

(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  
2009年3月12日 (12.03.2009)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2009/030116 A1

(51) 国际专利分类号:  
A61K 31/55 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/001565

(22) 国际申请日: 2008年9月1日 (01.09.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200710045498.3  
2007年8月31日 (31.08.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF

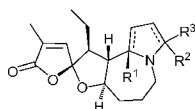
SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。香港中文大学 (THE CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG) [CN/CN]; 中国香港特别行政区新界沙田, Hong kong (CN)。

(72) 发明人; 及  
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 叶阳 (YE, Yang) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。林鸽 (LIN, Ge) [CN/CN]; 中国香港特别行政区新界沙田, Hong kong (CN)。林理根 (LIN, Ligen) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。鲁德约翰·安东尼 (RUDD, John Anthony) [CN/CN]; 中国香港特别行政区新界沙田, Hong kong (CN)。李希强 (LI, Xiqiang) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。唐春萍 (TANG, Chunping) [CN/CN]; 中国上海市浦东张

[见续页]

(54) Title: THE USE OF ALKALOIDS IN PREPARATION OF MEDICAMENT FOR TREATING COUGH

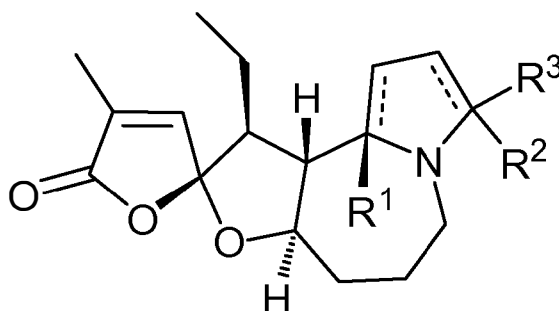
(54) 发明名称: 生物碱类化合物在制备治疗咳嗽药物中的用途



(57) Abstract: The use of Alkaloids having the following structure Formula (I) which are extracted from *Stemona tuberosa* in preparation of medicament for treating, i.e. alleviating and/or inhibiting cough. The above alkaloids have stable antitussive activity.

(57) 摘要:

本发明公开了从百部科 (*Stemonaceae*) 百部属对叶百部 (*Stemona tuberosa*) 分离得到的结构式如下的生物碱类化合物在制备治疗, 即减轻和/或抑制咳嗽药物中的医药用途。上述生物碱类化合物具有稳定的镇咳活性。



WO 2009/030116 A1



江祖冲之路555号, Shanghai (CN)。柯昌强 (KE, Changqiang) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

**根据细则4.17的声明:**

— 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))

**本国际公布:**

— 包括国际检索报告。

## 生物碱类化合物在制备治疗咳嗽药物中的用途

### 技术领域

本发明属于药物化学领域，更具体而言，涉及从对叶百部中提取的生物碱类化合物、其药物组合物在治疗咳嗽中的应用。

### 背景技术

咳嗽是为清除气道内物质（痰液）的一种突然爆发性呼气动作。

咳嗽本身是一种保护性反射，能清除咽部和整个呼吸道的粘性分泌物、吸入的有害物或异物，因此咳嗽是人体的一种重要的防御机制，如果咳嗽减弱或消失是非常有害的，甚至是致命的。但是咳嗽对人们健康的影响是辩证的，长期频繁咳嗽可影响患者的呼吸、心脏和日常生活、工作，因此是有害的，也是人们经常就医的原因。据美国调查，咳嗽是该国患者就医的第一位原因，而不明原因的慢性咳嗽占呼吸科门诊的10%~38%。

咳嗽的发生机理一般是咳嗽感受器接受刺激，通过舌咽神经、迷走神经传入通路进入咳嗽中枢，然后发出冲动，再沿迷走神经传至相应感受器而产生一系列的呼吸肌群收缩运动，引起咳嗽。

咳嗽通常按时间分为3类：急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽。急性咳嗽时间<3周，亚急性咳嗽3~8周，慢性咳嗽≥8周。1. 急性咳嗽：普通感冒是急性咳嗽最常见的病因，其他病因包括急性支气管炎、急性鼻窦炎、过敏性鼻炎、慢性支气管炎急性发作、支气管哮喘（简称哮喘）等。2. 亚急性咳嗽：最常见原因是感冒后咳嗽（又称感染后咳嗽）、细菌性鼻窦炎、哮喘等。3. 慢性咳嗽：慢性咳嗽原因较多，通常可分为两类：一类为初查X线胸片有明确病变者，如肺炎、肺结核、肺癌等。另一类为X线胸片无明显异常，以咳嗽为主或惟一症状者，即通常所说的

不明原因慢性咳嗽（简称慢性咳嗽）。慢性咳嗽的常见原因为：咳嗽变异型哮喘（CVA）、鼻后滴流综合征（PNDs）、嗜酸粒细胞性支气管炎（EB）和胃食管反流性咳嗽（GERC），这些原因占了呼吸内科门诊慢性咳嗽比例的70%~95%。其他病因较少见，但涉及面广，如慢性支气管炎、支气管扩张、支气管内膜结核、变应性咳嗽（AC）、心理性咳嗽等。

除了人身体病变会产生咳嗽外，机械刺激例如微粒物质的吸入或者刺激性气体（例如NH<sub>3</sub>，Cl<sub>2</sub>）的吸入也能引起剧烈咳嗽；此外，温度急剧变化的刺激例如特别冷或特别热的空气的吸入也能导致咳嗽。

资料显示，每年全世界约有15%的成年人和大约10%的未成年人受到不同程度的咳嗽的干扰。因此，市场对止咳药物的需求巨大。

治疗咳嗽的镇咳药物已发展有很多种，目前在临床上使用比较广的主要是两类：一类是中枢性镇咳药，以吗啡类化合物为代表，如可待因（codeine）、右美沙芬（dextromethorphan）；一类是外周性镇咳药，如苯丙派林（benproperine）、莫吉司坦（moguisteine）等。然而，这些化合物都有不利的副作用。例如吗啡类化合物的使用会导致成瘾、呼吸抑制、抑制平滑肌的收缩（例如导致便秘）和出现幻觉。特别是可待因高度成瘾，右美沙芬能诱发幻觉、妄想或其它精神病症状。此外，具有强镇咳活性的药物例如可待因和美沙芬对中枢神经系统有不利影响。

由于目前临床上用于治疗咳嗽的药物或多或少都有一些严重不利的副作用，因此需要药学工作者研发无此类副作用并能有效减轻和/或抑制咳嗽的镇咳药物。

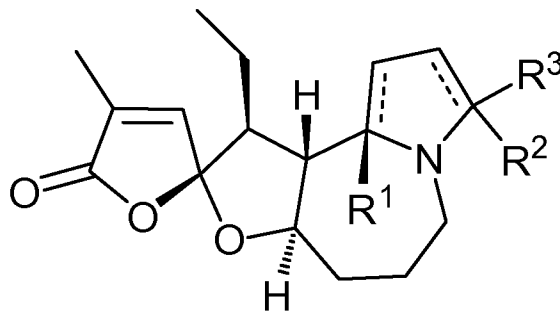
百部作为一种传统中药，在我国已经使用了2000多年，《本草纲目》上记载，百部药用其根，甘苦微温，具有止咳平喘、杀虫止痒之功效。在临床上主治咳嗽上气、治肺热、润肺、治疳、杀虻虫、寸白虫及一切

树木蛀虫、杀虱及蝇蠓、治疥癣、驱虫蚕咬毒。《中国药典》从1985版开始收载百部，规定药用百部为百部科百部属植物直立百部[*Stemona sessilifolia* (Miq) Miq]、蔓生百部[*S. japonica* (Blume) Miq]和对叶百部[*S. tuberosa* Lour.]的地下部分。对叶百部又称大百部、九重根、九股牛(云南)、山百部根(湖南)、大春根药(广东)。百部生长在海拔370-2240米的山坡丛林下、溪边、路旁以及山谷和阴湿岩石中，在秦岭、淮河以南各省区以及越南、缅甸、泰国和印度北部都有分布。目前对于对叶百部中的生物碱有关文献已经有过一些报道，但是对于本发明所涉及到的生物碱类化合物其镇咳活性未见任何报道。

### 发明内容

因此，本发明的目的是提供结构式如下的百部生物碱类化合物及其药物组合物在制备治疗咳嗽药物中的应用，该类化合物能够减轻和/或抑制咳嗽，可作为咳嗽抑制剂。

本发明提供的具有治疗咳嗽活性的从对叶百部中提取的生物碱类化合物，其具有如下结构式所示的结构：



其中，

-----代表双键或单键；

$R^1$  为  $\beta$ -氢或不存在；

$R^2$  为  $\alpha$  (S) -甲基- $\gamma$  (S) -丁内酯基或与所连接的碳形成  $C=O$ ；

$R^3$  为  $\beta$ -氢或不存在。

本发明提供的具有治疗咳嗽活性的药物组合物包含治疗有效量的上述百部生物碱类化合物中的一种或多种。

### 附图说明

图 1 是百部新碱，百部新酰胺碱，脱氢百部新碱镇咳活性的测定结果。

### 具体实施方式

下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步详细描述，但不作为对本发明的限定。

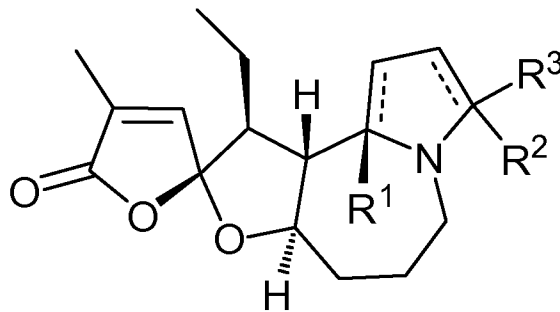
#### I. 概要

本发明提供从百部科 (*Stemonaceae*) 百部属对叶百部 (*Stemona tuberosa*) 分离得到的生物碱类化合物及其药物组合物在治疗咳嗽中的应用。

本发明所述的治疗咳嗽活性指的是能够减轻和/或抑制咳嗽。

#### II. 化合物

本发明提供的从对叶百部中提取的具有治疗咳嗽活性的生物碱类化合物，其具有如下结构式所示的结构：



其中，

-----代表双键或单键；

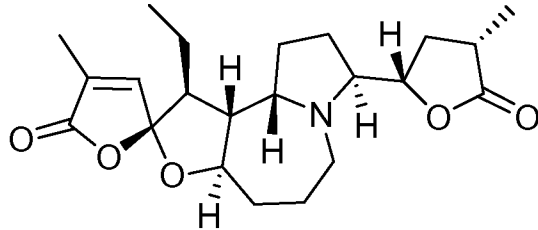
R<sup>1</sup> 为 β-氢或不存在；

R<sup>2</sup> 为 α (S) -甲基-γ (S) -丁内酯基或与所连接的碳形成 C=O；

R<sup>3</sup> 为 β-氢或不存在。

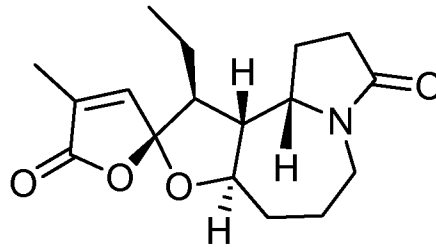
具体来说,上述百部生物碱类化合物分别为 stemoninine(百部新碱), stemoninoamide (百部新酰胺碱) 和 bisdehydrostemoninine (脱氢百部新碱), 其结构式分别如下:

5



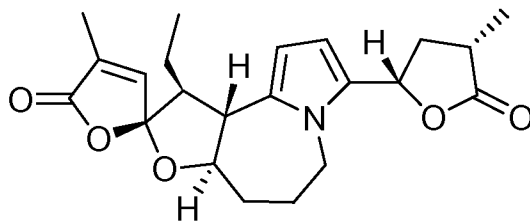
Stemoninine (化合物 A)

10



Stemoninoamide (化合物 B)

15



Bisdehydrostemoninine (化合物 C)

20

### 具体实施例

薄层层析 (TLC) 硅胶板及柱层析用硅胶 (200~300 目) 由青岛海洋化工厂生产; 薄层层析斑点用硫酸香兰醛乙醇溶液喷雾显色。

实验中所用的 *Stemona tuberosa* (对叶百部) 干根茎采自于中国海南省, 经中国科学院上海药物所沈金贵副教授鉴定是 *Stemona tuberosa*。

25

这种植物材料的证据样本保藏在中国科学院上海药物研究所。

本实验中使用的雄性成年 Dunkin-Hartley 豚鼠 (体重 300-500g), 由香港中文大学实验动物中心提供。豚鼠置于实验室内 (温度  $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ ; 湿度 60%), 自然昼/夜循环, 给以标准的食物和水。

在本文中, 除非特别说明, 涉及溶剂比例均为体积比。

## 5 制备实施例

将 *Stemona tuberosa* 干的根茎 (7kg) 切碎, 用 10 倍量的蒸馏水回流提取 2 小时, 过滤后水溶液蒸干得到水提物 (324g)。然后将该水提物用稀盐酸溶液 (4%) 酸化, 至  $\text{pH} = 1\sim 2$ , 减压抽滤不溶物, 得到酸水液 1000ml, 用乙醚和上述酸水液进行液液分配, 萃取三次, 每次用乙醚  
10 200mL。酸水用氨水碱化至  $\text{pH} = 9\sim 10$ , 用氯仿反复萃取, 每次用氯仿 200mL, 至水相无生物碱反应, 合并氯仿萃取液, 减压浓缩氯仿得到总生物碱提取物 (88g)。

总生物碱提取物经硅胶 (100~200 目) 柱层析分离 (硅胶用量为 2kg), 分别用石油醚:丙酮 (7:1)、(6:1)、(5:1)、(4:1)、(3:1)、(2:1)、  
15 (1:1)、(1:2) 和 (0:1) 不连续梯度洗脱, 每个梯度的洗脱液体积均为 10L, 每 500mL 浓集为一馏分。每一个梯度的洗脱液合并并浓缩, 得到 1-9 共 9 个部位。

将部位 5, 即流动相为石油醚:丙酮 3:1 洗脱部位, 经 Sephadex LH-20 纯化, 以氯仿:甲醇 (1:1) 为洗脱液 1L 洗脱, 得到化合物百部新碱 (26g)。

20 将部位 8, 即流动相为石油醚:丙酮 1:2 洗脱部位, 静置后析出结晶, 将结晶过滤出来, 然后经丙酮反复重结晶, 得到化合物百部新酰胺碱 (5.8g)。

将部位 4 (8.0g), 即流动相为石油醚:丙酮 4:1 洗脱部位, 进一步经硅胶柱层析纯化, 以石油醚:乙酸乙酯 (5:1)(4:1)、(3:1)、(2:1)、(1:1)、  
25 (1:2) 为洗脱液, 每个梯度的洗脱液体积均为 1L, 然后以氯仿:甲醇 (1:1)



为洗脱液 1L 洗脱；将每一个梯度洗脱下来的溶液合并，并回收溶剂，得到 1-7 共 7 个子部位。

将子部位 2，即流动相为石油醚:乙酸乙酯 4:1 洗脱子部位，室温静置后析出结晶，经乙酸乙酯重结晶，得到化合物脱氢百部新碱 (2.56g)。

5 百部新酰胺碱 (B): 无色棱晶 (prism), 结晶于己烷/乙酸乙酯。  
mp:155- 157°C;  $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$  (c,0.06;MeOH); HRMS ( $C_{17}H_{23}NO_4$ ,  $M^+$ , m/z 305.1630)。 $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 数据见表 1 和表 2。

10 百部新碱 (A): 无色针状晶体, 结晶于苯; mp 192.5–195.0 °C;  $[\alpha]_D^{20} +10.5$  (c 1.6, MeOH); IR  $\nu_{max}$  (KBr) 3442, 1799, 1770, 1650, 1500, 11509, 1030, 970  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 数据见表 1 和表 2; EIMS m/z 417  $[M]^+$ , 344, 318, 232, 176, 175, 108, 83; anal. C 63.38%, H 6.53%, N 3.36%, 计算值  $C_{22}H_{27}NO_7$ , C 63.29%, H 6.51%, N 3.35%。

15 脱氢百部新碱 (C): 无色棱晶 (prism), 结晶于己烷/乙酸乙酯。  
mp:138- 140°C;  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  (c,0.13;  $CHCl_3$ ); IR  $\nu_{max}$  (KBr) 2935, 1762, 1169, 968  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 数据见表 1 和表 2; ESIMS m/z 386.3  $[M+1]^+$ , 770.5  $[2M]^+$ , 793.1  $[2M+Na]^+$ ; HRESIMS m/z 386, 1952 (计算值  $C_{22}H_{28}NO_5$ , 386, 1967)。

20

25

表 1 化合物 A~C 的  $^1\text{H}$  NMR 数据 (400 MHz)

	A	B <sup>a</sup>	C
1	5.47, s	1.61, m 1.68, m	5.88, d (3.5)
2		2.12, m	6.13, d (3.5)
3	3.62, m		
5a	3.69, m	4.05, ddd (14.2,2.9,2.9)	4.20, dd (5.3, 14.6)
5b	1.62, m	2.65, ddd (14.2,12.5,1.0)	3.83, dd (11.8, 14.6)
6a	1.62, m	1.42, m	2.02, m
6b	2.14, bd (12.4)	1.70, m	1.60, m
7a	1.80, m	1.71, m	2.19, m
7b	3.77, dd (10.1, 10.6)	1.97, m	1.72, m
8	2.97, dd (10.1, 9.9)	4.00, m	3.58, ddd (3.6, 9.9, 9.9)
9		2.59, ddd (5.7,9.6,11.8)	3.21, dd (9.9, 12.0)
9a	3.40, m	3.97, m	
10	6.86, d (1.4)	2.37, m	2.60, m
12		6.62, d (1.5)	7.18 d (1.3)
13	1.85, d (1.4)		
15	2.66, m	1.91, s	1.81, d (1.3)
16a	1.79, m	1.42, m	1.43, m
16b	1.10, t (7.5)		1.38, m
17	5.50, dd (6.1, 9.5)	0.86, t (7.6)	0.81, t (7.6)
18	2.80, m		5.53, dd (5.3, 11.1)
19a	1.37, m		2.68, m
19b	2.87, m		2.11, m
20	1.08, d (6.7)		2.82, m
22			1.19, d (7.0)

<sup>a</sup> 在氘代吡啶中测定。

表2 化合物 A~C 的  $^{13}\text{C}$  NMR 数据 (100 MHz)

	A	B <sup>b</sup>	C
1	199.5	34.6	103.9
2	94.3	35.7	107.0
3	177.5	173.7	132.8
5	41.5	40.2	44.3
6	26.6	22.0	26.1
7	36.0	25.5	35.0
8	80.0	80.6	84.2
9	55.7	49.6	46.5
9a	88.5	56.0	128.8
10	47.8	51.7	49.3
11	114.5	113.5	113.4
12	146.4	143.9	147.1
13	133.2	134.0	132.8
14	172.0	171.1	171.6
15	10.4	10.4	10.2
16	20.8	20.2	19.9
17	13.1	12.7	12.6
18	71.9		71.4
19	36.5		34.5
20	34.9		35.7
21	178.1		179.1
22	15.4		15.6

*b* 在氘代氯仿中测定。

### 试验实施例

本发明中化合物镇咳活性测试 (图 1)

- 5 采用柠檬酸诱导的豚鼠咳嗽模型 (Gallico et al., 1994; Chung et al., 2003)。豚鼠随机分成不同的组, 每组至少有 5 只豚鼠, 被单个置于密封透明的有机玻璃室 (25×cm×12cm×12cm) 内, 通入雾化的 0.5M 的柠檬酸水溶液 8 分钟。使用超声波喷雾器 (OMRON NE-U12, 东京, 日本), 产生粒子平均直径 1-5 微米的气溶胶。每分钟大约雾化 0.5 毫升 0.5M 的

柠檬酸溶液。监测 8 分钟内的阵发性咳嗽，咳嗽的声音由室内放置的麦克风记录和放大。声波经 Cool Edit 2000 软件 (Syntrillium, Phenix, USA) 的微机分析，再经电脑软件 (CoughCount-CUHK-2003-Copyright) 处理声音数据计数咳嗽次数。每组豚鼠在柠檬酸刺激前 30 分钟腹腔或口服单剂量给药。腹腔给药三个剂量为：化合物 A 30、50、100 mg/kg，化合物 B 和化合物 C 50、75、100 mg/kg。而口服给药量均为 100 mg/kg。镇咳活性以给药组动物的咳嗽次数与空白对照组 (给予相应体积的生理盐水) 相比的咳嗽次数的减少计数。此外，本实验亦用常用镇咳药可待因为阳性对照来验证此豚鼠咳嗽模型，腹腔给药 30 mg/kg 可待因镇咳活性为 90%，证明本模型的可行性。可待因作为阳性对照药，其镇咳活性有着明确的量效关系，而本模型能够很好的表现出可待因的镇咳活性。

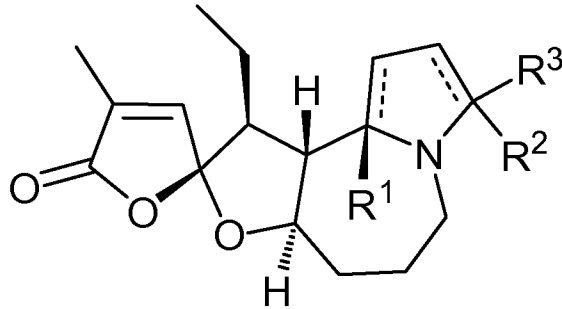
图 1 是 stemoninine (化合物 A)，stemoninoamide (化合物 B) 和 bisdehydrostemonine (化合物 C) 镇咳活性的测定结果。

结果：图 I，腹腔给药的镇咳活性；图 II，口服给药的镇咳活性。给药剂量单位为 mg/kg。与空白对照组相比 \* $p < 0.05$ ，\*\* $p < 0.01$  具有显著性差异，采用方差分析单向变量分析 (ANOVA)，紧跟进行 Dunnett's post hoc 检验。

结果表明，三种化合物在腹腔给药最高剂量 100mg/kg 条件下均表现出剂量依赖性镇咳活性，对咳嗽抑制率达到 90% 以上，三种化合物的  $ED_{50}$  分别是 52.67 mg/kg (135.33  $\mu$ mol/kg)，55.46 mg/kg (181.72  $\mu$ mol/kg) 和 64.30 mg/kg (166.93  $\mu$ mol/kg)。另外，化合物 A 和 B 在口服给药途径用药量在 100 mg/kg 条件下也表现出了很强的镇咳活性，抑制率分别为 96.63% 和 74.16%，二者口服给药与腹腔给药两种途径下表现出相似的镇咳活性；而化合物 C 在口服给药 100mg/kg 条件下没有表现出很强的镇咳活性，但在腹腔给药时镇咳活性良好。

## 权利要求

1、结构式如下的百部生物碱类化合物在制备治疗咳嗽药物中的用途：



其中，

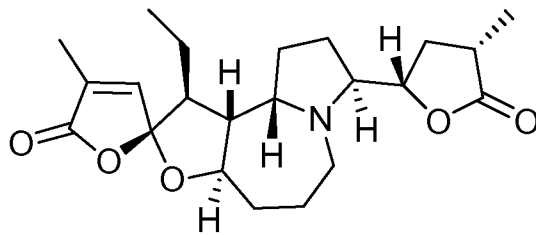
-----代表双键或单键；

R<sup>1</sup> 为  $\beta$ -氢或不存在；

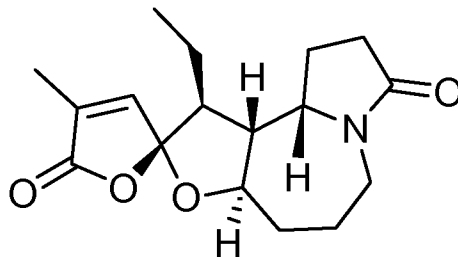
R<sup>2</sup> 为  $\alpha$  (S) -甲基- $\gamma$  (S) -丁内酯基或与所连接的碳形成 C=O；

R<sup>3</sup> 为  $\beta$ -氢或不存在。

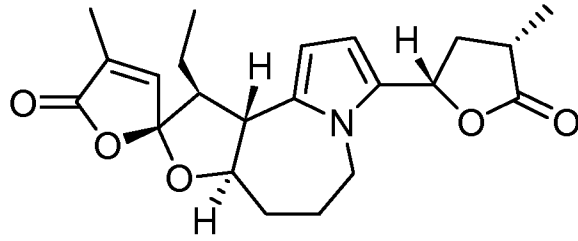
2、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的化合物为百部新碱，其结构如下：



3、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的化合物为百部新酰胺碱，其结构如下：

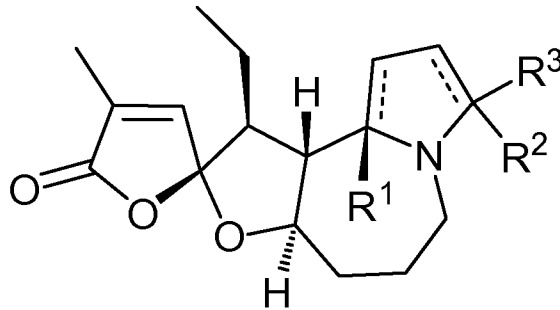


4、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的化合物为脱氢百部新碱，其结构如下：



5、根据权利要求 1~4 任一项所述的用途，其特征在于，所述的百部生物碱类化合物作为咳嗽抑制剂。

6、一种具有减轻和/或抑制咳嗽活性的药物组合物，其特征在于，所述的组合物包含治疗有效量的结构式如下的百部生物碱类化合物中的一种或多种：



其中，

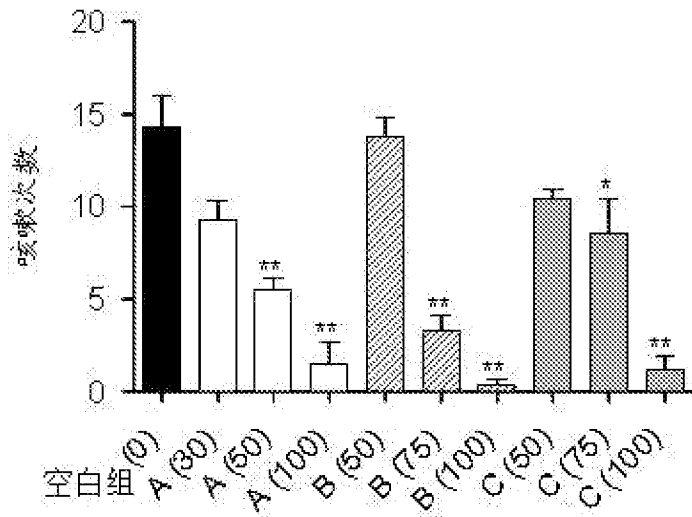
-----代表双键或单键；

$R^1$  为  $\beta$ -氢或不存在；

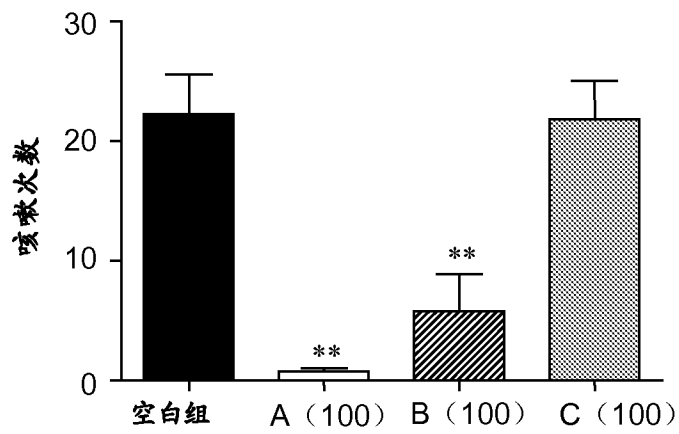
$R^2$  为  $\alpha$  (S) -甲基- $\gamma$  (S) -丁内酯基或与所连接的碳形成 C=O；

$R^3$  为  $\beta$ -氢或不存在。

# 附图



I



II

图 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001565

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: 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)

CNPAT(Cprs), CTCMPD , CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, PAJ, CA, Embase, Medline, STN; stemona, alkaloid, alkaloids, stemoninine, stemoninomide, bisdehydrostemonine, tuberostemoamide, search based on the general structure in claim 1

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1931171A(HONG KONG JOCKEY CLUB INST) 21 March 2007(21. 03. 2007), see claims 1, 4, 13; the description, pages 4-6	1-6
X	Li-Gen Lin, et al. Stemoninines from the Roots of <i>Stemona tuberosa</i> . Journal of Natural Products, 2006, Vol. 69, No. 7, pages 1051-1054, ISSN:0163-3864	1, 4-6

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>“&amp;”document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 17 Nov.2008(17.11.2008)	Date of mailing of the international search report <b>04 Dec. 2008 (04.12.2008)</b>
--	--

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
**LEI, Yaolong**  
Telephone No. (86-10)62411119



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/001565

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1931171A	21.03.2007	US2007060564 A	15.03.2007

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001565

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

A61K 31/55(2006.01)i

A61P 11/14(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2008/001565

<b>A. 主题的分类</b> <p style="text-align: center;">参见附加页</p> 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: 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)) CNPAT(Cprs), 中国药物专利数据库( CTCMPD), CNKI, 中国药学文摘, WPI, EPODOC, PAJ, Embase, Medline, CA, STN; 百部, 碱, 基于权利要求 1 中的通式结构进行了检索, stemona, alkaloid, alkaloids, stemoninine, stemoninomide, bisdehydrostemonine, tuberostemoamide		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1931171A(香港赛马会中药研究院有限公司) 21. 3 月 2007(21. 03. 2007), 参见权利要求 1, 4, 13, 说明书第 4-6 页	1-6
X	Li-Gen Lin, et al. Stemoninines from the Roots of <i>Stemona tuberosa</i> . Journal of Natural Products, 2006, Vol. 69, No. 7, pages 1051-1054, ISSN:0163-3864	1, 4-6
<input 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。		
* 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 “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 17.11 月 2008(17.11.2008)		国际检索报告邮寄日期 <b>04.12 月 2008 (04.12.2008)</b>
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 <p style="text-align: center;">雷耀龙</p> 电话号码: (86-10) 62411119

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2008/001565

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1931171A	21.03.2007	US2007060564 A	15.03.2007

主题的分类

A61K 31/55(2006.01)i

A61P 11/14(2006.01)i