和相应的硫脲类化合物制备得到式 I 所示蓝萼甲素衍生物。

在本申请中，所述蓝萼甲素衍生物可以施用于需要进行银屑病治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基，该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C1-6 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基或 1,3-丁二烯基等。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等；所述无机酸选自碘酸、磷酸、硫酸、氢碘酸、氢溴酸、硝酸、溴酸或盐酸；所述有机酸选自酒石酸、硬脂酸、草酸、枸橼酸、乳酸、山梨酸、延胡索酸、甲酸、乙酸、苯甲酸、苯磺酸、乙磺酸、树脂酸、三氟乙酸、马来酸、甲磺酸、富马酸、氨基酸或烟酸。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服制剂形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可以为肠胃外给药制剂形式，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

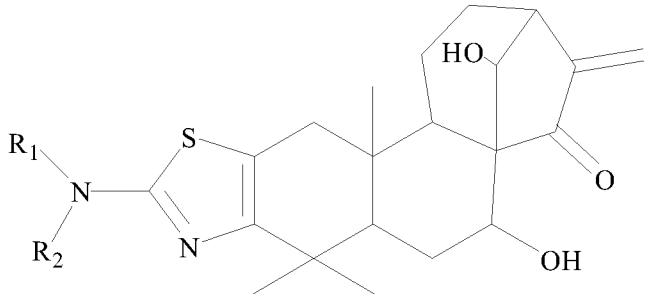
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所

熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本申请所述蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐以及药物组合物具有很强的抑制人皮肤角质形成细胞增殖的活性，即具有抗银屑病的活性。

另一方面，本申请提供一种蓝萼甲素衍生物，其特征在于，所述蓝萼甲素衍生物具有如下式 I′所示结构：



式 I′

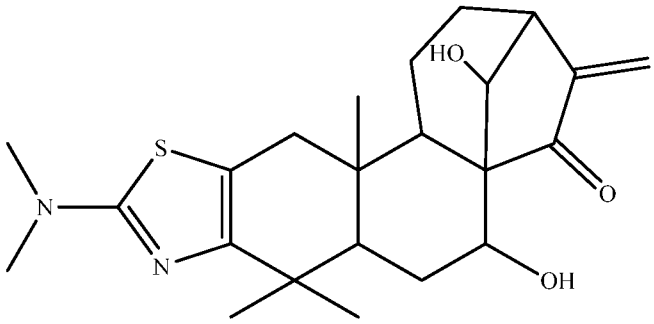
其中 R_1 和 R_2 独立地为氨基、取代或未取代的烷烃基、取代或未取代的烯烃基、取代或未取代的芳烃基或取代或未取代的杂芳烃基。

本申请的蓝萼甲素衍生物或蓝萼甲素衍生物成盐后，水溶性好，克服了蓝萼甲素的水溶性差的成药性问题，并首次发现其在制备治疗银屑病中的良好作用；另一面，式 I′所示蓝萼甲素衍生物，杂环侧链氮原子上双取代后，活性增强，安全性显著改善，克服了 CN104356090A 所报道化合物在本适应症（银屑病）用途中的不足，例如稳定性差，在水溶液和血浆中极易水解成蓝萼甲素而结晶析出，严重影响其有效性和安全性等问题。

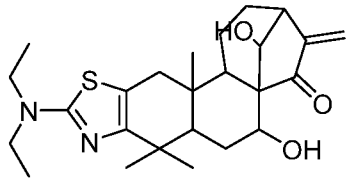
在本申请中，在氮原子上进行了 R_1 和 R_2 双取代得到的蓝萼甲素衍生物具有比氮原子上单取代或未取代的蓝萼甲素衍生物更加优异的银屑病治疗效果，药理活性和安全性更佳。

在一些优选实施方案中，所述 R_1 和 R_2 独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

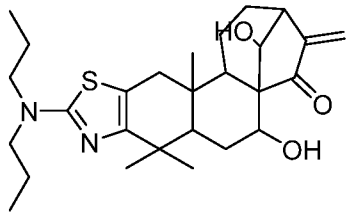
在一些优选实施方案中，所述蓝萼甲素衍生物为具有如下式 If、式 In、式 Io 或式 Ip 中的任意一种：



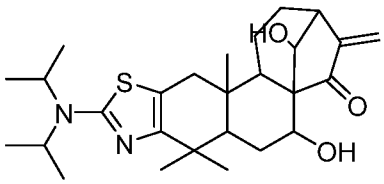
式 If



式 In



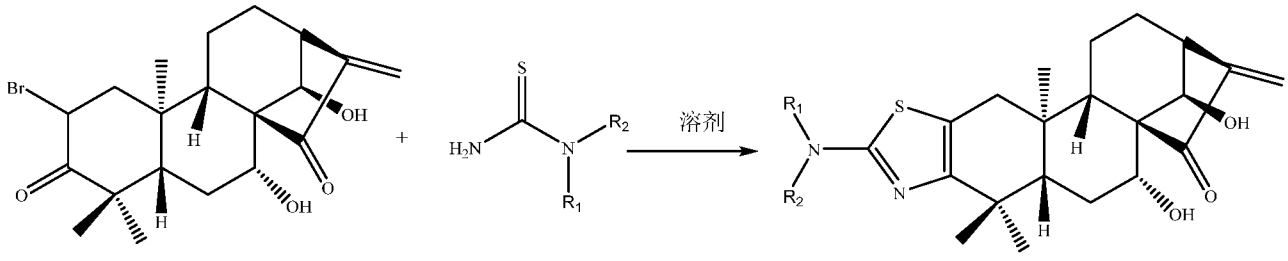
式 Io



式 Ip。

另一方面，本申请提供了如上所述的蓝萼甲素衍生物的制备方法，所述制备方法为：2-溴代蓝萼甲素与 N,N-二烷基硫脲反应得到式 I^t所示蓝萼甲素衍生物。

在本申请中，所述反应的反应式如下：



其中 R_1 和 R_2 独立地为氨基、取代或未取代的烷烃基、取代或未取代的烯烃基、取代或未取代的芳烃基或取代或未取代的杂芳烃基；

优选地，所述 R_1 和 R_2 独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

更优选地，所述 R_1 和 R_2 独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

相对于现有技术，本申请具有以下有益效果：

本申请所述蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐以及药物组合物可有效的抑制角质形成细胞的增生，抑制因 γ-干扰素引起的角质形成细胞炎症反应，能够抑制小鼠急性炎症，并且安全耐受性良好。本申请的蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐以及药物组合物可作为抗银屑病的药物或前药用于治疗银屑病。

本申请在氮原子上进行了 R_1 和 R_2 双取代得到的蓝萼甲素衍生物具有比氮原子上单取代或未取代的蓝萼甲素衍生物更加优异的银屑病治疗效果，药理活性和安全性更佳。

附图说明

图 1 为式 If 化合物氢溴酸盐（化合物 23）对人角质形成细胞增殖影响的时间剂量依赖曲线图；

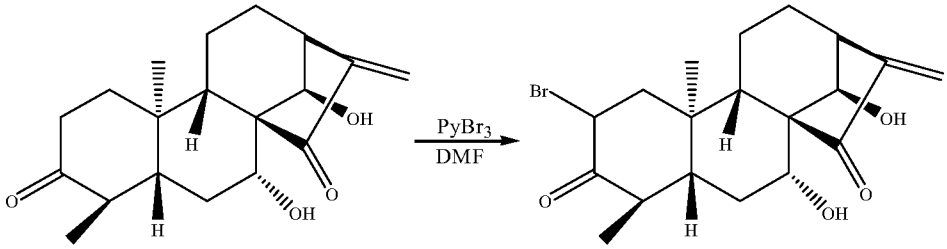
图 2 为式 If 化合物氢溴酸盐（化合物 23）对二甲苯所致的小鼠耳肿胀的抑制作用的结果图；其中，横坐标代表分组，从左至右的组别依次为空白对照组、地塞米松（30mg/kg）组、化合物 23（10mg/kg）组和化合物 23（50mg/kg）组。

具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步说明本申请的技术方案。本领域技术人员应该明了，所述实施例仅仅是帮助理解本申请，不应视为对本申请的具体限制。

实施例 1（式 If 化合物氢溴酸盐的制备）

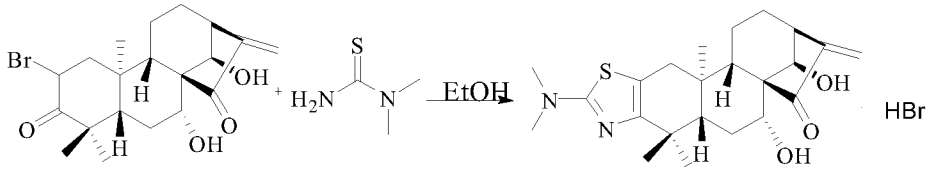
步骤 1：2-溴代蓝萼甲素的制备



在室温下，向 DMF(4ml)中的蓝萼甲素(100mg，0.30mmol)溶液中添加 $PyBr_3$(96.22mg，0.30mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5h，然后倾入水中，抽滤，干燥，得两种差向异构

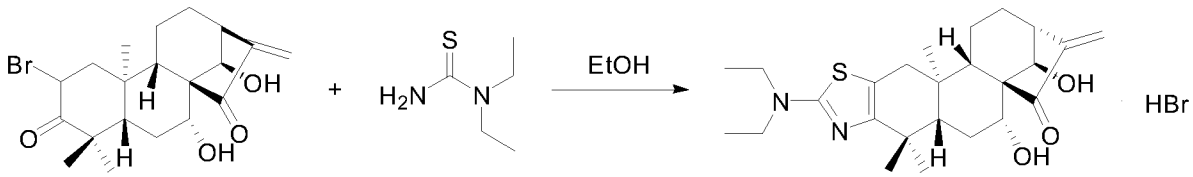
体白色固体混合物 106.33mg，收率 86.1%。无须分离，直接投料下一步反应。MS ESI-MS *m/z* 412 [H^+]。

步骤 2：式 If 化合物氢溴酸盐的制备



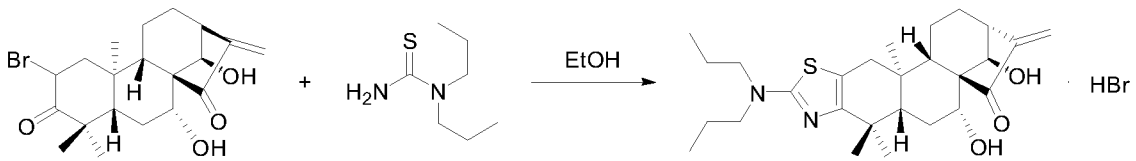
在室温下向乙醇(4ml)中的 2-溴代蓝萼甲素(50mg，0.12mmol)溶液中加入 N,N-二甲基硫脲(12.66mg，0.12mmol)。将反应混合物在回流下加热 3h。缓慢降温，有固体析出，抽滤，干燥，得白色固体粉末 40.54mg（化合物 23），收率 67.91%。MS ESI-MS *m/z* 417 [H^+]。

实施例 2（式 In 化合物氢溴酸盐的制备）



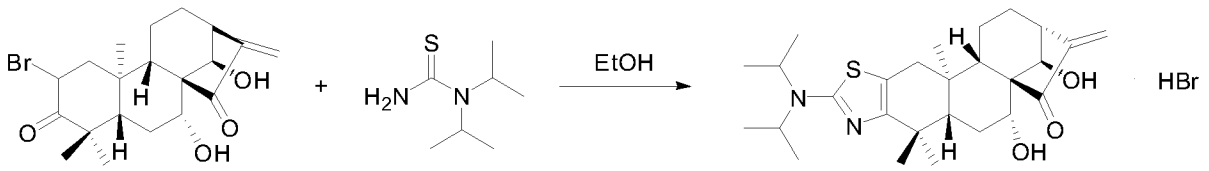
在室温下向乙醇(4ml)中的 2-溴代蓝萼甲素(50mg，0.12mmol)溶液中加入 N,N-二乙基硫脲(15.87mg，0.12mmol)。将反应混合物在回流下加热 3h。缓慢降温，有固体析出，抽滤，干燥，得白色固体粉末 38.23mg，收率 60.62%。MS ESI-MS *m/z* 445 [H^+]。

实施例 3（式 Io 化合物氢溴酸盐的制备）



在室温下向乙醇(4ml)中的 2-溴代蓝萼甲素(50mg，0.12mmol)溶液中加入 N,N-二丙基硫脲(19.23mg，0.12mmol)。将反应混合物在回流下加热 3h。缓慢降温，有固体析出，抽滤，干燥，得白色固体粉末 35.48mg，收率 53.41%。MS ESI-MS *m/z* 473 [H^+]。

实施例 4（式 Ip 化合物氢溴酸盐的制备）



在室温下向乙醇(4ml)中的 2-溴代蓝萼甲素(50mg，0.12mmol)溶液中加入 N,N-二异丙基硫脲(19.23mg，0.12mmol)。将反应混合物在回流下加热 3h。缓慢降温，有固体析出，抽滤，干燥，得白色固体粉末 30.17mg，收率 45.41%。MS ESI-MS *m/z* 473 [H^+]。

实施例 5

在本实施例中考察本申请的蓝萼甲素衍生物或其药学上可接受的盐对人角质形成细胞增殖的影响，本实施例中以表 1 所示的蓝萼甲素衍生物作为药物进行了考察，方法如下：

取预先制备好的细胞悬液，以 8000 个细胞/孔、150ul/孔接种 96 孔板 3 板，置 37℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜。次日，每孔加配制好的不同浓度的受试药液 50ul。各浓度设平行 3 孔，同时设溶媒对照组(无药)、细胞对照组(无药、无溶媒)、以及空白培养基对照组(无细胞，调零孔)，继续培养 48h。加入 CCK-8 染色工作液，110μL/孔，继续培养 1-4h。培养结束时在 Bio-Tek 酶联免疫检测仪上测定 450nm 处吸收值(OD450nm)。结果以平行孔 OD450nm 的均值±标准差($\bar{x} \pm sd$)表示。采用 origin7.0 软件作图并分析。以各组细胞孔的 OD 值对受试药物对数浓度作图，得到拟合曲线，进而得出 IC_{50} 值。

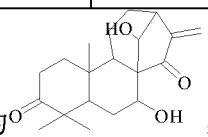
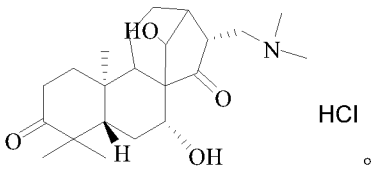
由表 1 的 IC_{50} 值可以看出：在受试浓度范围内，蓝萼甲素衍生物及其盐类作用于人角质形成细胞(HaCaT)48h 后明显影响培养的 HaCaT 角质形成细胞的生长存活，提示蓝萼甲素衍生物均对对人表皮角质形成细胞的增殖有明显的剂量依赖性抑制作用，在表 1 中示出了各化合物的 IC_{50} 值，可以看出蓝萼甲素衍生物（式 I）的抗银屑病活性 IC_{50} 均在 1~10μM 左右，活性剂量较低。从表 1 数据可以看出，当式 I 中 R_1 和 R_2 均被取代后，化合物药理活性普遍增强（优于 CN104356090A 报道的氮原子上单取代或未取代的蓝萼甲素衍生物），其中以化合物 23 的活性最佳。

表 1

化合物编号	通式	R 基团	分子式	分子量	IC50 (μM,48h)
01	式 I 的盐酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot HCl$	424.98	3.21
02	式 I 的醋酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot C_2H_4O_2$	448.57	3.52
03	式 I 的马来酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot C_4H_4O_4$	504.59	4.02
04	式 I 的富马酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot C_4H_4O_4$	504.59	4.10
05	式 I 的硫酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot H_2SO_4$	486.60	3.45
06	式 I 的磷酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot H_3PO_4$	486.52	2.91
07	式 I 的硝酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot HNO_3$	451.52	3.28
08	式 I 的溴化氢	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot HBr$	469.50	2.85

	盐				
09	式 I 的柠檬酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot C_6H_8O_7$	580.66	2.42
10	式 I 的酒石酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot C_4H_6O_6$	538.61	3.86
11	式 I 的甲磺酸盐	R_1、R_2 均为 H	$C_{21}H_{28}N_2O_3S\cdot CH_4O_3S$	484.62	3.00
12	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为氨基、R_2 为 H	$C_{21}H_{29}N_3O_3S\cdot HBr$	484.45	1.21
13	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为 4-吡啶基、R_2 为 H	$C_{26}H_{31}N_3O_3S\cdot HBr$	546.52	3.62
14	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为正丙基、R_2 为 H	$C_{24}H_{34}N_2O_3S\cdot HBr$	511.52	7.00
15	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为异丙基、R_2 为 H	$C_{24}H_{34}N_2O_3S\cdot HBr$	511.52	6.95
16	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为正丁基、R_2 为 H	$C_{25}H_{36}N_2O_3S\cdot HBr$	525.55	8.88
17	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为正己基、R_2 为 H	$C_{27}H_{40}N_2O_3S\cdot HBr$	553.60	4.29
18	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为烯丙基、R_2 为 H	$C_{24}H_{32}N_2O_3S\cdot HBr$	509.50	7.24
19	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为环己基、R_2 为 H	$C_{27}H_{38}N_2O_3S\cdot HBr$	551.58	8.16
20	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为苯基、R_2 为 H	$C_{27}H_{32}N_2O_3S\cdot HBr$	545.54	9.31
21	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为苄基、R_2 为 H	$C_{28}H_{34}N_2O_3S\cdot HBr$	559.56	9.20
22	式 If	R_1 为甲基、R_2 为甲基	$C_{23}H_{32}N_2O_3S\cdot HBr$	416.58	0.95
23	式 If 的氢溴酸盐	R_1 为甲基、R_2 为甲基	$C_{23}H_{33}BrN_2O_3S\cdot HBr$	497.49	0.93
24	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为甲基、R_2 为 H	$C_{22}H_{30}N_2O_3S\cdot HBr$	483.47	3.17
25	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为乙基、R_2 为 H	$C_{23}H_{32}N_2O_3S\cdot HBr$	497.49	5.49
26	式 I 的氢溴酸	R_1 为丙基、R_2 为 H	$C_{24}H_{34}N_2O_3S\cdot HBr$	511.52	7.86

	盐				
27	式 I 的氢溴酸盐	R_1 为异丙基、R_2 为 H	$C_{24}H_{34}N_2O_3S\cdot HBr$	511.52	6.92
28	式 In 的氢溴酸盐	R_1 为乙基、R_2 为乙基	$C_{25}H_{36}N_2O_3S\cdot HBr$	525.55	1.26
29	式 Io 的氢溴酸盐	R_1 为丙基、R_2 为丙基	$C_{27}H_{40}N_2O_3S\cdot HBr$	553.60	1.85
30	式 Ip 的氢溴酸盐	R_1 为异丙基、R_2 为异丙基	$C_{27}H_{40}N_2O_3S\cdot HBr$	553.60	2.37
31	蓝萼甲素		$C_{20}H_{28}O_4$	332.43	30.46
32	CN104761460A 公开的二甲氨基蓝萼甲素盐酸盐衍生物		$C_{22}H_{36}ClNO_4$	413.98	18.74

其中化合物 31 的蓝萼甲素的结构为，例如 CN1541643A 公开王枣子乙素。化合物 32 中二甲氨基蓝萼甲素盐酸盐衍生物（CN104761460A 公开的）的结构为。

实施例 6

在本实施例中，考察蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐对人角质形成细胞细胞增殖的抑制率与药物浓度的关系，以表 1 中化合物 23 作为示例性化合物，考察方法如下：

取预先制备好的细胞悬液，以 8000 个细胞/孔、150μl/孔接种 96 孔板 3 板，置 37℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜。次日，每孔加配制好的不同浓度的受试药液 50ul。各浓度设平行 3 孔，同时设溶媒对照组(无药)、细胞对照组(无药、无溶媒)、以及空白培养基对照组(无细胞，调零孔)，继续培养 24h、48h 和 72 小时。加入 CCK-8 染色工作液，110μL/孔，继续培养 1-4h。培养结束时在 Bio-Tek 酶联免疫检测仪上测定 450nm 处吸收值(OD_{450nm})。结果以平行孔 OD_{450nm} 的均值±标准差($\bar{x}\pm sd$)表示。采用 Prism Graph 软件作图并分析。同时根据各药物浓度处理组的均值和溶媒对照组的均值求各组细胞抑制率，即细胞抑制率(%)=[1-(药物处理组均值-空白对照组)/(溶媒对照组均值-空白对照组)]×100%。以各组细胞抑制率对受试物对数浓度(LogC)作图，得到拟合曲线，得出 IC_{50} 值。

化合物 23 的测定结果如图 1 所示，结果显示：在受试浓度范围内，化合物 23 作用人角质形成细胞(HaCaT)24h、48h 和 72h 后明显影响培养的 HaCaT 角质形成细胞的生长存活。化

合物 23 对 HaCaT 细胞增殖的抑制具有量-效关系和时-效关系，提示化合物 23 对人表皮角质形成细胞的增殖有明显的剂量依赖性抑制作用，并且抑制作用随着药物作用时间的延长而增强。由图 1 可以得出化合物 23 作用 24h、48h 和 72h 的 IC_{50} 值分别为 1.935、0.933 和 0.787μM。

实施例 7

在本实施例中，考察蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐对二甲苯所致的小鼠耳肿胀的抑制作用，以化合物 23 作为示例性药物，考察方法如下：

取 20 只小鼠，随机分组为 4 组，每组 5 只，分别为空白对照组、地塞米松组 30mg/kg 组、化合物 23（10mg/kg）组和化合物 23（50mg/kg）组。每日罐胃给药 0.25-0.3mL(根据体重换算)，空白组给予同体积的 5%葡萄糖注射液，连续罐胃 7 天，第 8 日采用二甲苯对小鼠右耳进行造模，各鼠右耳两面各涂 15ul 二甲苯致炎剂，左耳不作处理为正常耳对照，1 小时后颈椎脱口处死小鼠，沿耳郭基线剪下两耳，用直径 8mm 打孔器分别在两耳的同一部位取下耳片，于电子分析天枰上分别称取各小鼠的左右耳重量。按以下公式计算耳廓肿胀率及耳廓肿胀抑制率。肿胀率(%)=(致炎侧耳片重量一非致炎侧耳片重量)/非致炎侧耳片重量×100%；肿胀抑制率(%)=(模型组平均肿胀度-给药组平均肿胀度)/模型组平均肿胀度×100%。

图 2 示出了化合物 23 对二甲苯所致的小鼠耳肿胀的抑制率结果，由图 2 可知，10mg/kg 的化合物 23 和 50mg/kg 的化合物 23 均能有效的抑制小鼠耳肿胀，说明化合物 23 具有急性抗炎作用。′

实施例 8

在本实施例中，考察蓝萼甲素的衍生物及其药学上可接受的盐对 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖的影响，以化合物 23 分别作为示例性药物，考察方法如下：

取制备好的 2×10^7/mL 细胞悬液，按终浓度为 5μg/mL 加入 5μg/μL 的 ConA 储存液，以 0.1mL/孔接种 96 孔培养板。再加配制好的不同浓度的受试药液 0.1mL/孔。各组设平行 3～4 孔，同时设溶媒对照组(无药)、刺激剂对照组(含 ConA，不含药，不含溶媒)、细胞对照组(不含 ConA，不含药物和溶媒)，以及空白培养基对照组(无细胞，调零孔)。置 37℃，5%CO_2 中培养 48h。加浓度为 5mg/mL 的 MTT 液，20μl/孔，继续培养 4h。培养板取出后离心，1000rpm×10min。吸除各孔上清，每孔加 SDS 细胞裂解液 100μL，培养过夜。次日在酶联免疫检测仪上测定 550nm 处吸收值(OD_{550nm})。结果以平行孔 OD_{550nm} 的均值±标准差($\bar{x} \pm sd$)表示。用 SPSS17.0 软件作均数的统计学检验，即分别将各自溶媒组与刺激剂组比较，以及各药物浓度试验组与相应溶媒对照组比较。再根据药物处理组的均值与溶媒对照组的均值求各组细胞存活率，即细胞存活率(%)=药物处理组均值/溶媒对照组均值×100%。以各组细胞存活率

对受试药物浓度作图，求直线回归方程，并做相关系数的统计学检验，求 IC_{50} 值。

表 2 示出了化合物 23 作用 48h 后对 5μg/mL ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖的影响结果数据，表 3 示出了环孢素 A 作用 48h 后对 5μg/mL ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖的影响结果数据，表 4 示出了雷公藤内酯醇作用 48h 后对 5μg/mL ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖的影响结果数据，由表 2-4 的数据可以看出：在受试浓度范围内，化合物 23 作用 48h 后对 5μg/mL ConA 刺激的小鼠脾淋巴细胞增殖有明显影响，其 IC_{50} 值约为 9.41μM。对照药环孢霉素 A 和雷公藤内酯醇在不同的受试浓度下也表现出不同程度的抑制作用。

表 2

浓度(μg/mL)	样本数 (n)	OD_{550nm} 值 ($\bar{x} \pm sd$)	存活率(%)	直线回归方程及 IC_{50}(μg/mL)
100	4	$0.02\pm0.02^{**\#\#}$	1	y= -48.524Logx+79.226 r=0.8554 n=7，p_2<0.05 IC_{50}=4.00 (9.41μM)
50	4	$0.02\pm0.01^{**\#\#}$	2	
25	4	$0.02\pm0.01^{**\#\#}$	2	
12.5	4	$0.07\pm0.02^{**\#\#}$	6	
6.25	4	$0.29\pm0.03^{**\#\#}$	25	
3.125	4	$0.52\pm0.04^{**\#\#}$	45	
1.5625	4	1.18±0.16	101	
0.78125	4	1.14±0.11	98	
DMSO 溶媒组(5‰)	4	1.16±0.02	-	
刺激剂对照组	4	1.14±0.07	-	
细胞对照组	4	0.54±0.03	-	

注：(1) 与刺激剂对照组比较，*：<0.05; **：<0.01

(2) 与溶媒组比较，$^{\#}$：<0.05; $^{\#\#}$：<0.01

表 3

浓度(μg/mL)	样本数(n)	OD_{550nm} 值($\bar{x} \pm sd$)	存活率(%)
10	4	$0.40\pm0.02^{**\#\#}$	39
0.1	4	$0.48\pm0.03^{**\#\#}$	47
乙醇溶媒组(1‰)	3	1.03±0.11	-
刺激剂对照组	4	0.90±0.07	-
细胞对照组	4	0.53±0.07	

注：(1) 与刺激剂对照组比较，*：<0.05; **：<0.01

(2) 与溶媒组比较，#：<0.05; ##：<0.01

表 4

浓度(μg/mL)	样本数(n)	OD_{550nm} 值($\bar{x} \pm sd$)	存活率(%)
0.1	4	0.42±0.03**##	40
0.001	4	1.03±0.10	98
DMSO 溶媒组(0.01‰)	3	1.05±0.11	-
刺激剂对照组	4	0.90±0.07	-
细胞对照组	4	0.53±0.07	-

注：(1) 与刺激剂对照组比较，*：<0.05; **：<0.01

(2) 与溶媒组比较，#：<0.05; ##：<0.01

实施例 9

在本实施例中，对化合物 23 和化合物 24 的急性毒性进行考察，方法如下：

试验方法：

实验方法：采用 BALB/c 小鼠 40 只，雌雄各半，动物称重后随机分组，个体体重应在平均体重±20％范围内。试验前动物需先适应环境至少 5 天，选择健康（雌性须未孕）小鼠作为受试动物。适应期的主要检查内容：是否与订购时要求的质量指标一致；一般状态检查；体重是否达到试验要求的体重范围。不合格的异常动物不纳入本试验。小鼠尾静脉单次给药，注射低、中、高剂量，根据空白制剂预实验，剂量调整分别为 5mg/kg、10 mg/kg、40 mg/kg，另设对照组，静脉注射等体积的溶媒。

观察方法：（1）一般状态观察：观察动物包括但不限于小鼠外观体征、给药部位（有无出血、红肿、瘀紫、硬结、化脓、溃烂）、被毛、一般行为活动、精神状态、腺体分泌、皮肤和粘膜颜色、呼吸状态、粪便性状、生殖器、死亡等情况及其它毒性症状；每次给药后约 0~2 小时、4~6 小时各观察 1 次；若有毒性症状可增加观察次数。（2）大体解剖观察：于试验第 8 天将各组所有存活小鼠解刨观察，并对给药部位及大体解剖观察发现可能与供试品相关的异常脏器组织进行拍照记录。（3）濒死动物的处置：记录小鼠状态及观察时间，测定体重。（4）死亡动物的处置：记录小鼠死亡时间或发现死亡时间，测定体重后迅速解剖进行大体观察，并推测其死因。

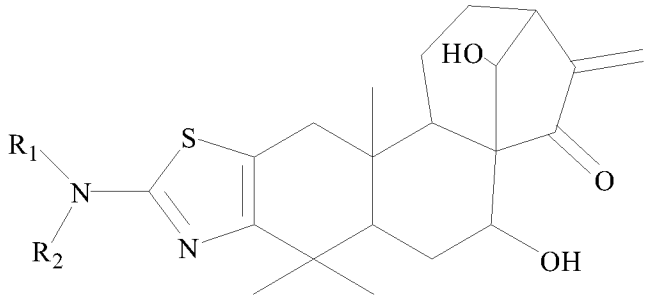
实验结果：BALB/c 小鼠单次静脉注射化合物 23（5mg/kg、10 mg/kg、40 mg/kg）后未出现明显毒副作用，未见明显体重下降和饮食量下降趋势。单次静脉注射化合物 24（10mg/kg）后，动物全部死亡。说明化合物 23 比化合物 24 具有更好的安全性。

申请人声明，本申请通过上述实施例来说明本申请的蓝萼甲素衍生物或其药学上可接受

的盐或药物组合物，以及它们在制备治疗银屑病药物中的用途，但本申请并不局限于上述实施例，即不意味着本申请必须依赖上述实施例才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了，对本申请的任何改进，对本申请所选用原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等，均落在本申请的保护范围和公开范围之内。

权 利 要 求 书

1、一种蓝萼甲素衍生物或其药学上可接受的盐或包含其或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备治疗银屑病药物中的用途，其中，所述蓝萼甲素衍生物为式 I 所示的化合物：



式 I

其中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、取代或未取代的烷烃基、取代或未取代的烯烃基、取代或未取代的芳烃基或取代或未取代的杂芳烃基。

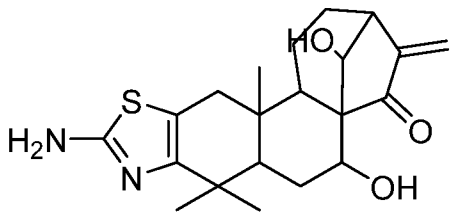
2、根据权利要求 1 所述的用途，其中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基、苄基、对甲氧基苯基、临甲氧基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、邻氯苯基、N-3,4-二氯苯基、N-3,5-二氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯-5-三氟甲苯基、2-溴-5-三氟甲苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、2,4,6-三甲苯基、4-丙基苯基、N-对甲苯基、N-甲基-N-苯基、乙酰硫代氨基、N-乙酰基、1-萘基、2-苯乙基、3,5-二甲基 1-吡唑基、2-异丙基苯基、3-氯-4-甲基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、对异丙基苯基、2-甲氧基乙基、2-吗啉乙基、2-呋喃甲基、2,4,5-三苯基、2,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、吡啶-3-甲基、3-吗啉丙基、5-氟-2-甲基苯基、4-碘苯基、2-哌啶乙基、3-溴苯基、对甲氧基苄基、2,3-二氯苯基、4-三氟甲氧基苯基、对甲苄基、3-甲氧基苄基、4-苯氧基苯基、5-氯-2-甲基苯基、2-乙氧基苯基、4-羟基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2-乙基苯基、4-乙基苯基、对-二甲氨基苯基、正癸基、2,6-二乙基苯基、4-溴苯基、2,4,6-三氯苯基、3-羟基苯基、3-甲氧基苯基、2,5-二氯苯基、2-溴苯基、2,6-二甲基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、五氟苯基、4-乙氧基苯基、3-苯基丙基、2,5-二氟苯基、2-甲基-3-氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-甲基苯基或 2,5-二甲基苯基。

3、根据权利要求 1 所述的用途，其中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

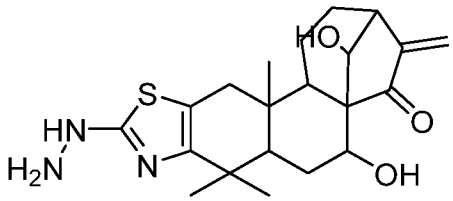
4、根据权利要求 1 所述的用途，其中，R_1 和 R_2 独立地为氢、氨基、甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

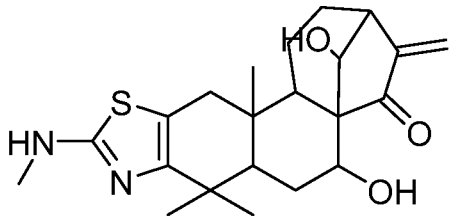
5、根据权利要求 1-4 任一项所述的用途，其中，所述蓝萼甲素衍生物为具有如下式 Ia～式 I p 中的任意一种或至少两种的组合：



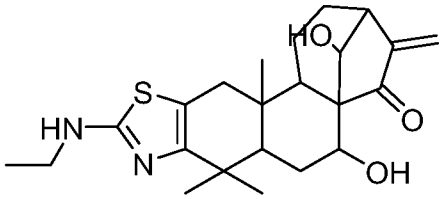
式 I a



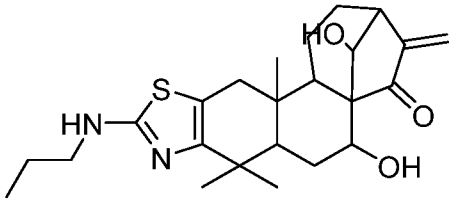
式 I b



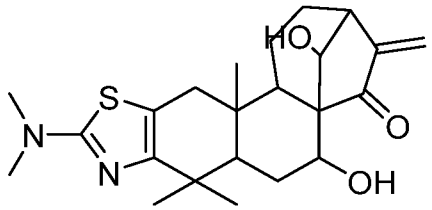
式 I c



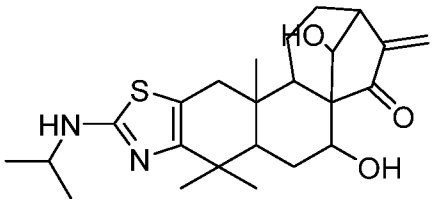
式 I d



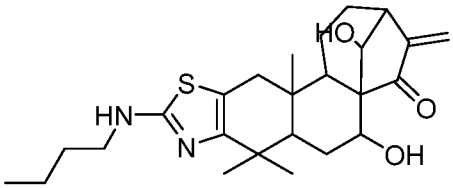
式 I e



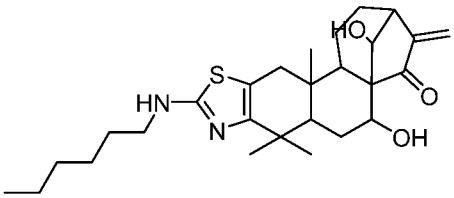
式 I f



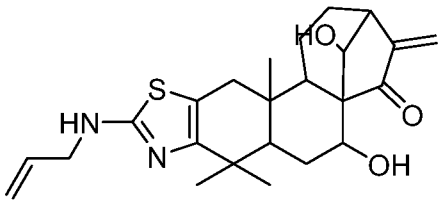
式 I g



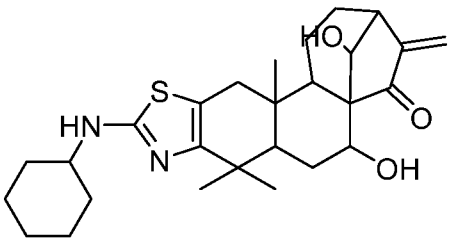
式 I h



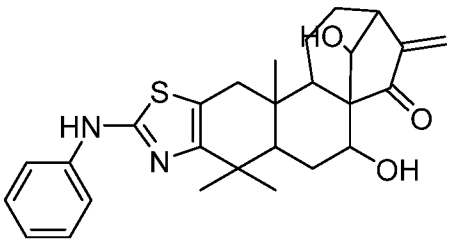
式 I i



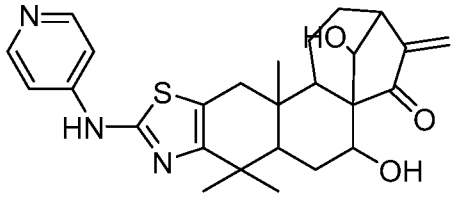
式 I j



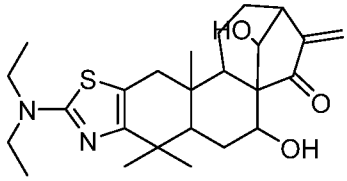
式 I k



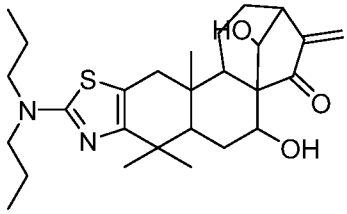
式 I l



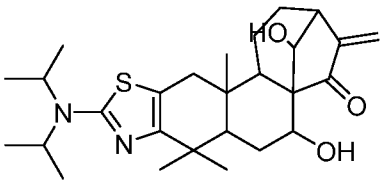
式 I m



式 I n



式 I o



式 I p。

6、根据权利要求 1-5 中任一项所述的用途，其中，所述药学上可接受的盐为所述蓝萼甲素衍生物的有机酸盐或无机酸盐；

优选地，所述有机酸盐选自酒石酸盐、硬脂酸盐、草酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、山梨酸盐、延胡索酸盐、甲酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、树脂酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、富马酸盐、氨基酸盐或烟酸盐中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述无机酸盐选自碘酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、

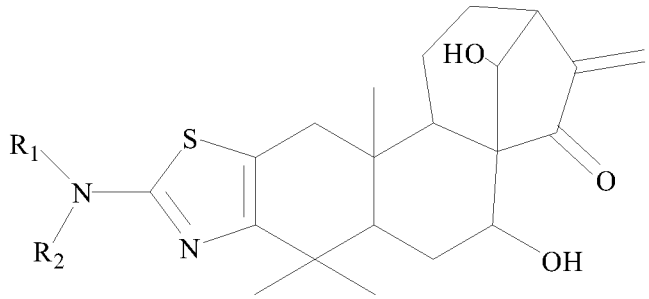
溴酸盐或盐酸盐中的任意一种或至少两种的组合。

7、根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途，其中，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料；

优选地，所述药物组合物的剂型为口服制剂、肠胃外给药制剂或外用制剂。

8、根据权利要求 1-7 中任一项所述的用途，其中，所述银屑病选自寻常型银屑病、关节病型银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。

9、一种蓝萼甲素衍生物，其具有如下式 I′所示结构：

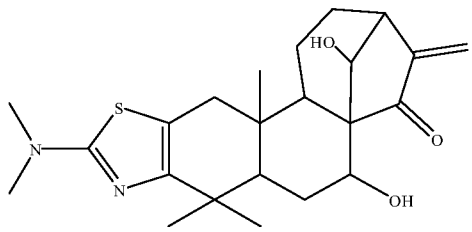


式 I′

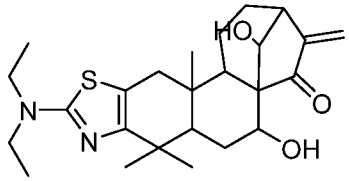
其中 R_1 和 R_2 独立地为氨基、取代或未取代的烷烃基、取代或未取代的烯烃基、取代或未取代的芳烃基或取代或未取代的杂芳烃基。

10、根据权利要求 9 所述的蓝萼甲素衍生物，其中，所述 R_1 和 R_2 独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、正庚基、正辛基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、正己基、烯丙基、环己基、苯基或苄基。

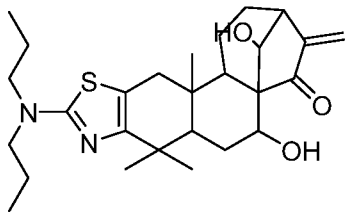
11、根据权利要求 9 所述的蓝萼甲素衍生物，其具有如下式 If、式 In、式 Io 或式 Ip 中的任意一种：



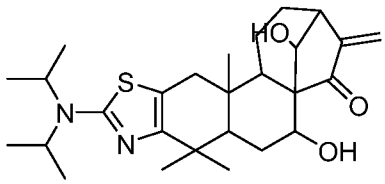
式 If



式 In



式 Io



式 Ip。

12、根据权利要求 9-11 任一项所述的蓝萼甲素衍生物的药学上可接受的盐，其特征在于，所述药学上可接受的盐为所述蓝萼甲素衍生物的有机酸盐或无机酸盐。

13、根据权利要求 12 所述的蓝萼甲素衍生物的药学上可接受的盐，其中，所述有机酸盐选自酒石酸盐、硬脂酸盐、草酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、山梨酸盐、延胡索酸盐、甲酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、树脂酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、富马酸盐、氨基酸盐或烟酸盐中的任意一种。

14、根据权利要求 12 所述的蓝萼甲素衍生物的药学上可接受的盐，其中，所述无机酸盐选自碘酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、溴酸盐或盐酸盐中的任意一种。

15、根据权利要求 9-11 任一项所述的蓝萼甲素衍生物的制备方法，其包括：使 2-溴代蓝萼甲素与 N,N-二烷基硫脲反应，得到式 I′ 所示蓝萼甲素衍生物。

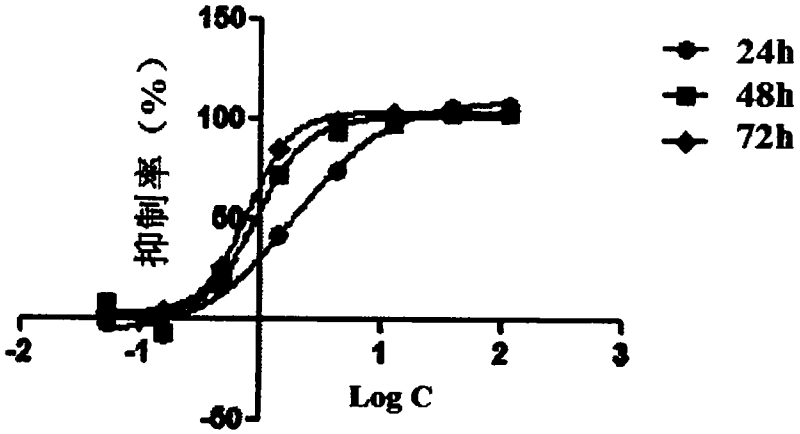


图 1

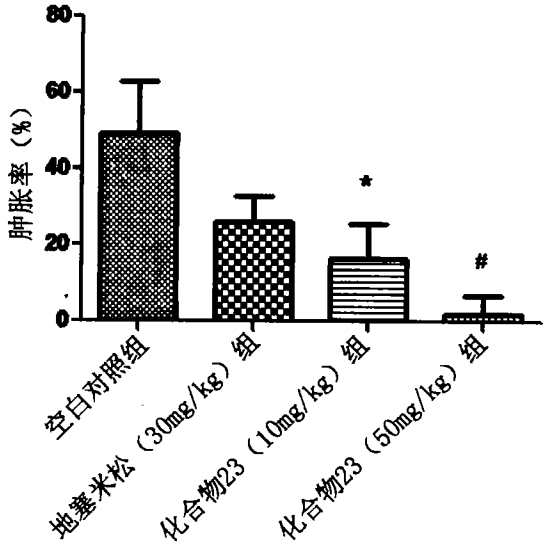


图 2

替换页（细则第26条）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/075061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/41 (2006.01) i; A61K 31/416 (2006.01) i; A61P 17/06 (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)

STN, CNABS, DWPI, EPODOC, SIPOABS, MOABS, TWMED, HKABS, TWABS, VEN, CNTXT, CJFD, CNKI, CA, MEDLINE, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, NATIONAL DRUG STANDARDS (CD), DUXIU ACADEMIC (蓝萼, 蓝萼香茶菜, 蓝萼甲素, 贝壳杉烷二萜, 衍生物, 银屑病, 牛皮癣, 苏州沪云肿瘤研究中心股份有限公司, Isodon glaucocalyx, glaucocalyxin A, kaur-16-ene-3, 15-dione, derivative+, psoriasis, SUZOU PHARMAVAN CANCER RESEARCH CENTER CO., LTD.)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104356090 A (XINXIANG MEDICAL UNIVERSITY), 18 February 2015 (18.02.2015), claims 1-3	9-15
Y	CN 104356090 A (XINXIANG MEDICAL UNIVERSITY), 18 February 2015 (18.02.2015), claims 1 and 7	1-8
Y	CN 104887652 A (SUZHOU PHARMAVAN TUMOR RESEARCH CENTER CO., LTD.), 09 September 2015 (09.09.2015), abstract, and description, page 1, paragraph [0004]	1-8

☐ 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

"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	Date of mailing of the international search report
05 March 2018	28 March 2018
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 ZHAI, Yu Telephone No. (86-10) 62411041

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/075061

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104356090 A	18 February 2015	CN 104356090 B	06 April 2016
CN 104887652 A	09 September 2015	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2018/075061

A. 主题的分类

A61K 31/41(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61P 17/06(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））

STN, CNABS, DWPI, EPODOC, SIPOABS, MOABS, TWMED, HKABS, TWABS, VEN, CNTXT, CJFD, CNKI, CA, MEDLINE, 中国药物专利数据库, 中国药学文摘, 《国家药品标准光盘》, 读秀学术(蓝萼，蓝萼香茶菜，蓝萼甲素，贝壳杉烷二萜，衍生物，银屑病，牛皮癣，苏州沪云肿瘤研究中心股份有限公司，Isodon glaucocalyx，glaucocalyxin A，kaur-16-ene-3,15-dione，derivative+，psoriasis，SUZOU PHARMAVAN CANCER RESEARCH CENTER CO.,LTD.)

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	CN 104356090 A (新乡医学院) 2015年 2月 18日 (2015-02-18) 权利要求1-3	9-15
Y	CN 104356090 A (新乡医学院) 2015年 2月 18日 (2015-02-18) 权利要求1和7	1-8
Y	CN 104887652 A (苏州沪云肿瘤研究中心股份有限公司) 2015年 9月 9日 (2015-09-09) 摘要，说明书第1页第[0004]段	1-8

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2018年 3月 5日	2018年 3月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 翟羽 电话号码 (86-10)62411041

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/075061

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 104356090 A	2015年 2月 18日	CN 104356090 B	2016年 4月 6日
CN 104887652 A	2015年 9月 9日	无	