

(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
2014年11月6日 (06.11.2014)



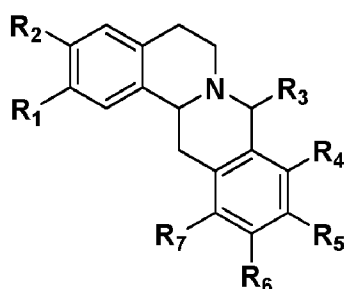
(10) 国际公布号
WO 2014/177065 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/435 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/076743
- (22) 国际申请日: 2014年5月4日 (04.05.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310161512.1 2013年5月3日 (03.05.2013) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 柳红 (LIU, Hong); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 谢欣 (XIE, Xin); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 孙海丰 (SUN, Haifeng); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李静 (LI, Jing); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 赵飞 (ZHAO, Fei); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 陈颖 (CHEN, Ying); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 栗增 (LI, Zeng); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 周宇 (ZHOU, Yu); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 蒋华良 (JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 陈凯先 (CHEN, Kaixian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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。

[见续页]

(54) Title: PHARMACEUTICAL USE OF HEXAHYDRO-DIBENZO[A,G]QUINOLIZINE COMPOUNDS

(54) 发明名称: 一种六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物的药物用途



(I)

(57) Abstract: Use of hexahydro-dibenzo[a,g]quinolizine compounds shown as formula (I) in preparing medicine for treating and/or preventing benign prostate hyperplasia diseases.

(57) 摘要: 如通式 (I) 所示的六氢二苯并 [a,g] 喹啉类化合物在制备治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的药物中的用途。

WO 2014/177065 A1



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

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物的药物用途

技术领域

5 本发明涉及一种六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物的药物用途，具体涉及其在制备治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的药物中的用途。

背景技术

10 良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是中老年男性常见的生理病变，随着不可避免的人口老龄化，良性前列腺增生的发病率较以前相比有大幅度的提高，已成为我国中老年男性最常见的老年病之一。资料显示，前列腺增生在 40 岁以前发病率很低，而在 50 岁以上男性中约有一半患有良性前列腺增生，80 岁者近 90%患有该病。良性前列腺增生是前列腺尿道周围区细胞的良性腺瘤性增生，腺体的进行性肿大可使前列腺尿道狭窄，引起膀胱尿液流出梗阻，最初临床表现为下泌尿道系统症状(Lower urinary tract symptoms, LUTS)，最终可发展为尿潴留、膀胱感染、膀胱结石和肾衰竭，甚至会危及患者的生命。因此，前列腺增生作为国内、外中老年男性的常见疾病之一，极大地降低了患者的生活质量。

15 良性前列腺增生的发病机制比较复杂，与多种酶和受体有关。目前，临床上用于治疗 BPH 应用最广泛的两种药物分别是 5α -还原酶抑制剂和 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂，分别针对造成前列腺增生症状的前列腺体积和平滑肌张力这两个因素进行治疗的。 5α -还原酶抑制剂通过抑制体内睾酮向双氢睾酮的转变，进而降低前列腺内双氢睾酮的含量，达到缩小前列腺体积、改善排尿困难的治疗目的。但是该类药物只适用于治疗有前列腺体积增大伴下尿路症状的 BPH 患者，而且常伴有勃起功能障碍、射精异常、性欲低下和其他如男性乳房女性化、乳腺痛等副作用。因此，临床上又以 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂应用最多。

25 肾上腺素受体(adrenergic receptors, ARs)分为 α -受体和 β -受体， α -肾上腺素受体(α -ARs)又分 α_1 、 α_2 两种类型的受体，目前已经确定有 α_{1A} 、 α_{1B} 和 α_{1D} 三种 α_1 -受体的亚型。研究表明，在前列腺的基质成分和腺管上皮中主要存在 α_1 型受体，其中 α_{1A} -ARs 约占人体前列腺及尿路系统中总 α_1 -ARs 的 70%。在生殖、泌尿系统， α_{1A} -受体主要分布在前列腺、尿道和膀胱三角区、输精管， α_{1B} -受体分布在血管， α_{1D} -受体分布在膀胱逼尿肌和输尿管平滑肌。

30 在 BPH 病理情况下， α_1 -ARs 密度明显增加。此外，随着年龄的变化 α_1 -ARs 亚型的分布特点也不同，这种年龄与分布的相关性对了解和治疗良性前列腺增生及下泌尿道系统症状，开发 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂具有重要意义。 α_{1A} -肾上腺素受体被认为是治疗良性前列腺增生的理想靶点，对它的阻断已经被证明可以有效减少前列腺平滑肌的收缩频率，同时改善膀胱的排空。对 α_{1B} -肾上腺素受体的阻断可以导致血管平滑肌舒张，动静脉扩张，外周阻力减少等症状，可能在某些病人身上引发副作用，诸如头晕和低血压。 α_{1D} -肾上腺素受体的激活能导致逼尿肌的活动过度，对其阻滞可以减少排空症状的发生，这已经在动物试验中得到了证实。理论上 α_{1A} 和 α_{1D} -肾上腺素受体的联合抑制剂是控制良性前列腺增生非常有

效的药物。因为它包含减少前列腺平滑肌收缩频率和抑制逼尿肌功能失调两项功能，此外又可避免 α_{1B} -肾上腺素受体阻滞所引起的心血管的副作用。

第一代被开发利用并能够有效减缓良性前列腺增生症状的 α 受体阻断剂是酚苳明(Phenoxybenzamine)。酚苳明属 β -卤代烷类不可逆的非选择性 α_1/α_2 受体阻断剂，能阻断前列腺中的 α 受体，使前列腺体纤维组织松弛，临床上用于治疗前列腺引起的非机械性尿道梗阻导致的排尿困难。酚苳明结构中含有 β -氯乙胺结构，它在体内易与其他酶发生反应，故毒性和副作用较多。而且作为非选择性 α 受体阻断剂，酚苳明在阻滞 α_1 受体的同时阻滞突触前 α_2 受体，故反馈性地引起神经末梢释放去甲肾上腺素，从而引起反射性心动过速、心律不齐等副作用。

为了减少这些副作用，针对 α_1 受体具有高选择性的第二代 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂应运而生(如：哌唑嗪，特拉唑嗪，多沙唑嗪，阿夫唑嗪)。 α_1 -肾上腺素受体可以缓解由交感神经引起的前列腺和尿道平滑肌的收缩，从动力学方面减轻尿道梗阻的症状。这些药物在有效缓解下尿路症状的同时减少了因血管扩张导致的副作用的产生。唑嗪类药物都具有唑嗪啉的结构母核，是目前临床上治疗 BPH 及其引起的下尿路症状(LUTS)的常用药物。然而由于 α_1 -肾上腺素受体的广泛分布和重要生理功能，使用 α_1 -肾上腺素受体拮抗剂常会出现体位性低血压、头晕、无力等副作用。

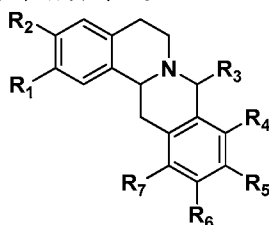
近几年上市治疗良性前列腺增生的药物为 α_{1A} 受体选择性拮抗剂，分别为坦洛辛(Tamsulosin)和西洛多辛(Silodosin)。虽然坦洛辛被认为是 α_{1A} 受体选择性拮抗剂，然而它对其它 α_1 受体选择性较差，由于上市较早目前市场占有率很大。但它仍然有一些副作用，比如免疫系统及眼部方面的副作用，此外还有射精障碍、血压降低、头疼等副作用。才上市不久的药物西洛多辛具有较好的受体选择性，其选择性明显优于坦洛辛，因此目前其在临床上的副作用也明显少于坦洛辛。因此，开发具有较好的 α_{1A} 受体选择性的药物对于良性前列腺增生的治疗无疑是具有较好的市场前景的。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物的药物用途。

本发明的另一个目的是提供一种具有较好的 α_{1A} 受体选择性的用于治疗良性前列腺增生的药物。

本发明的第一方面，提供了一种如下通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体在制备治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的药物中的用途，



(I)

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧基, 所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基;

5 R_3 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷氧基;

R_1 与 R_2 一起可以形成取代或未取代的 5-7 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

10 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷氧基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

15 在另一优选例中,

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C2-C4 烯基、取代或未取代的 C2-C4 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧基, 所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基;

20 R_3 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基;

R_1 与 R_2 可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

25 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

30 在另一优选例中,

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基, 所述取代的取代基为卤素、羟基或氨基;

R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基;

35 R_1 与 R_2 一起可以形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环, 所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或

者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

在另一优选例中,

- 5 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基, 所述取代的取代基为卤素或羟基;

R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基;

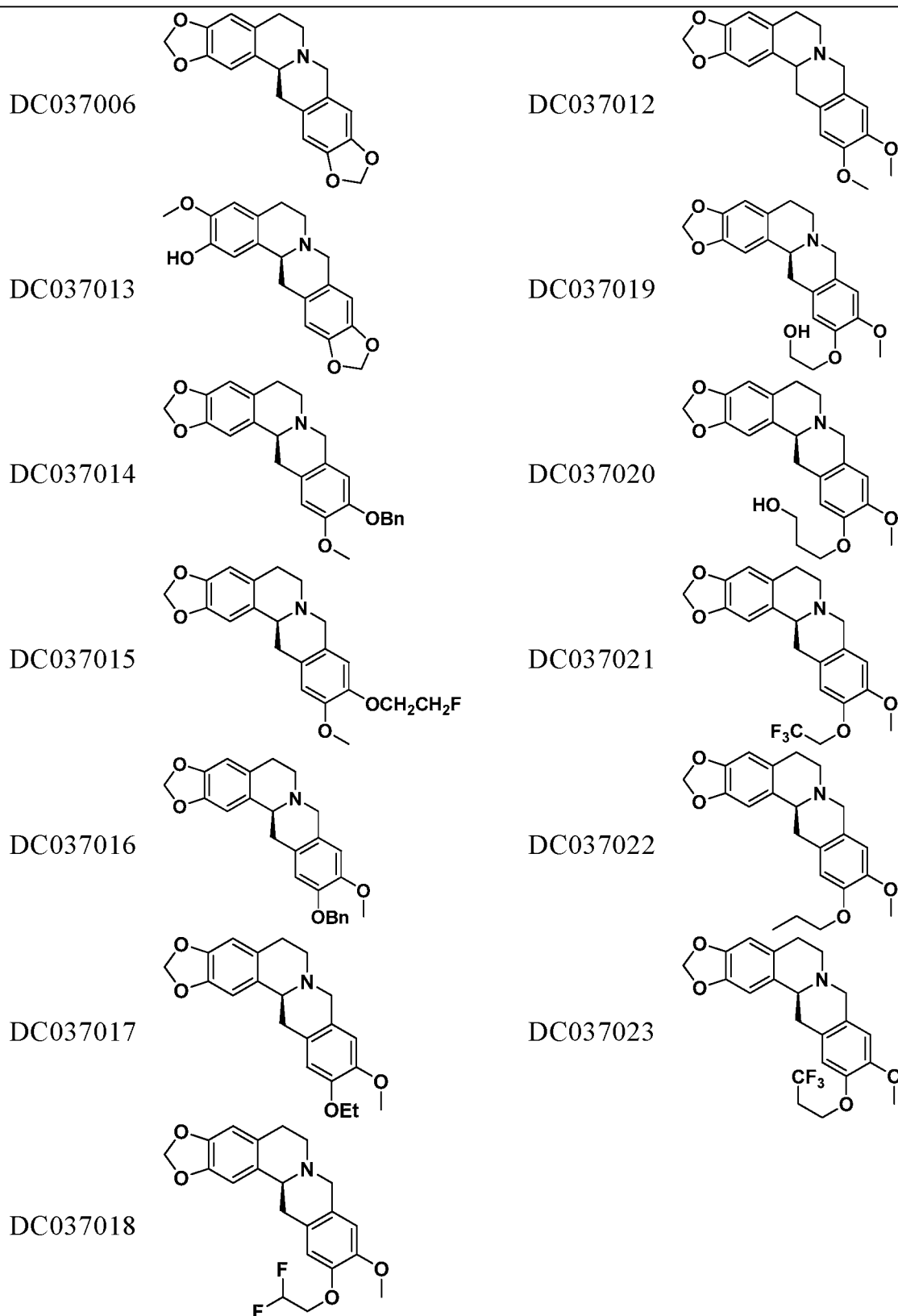
- 10 R_1 与 R_2 一起可以形成 5 元或 6 元杂环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

R_5 与 R_6 一起可以形成 5 元或 6 元杂环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

- 15 在另一优选例中, 所述通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物选自下列化合物:

编号	结构	编号	结构
DC037001		DC037007	
DC037002		DC037008	
DC037003		DC037009	
DC037004		DC037010	
DC037005		DC037011	



其中，未标示手性的手性碳原子可以为 R 构型和/或 S 构型。

在另一优选例中，所述的药物用于选择性地与 α_{1A} 肾上腺素受体结合。

在另一优选例中，所述药物和 α_{1B} 肾上腺素受体结合的 IC_{50} 值与所述药物和 α_{1A} 肾上腺素受体结合的 IC_{50} 值之比 $IC_{50}(\alpha_{1B}/\alpha_{1A}) \geq 2$ ，较佳地为 ≥ 5 ，更佳地为 ≥ 10 。

在另一优选例中，所述药物和 α_{1B} 肾上腺素受体结合的 IC_{50} 值与所述药物和 α_{1A} 肾上腺素受体结合的 IC_{50} 值之比 $IC_{50}(\alpha_{1B}/\alpha_{1A})=2\sim 3000$ 。

在另一优选例中，所述的药物与 α_{1B} 肾上腺素受体结合的 IC_{50} 值 $\geq 150nM$ ，较佳地为 $\geq 500nM$ ，更佳地为 $\geq 1000nM$ 。

5 在另一优选例中，所述的药物用于选择性抑制泌尿系统平滑肌收缩。

在另一优选例中，所述的泌尿系统平滑肌选自下组：尿道平滑肌、前列腺平滑肌。

本发明的第二方面，提供了一种体外非治疗性地抑制 α_{1A} 肾上腺素受体的方法，所述方法包括：对所述的抑制对象施用抑制有效量的式 I 所示的六氢二苯并
10 [a, g]喹啉类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体；或在含有抑制有效量的式 I 所示的六氢二苯并[a, g]喹啉类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体的培养体系中培养所述的抑制对象。

在另一优选例中，所述的抑制是选择性地抑制 α_{1A} 肾上腺素受体。

15 在另一优选例中，所述的抑制对象是表达 α_{1A} 肾上腺素受体的细胞或动物离体组织。

在另一优选例中，所述的抑制对象是表达 α_{1A} 肾上腺素受体和 α_{1B} 肾上腺素受体的细胞或动物离体组织，较佳地，所述的抑制对象还表达 α_{1D} 肾上腺素受体。

在另一优选例中，所述的抑制对象为尿道平滑肌或前列腺平滑肌。

本发明的第三方面，提供了一种制备用于治疗 and/或预防良性前列腺增生疾病的药物的方法，所述方法包括：将治疗有效量的所述式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体与药学上可接受的载体混合，从而形成药物组合物。
20

在另一优选例中，所述的药学上可接受的载体选自下组：口服剂载体或注射剂载体。

25 本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物的用途，用于制备与 α_{1A} 肾上腺素受体选择性结合的抑制剂。

本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，所述化合物作为抑制剂用于治疗前列腺；和/或所述化合物用于拮抗去甲肾上腺素诱导的尿道平滑肌和/或前列腺平滑肌的收缩。

30 本发明的第六方面，提供了一种 α_{1A} 肾上腺素受体选择性抑制剂，所述的抑制剂含有抑制有效量的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

本发明的第七方面，提供了一种治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的方法，所述方法包括：对需要治疗的对象施用治疗有效量的所述式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。
35

本发明的第八方面，提供了一种用于治疗或抑制良性前列腺增生疾病的药物组合物，所述的药物组合物含有(a)药学上可接受的载体和(b)式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

在另一优选例中，所述的药物组合物的剂型为口服剂型或注射剂型。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

5

附图说明

图 1 为本发明实施例 4 的阳性药西洛多辛对大鼠尿道内压(IUP)、外周动脉压(MBP)的影响的实验曲线；

10 图 2 为本发明实施例 4 的 DC037009 对大鼠尿道内压(IUP)、外周动脉压(MBP)的影响的实验曲线；

图 3 为本发明实施例 5 的 Sham 组和 BPH 组大鼠的排尿次数，单次排尿量以及总排尿量分布图；

图 4 为本发明实施例 5 的 Sham 组、Silodosin 组(BPH-1,3 组剂量)和 DC037009 组(BPH-2,3 组剂量)大鼠的排尿次数，单次排尿量以及总排尿量分布图；

15 图 5 为本发明实施例 6 的大鼠灌胃和静脉注射给予 DC037009 后的血浆浓度-时间曲线。

具体实施方式

20 本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现，六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物可以选择性地与 α_{1A} 肾上腺素受体结合而不与 α_{1B} 肾上腺素受体结合，因而可以用于制备一类心血管副作用减少的良性前列腺增生控制药物。基于上述发现，发明人完成了本发明。

术语

25 术语“C1~C6 烷氧基”指具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

术语“C1~C6 烷基”指具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

30 术语“C3~C6 环烷基”指具有 3~6 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。

术语“C2~C6 烯基”指具有 1~6 个碳原子的烯基，例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基、或类似基团。

35 术语“C2~C6 炔基”指具有 1~6 个碳原子的炔基，例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

术语“磺酰基”指具有“C1~C6 烷基-SO₂-”或“芳基-SO₂-”结构的基团，例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基或类似基团。

术语“5-7 元杂环”指具有一个或多个，优选 1-3 个杂原子的环状结构，所述

的环可以是饱和或不饱和的环。特别地，“ R_1 与 R_2 一起可以形成杂环”指 R_1 、 R_2 以及其相连的碳链共同形成杂环。

术语“卤素”指F、Cl、Br和I。

如本文所用，术语“ R_x 与 R_y (x, y 选自1、2、4、5、6、7)一起形成取代或未取代的 m ($m=5, 6$ 或7)元杂环”指 R_x, R_y 与相邻的1-3个碳原子共同形成取代或未取代的 m ($m=5, 6$ 或7)元杂环。

如本文所用，术语“手性碳原子的构型为R型或S型”指所述的结构式中，手性碳原子可以为R构型，也可以为S构型，或二者的混合物，优选为单一的R构型或S构型。

10

药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与药学上可接受的无机酸和有机酸所形成的盐，其中，优选的无机酸包括(但并不限于)：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸；优选的有机酸包括(但并不限于)：甲酸、乙酸、丙酸、
15 丁二酸、萘二磺酸(1,5)、亚细亚酸、草酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、庚二酸、己二酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸，以及氨基酸。

如本文所用，术语“药学上可接受的溶剂合物”指本发明化合物与药学上可接受的溶剂形成溶剂合物，其中，所述药学上可接受的溶剂包括(但并不限于)：水、
20 乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷。

如本文所用，术语“药学上可接受的立体异构体”指本发明化合物所涉及手性碳原子可以为R构型，也可以为S构型，或其组合。

25 药物组合物

本发明还提供了一种药物组合物，其具有显著的抗肿瘤功效，其中含有治疗有效量的所述式I化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

可将化合物本身或其药学上可接受的盐与可药用赋形剂、稀释剂等混合物以片剂、胶囊、颗粒剂、散剂或糖浆剂的形式口服给药，或以注射剂的形式非口服给药。
30 该药物组合物优选含有重量比为0.01%-99%的本发明的式I化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，更优选含有重量比为0.1%-90%的活性成分。

上述制剂可通过常规制药方法制备。可用的药用辅剂的例子包括赋形剂(例如糖类衍生物如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和山梨糖醇；淀粉衍生物如玉米淀粉、土豆淀粉、糊精和羧甲基淀粉；纤维素衍生物如结晶纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠；阿拉伯胶；右旋糖酐；硅酸盐衍生物如偏
35 硅酸镁铝；磷酸盐衍生物如磷酸钙；碳酸盐衍生物如碳酸钙；硫酸盐衍生物如硫酸钙等)、粘合剂(例如明胶、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇)、崩解剂(例如纤维素衍生物如羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮)、润滑剂(例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、鲸蜡、硼酸、苯甲酸钠、亮氨酸)、稳定剂(对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等)、矫味

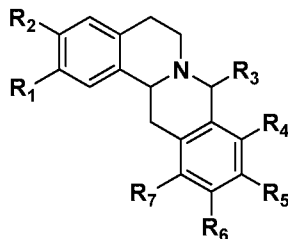
剂(例如常用的甜味剂、酸味剂和香料等)、稀释剂和注射液用溶剂(例如水、乙醇和甘油等)。

本发明的化合物、其药学上可接受的盐或前药,或其药物组合物的给药量随患者的年龄、性别、种族、病情等的不同而不同。

5

六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物的药物新用途

本发明提供了如下通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹嗪类化合物,其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体在制备治疗和/或预防良性前列腺增生的药物中的用途,



10

(I)

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧基,所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基;

15

R_3 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷氧基;

R_1 与 R_2 可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环,所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基,所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

20

R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环,所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷氧基,所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

25

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

优选地,在通式(I)化合物中,

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C2-C4 烯基、取代或未取代的 C2-C4 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧基,所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基;

30

R_3 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基;

R_1 与 R_2 一起可以形成取代或未取代的 5-7 元杂环,所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基,所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子;

35

R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环，所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

5 通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

更优选地，在通式(I)化合物中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基，所述取代的取代基为卤素、羟基或氨基；

10 R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基；

R_1 与 R_2 可以一起形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环，所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

15 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环，所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

进一步优选地，在通式(I)化合物中，

20 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基，所述取代的取代基为卤素或羟基；

R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基；

25 R_1 与 R_2 可以一起形成 5 元或 6 元杂环，所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

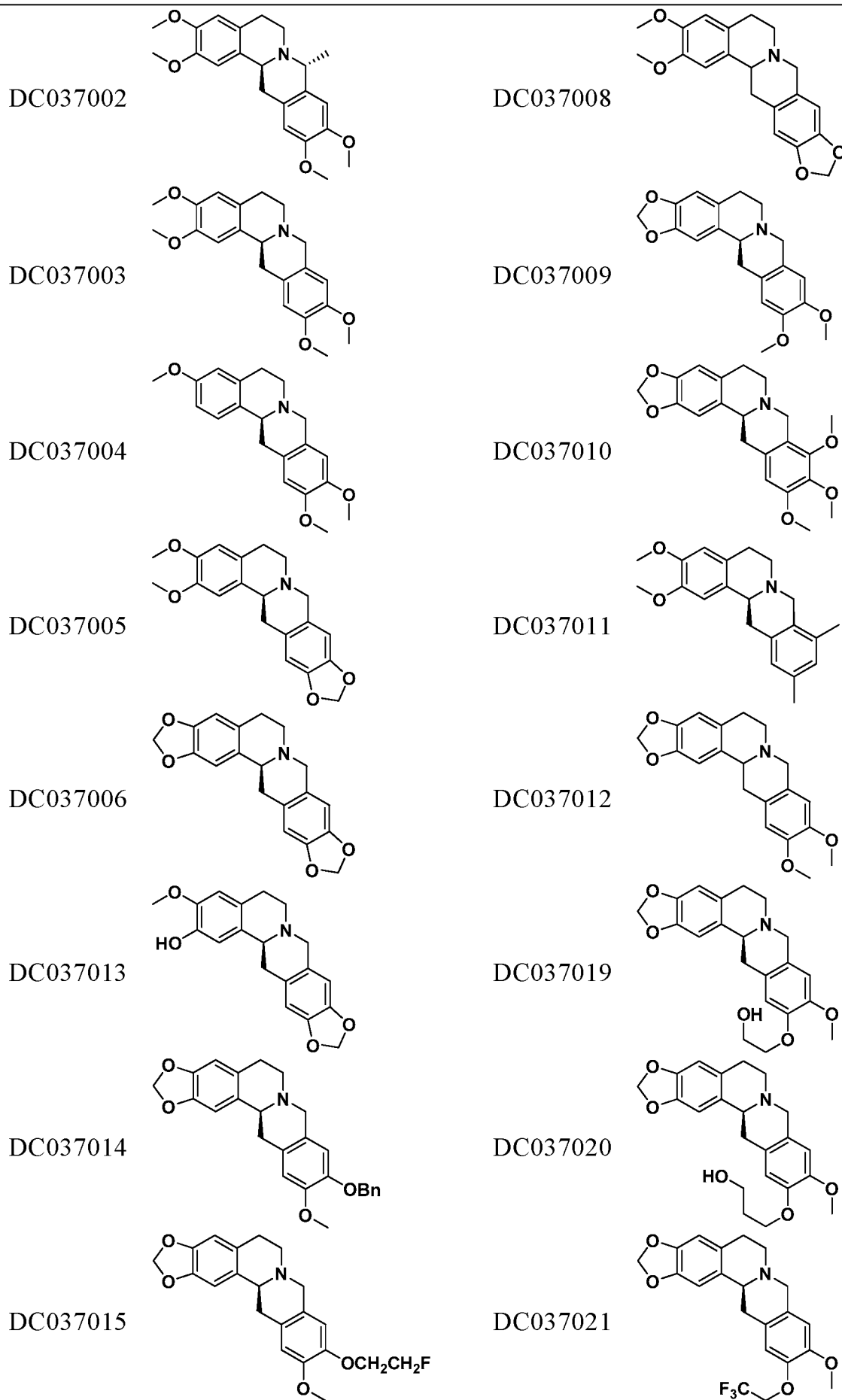
R_5 与 R_6 可以一起形成 5 元或 6 元杂环，所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

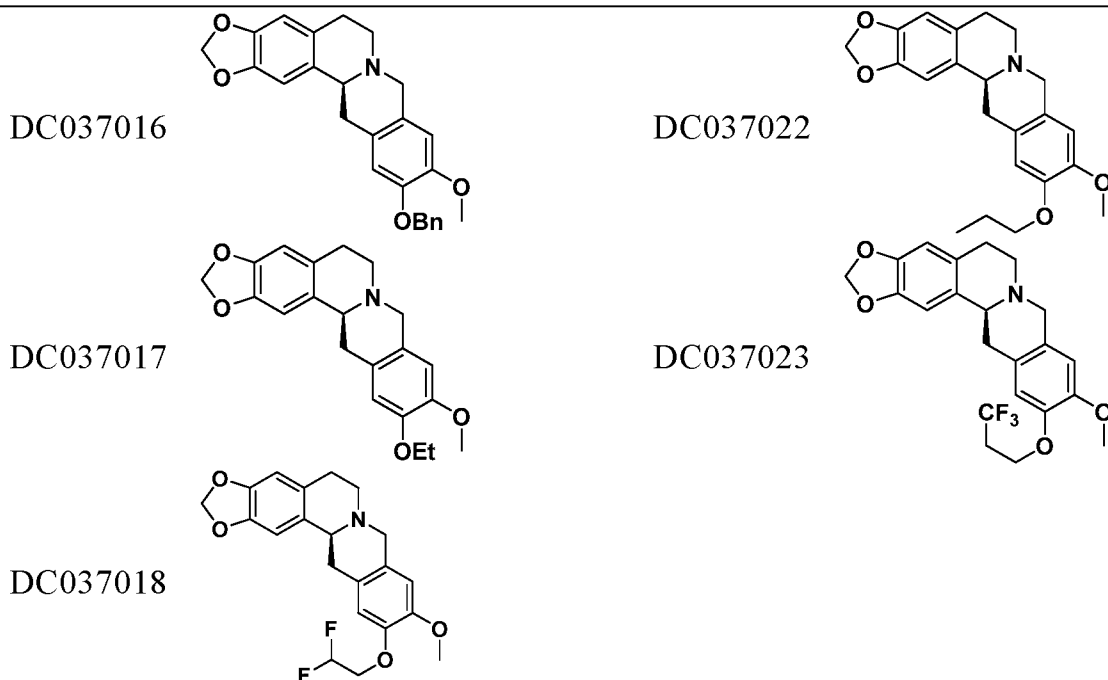
通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

所述卤素为氟、氯、溴或碘。

30 本发明中最优选的是，所述六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物，包括其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、前药，选自以下化合物：

编号	结构	编号	结构
DC037001		DC037007	





本发明中最优选的化合物为 S-(-)-2,3-亚甲二氧基-10,11-二甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-二苯并[a,g]喹啉(DC037009), 包括其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

5 含有六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物的药物组合物

本发明的另一个目的是提供一种药物组合物, 其包含治疗有效量的通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、前药和药学上可接受的载体。

10 本发明涉及以通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、前药以及它们的混合物为有效成分制备的治疗和/或预防良性前列腺增生的药物。

所述药物可通过注射、喷射、滴鼻、滴眼、渗透、吸收、物理或化学介导的方法导入机体如肌肉、皮内、皮下、静脉、粘膜组织; 或是被其它物质混合或包裹导入机体。

15 需要的时候, 在上述药物中还可以加入一种或多种药学上可接受的载体。所述载体包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

20 利用通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、前药作为活性成分, 单独或组合使用或与其它药物、辅料等配制成各种剂型, 包括不限于片剂、散剂、丸剂、注射剂、胶囊剂、膜剂、栓剂、膏剂、冲剂等多种形式。上述各种剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

25 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中凡未注明具体条件的实验方法之

处，通常按照常规条件(例如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件)，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。所述试剂和生物材料，如无特殊说明，均可从商业途径获得。

5

实施例 1：药物的细胞活性及选择性的研究

将稳定表达 α_{1A} -AR/G α_{16} 、 α_{1B} -AR/G α_{16} 、 α_{1D} -AR/G α_{16} 的 HEK293 细胞分别接种于 96 孔平板中，培养 24 小时后，去除培养基，每孔加入 40 μ L 含 2 μ M Fluo-4 AM 的 Hank 平衡盐溶液(HBSS: 包含 5.4 mM KCl, 0.3 mM Na₂HPO₄, 0.4 mM KH₂PO₄, 4.2 mM NaHCO₃, 1.3 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.6 mM MgSO₄, 137 mM NaCl, 5.6 mM D-glucose, 和 250 μ M 磺吡酮(sulfinpyrazone), pH 7.4)于培养箱中孵育 45 分钟。吸弃染料，加入 50 μ L 含待测化合物或者 1%DMSO(阴性对照)的 HBSS，室温孵育 10 分钟，然后用 Flex Station 3 微孔板检测仪读数。检测仪在指定时间点，可自动将 25 μ L 激动剂苯肾上腺素(Phenylephrine, 终浓度 30 nM)加入到反应体系中，同时用 485 nm 的光激发并于 525 nm 波段检测细胞内钙离子浓度变化引起的染料荧光强度的变化。

15

不同药物孵育后，细胞对 1-AR 激动剂 Phenylephrine 的反应率由以下公式计算：

$$\text{反应率}\% = (D-B)/(S-B)*100\%;$$

20

其中 D 为用待测药物孵育后，Phenylephrine 激起的钙流信号峰值；B 为 10 μ M 阳性对照药坦洛新孵育后，Phenylephrine 激起的钙流信号峰值；S 为阴性对照 1%DMSO 孵育后，Phenylephrine 激起的钙流信号峰值。

同一药物不同剂量的反应率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析，得到剂量反应曲线并测得 IC₅₀ 值。数据为三次独立实验结果，每次实验均为三复孔。

25

表 1：部分化合物细胞活性及选择性结果

No.	α_{1A} (IC ₅₀ nM)	α_{1B} (IC ₅₀ nM)	α_{1D} (IC ₅₀ nM)	α_{1B}/α_{1A}
DC037001	122.5	173.9	8711	1.4
DC037002	502.3	17178	2516	34.2
DC037003	91.32	249369	2480	2731
DC037004	93.87	189.4	422.5	2.0
DC037005	159.8	1653	2953	10.3
DC037007	968.7	12966	75.85	13.4
DC037008	552.3	68790	2118	125
DC037009	29.76	5207	260.3	175
DC037010	237.7	1198	2557	5.0
DC037011	531.6	34251	2645	64.4
DC037012	257.1	7519	241.8	29.2
DC037013	267.7	4305	263.2	16.1

DC037014	303.3	35948	1340	118.5
DC037016	34.84	4251	190.6	122
坦洛新	1.85	3.08	0.18	1.7

细胞实验表明, 尽管包括 DC037009 等这类化合物在 α_{1A} 受体上的活性稍弱于阳性药坦洛辛, 然而这类化合物在 α_{1A} 选择性明显优于坦洛辛, 预示这类化合物有深入的研究价值。

5 实施例 2: 药物的受体结合活性的研究

受体结合活性研究采用的是 Tag-lite 技术。Tag-lite 是 SNAP-Tag 与 HTRF 技术相结合, 用来进行活细胞表面受体分析的一种技术。SNAP 是小的融合标签蛋白, 可特异地与底物通过苄甲基不可逆共价结合, 其底物分别为苄甲基鸟嘌呤和苄甲基胞嘧啶。底物与各种染料形成衍生物, 通过共价反应, 染料就标记到 SANP。用 pSNAP 与编码 α_1 -AR 的基因构建质粒, 转染入细胞后, 表达 N 端融合了 SNAP 与 α_1 -AR。底物与 HTRF 荧光染料供体铽穴状化合物(Lumi4-Tb)形成衍生物, SANP- α_1 -AR 融合蛋白与其反应, Tb 被标记到 α_1 -AR 上。加入受体荧光染料标记的配体, 可以进行受体配体结合实验。

将稳定表达 SNAP- α_{1A} -AR、SNAP- α_{1B} -AR、SNAP- α_{1D} -AR 的 HEK293 细胞分别接种于 3 cm 平板中, 培养 24 小时后, 加入 Tag-lite SNAP Lumi4Tb 100 nM 培养箱中孵育 1 小时后消化细胞, 标记缓冲液洗涤 4 次后, 加入至 384 孔板中, 每孔 10 μ L。再加入 5 μ L 浓度逐渐升高的红色荧光素标记的已知配体和 5 μ L 待测化合物。室温孵育 1 小时后, 同时用 665 nm(受体)和 620 nm(供体)波段检测细胞受体配体变化引起的染料荧光强度的变化。

不同药物孵育后, 细胞对 1-AR 荧光素标记的已知配体的反应率由以下公式计算:

$$\text{反应率}\% = (D-B)/(S-B)*100\%$$

其中 D 为用待测药物孵育后, 荧光素标记的已知配体激起的信号峰值; B 为 10 μ M 阳性对照药坦洛新激起的信号峰值; S 为阴性对照 DMSO 孵育后, 激起的信号峰值。

同一药物不同剂量的反应率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析, 得到剂量反应曲线并测得 K_i 值。数据为三次独立实验结果, 每次实验均为三复孔。

表 2: 部分化合物受体结合活性结果

No.	α_{1A} (IC ₅₀ nM)	α_{1B} (IC ₅₀ nM)	α_{1B}/α_{1A}
DC037009	2.83	128.3	45.3
DC037016	16.56	560.2	33.8
DC037018	0.95	48.62	51.2
西洛多辛	0.07	0.61	8.7
坦洛辛	0.44	0.16	0.4

细胞实验表明, 尽管包括 DC037009 等这类化合物与 α_{1A} 受体结合活性稍弱

于阳性药坦洛辛和西洛多辛，然而这类化合物在 α_{1B} 选择性明显优于阳性药，预示这类化合物有深入的研究价值。

实施例 3：药物对动物离体组织活性的研究

5 离体尿道平滑肌实验：

取健康雄性 Wistar 大鼠，击头致昏，迅速剪开腹腔及耻骨联合，快速取出前列腺部尿道，立即放入盛有 4°C Kerbs-Henseleit 液(K-H 液)的培养皿中，小心分离周围组织，制成长约 3~5 mm 的肌条，下端固定于 20 mL 的恒温浴槽中，上端连接压力换能器。营养液为 K-H 液，并通 95% O₂ 和 5% CO₂ 混合气，浴温 37°C，
10 负荷 0.5 g，每 6~8 min 更换一次营养液。待基线稳定后，加入去甲肾上腺素，使其在浴管内的终浓度为 3×10^{-4} mol/L，待收缩曲线上升达最高点立即冲洗至恢复到基线水平，待基线稳定后，分别加入不同浓度的受试药物，孵育 3~5 min，加入 1×10^{-1} M 去甲肾上腺素 60 μ L，使其在浴管内的终浓度为 3×10^{-4} mol/L，记录收缩曲线。

15 离体血管平滑肌实验：

取健康雄性 Wistar 大鼠，击头致昏，迅速剪开腹腔，取胸主动脉，分离附着组织，剪成 2~3 mm 血管环，按尿道平滑肌实验同样方法进行。负荷 1 g，待基线稳定后，加入去甲肾上腺素，使其在浴管内的终浓度为 10^{-7} mol/L，待收缩曲线上升达最高点立即冲洗至恢复到基线水平，待基线稳定后，再分别加入不同浓度的受试药物，孵育 3~5 min，加入 1×10^{-4} M 去甲肾上腺素 20 μ L，使其在浴管内的终浓度为 10^{-7} mol/L，记录收缩曲线。

表 3：化合物对大鼠离体组织实验结果

No.	尿道收缩(IC ₅₀ nM)	主动脉收缩 (IC ₅₀ nM)	尿道抑制率 (%)	主动脉/尿 道
DC037009	1.66	1417	80	873
DC037016	5.12	10000	38	1953
DC037018	146.8	2213	61	61
坦洛新	0.47	0.25	82	0.53
西洛多辛	0.82	62.96	88	76.8

化合物 DC037009 对去甲肾上腺素诱导尿道平滑肌收缩有明显的拮抗作用，
25 IC₅₀ = 1.66 nM，并显著强于对去甲肾上腺素诱导的血管平滑肌收缩的抑制作用，受体选择比达到 873，并且尿道抑制率与阳性药相当。DC037009 选择性优于阳性药坦洛新和西洛多辛，是坦洛新的 1617 倍，是西洛多辛的 11 倍，对于减少现有药物存在的副作用十分重要。

实施例 4：药理学研究

30 雄性 SD 大鼠，体重 250-450 g，乌拉坦(1.2 g/kg)腹腔注射麻醉。沿腹白线作一至耻骨联合处切口，使膀胱、前列腺、尿道暴露。再用一导管由膀胱穹隆部插入尿道前列腺处，并用缝合线固定于膀胱颈部(膀胱尿道联合处)。闭合耻骨下远

端尿道。导管的另一端连接压力感受器，以测量尿道内压力(IUP)。分离十二指肠，距胃幽门部约 2cm 切开、插管行荷包缝合，供给受试样品。另外行颈正中切口，分离颈总动脉，插管连接动脉压力换能器测定动脉血压，在整个操作过程中注意勿伤及神经和血管。在手术结束后，注射少量(0.1~0.2 mL)生理盐水使尿道内压力

5 大约平衡在 10 cm 水柱。然后于给药前、给药后 5 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h(如作用稳定或减弱结束实验)静脉推注浓度为 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的盐酸苯肾上腺素(PHE)1 mL/kg 诱导尿道内压升高，观察并记录给药前后不同时间点苯肾上腺素引起的大鼠尿道内压和外周动脉基础血压的变化。

10 实验结果表明西洛多辛、DC037009 能剂量依赖性地抑制苯肾上腺素诱导的尿道内压(IUP)和外周动脉压(MBP)的升高。其抑制苯肾上腺素诱导尿道内压增加作用为：DC037009>西洛多辛；抑制苯肾上腺素诱导血压升高作用依次为：西洛多辛>DC037009；对尿道的选择性分别为：DC037009>西洛多辛。此外，DC037009 起效剂量明显低于阳性药 Silodosin(见图 1 和图 2)。

15 实施例 5：药效学实验

BPH 大鼠模型的建立：6 周龄 SD 雄性大鼠 49 只（体重 200g 左右），其中 37 只做为 BPH 模型组。每天腹部皮下注射丙酸睾酮，另外 12 只做为 Sham 组注射橄榄油，持续 4 周。4 周后，49 只大鼠按 30mL/kg 水的剂量灌胃，观察并记录每只大鼠的排尿情况（记录每次排尿量和 2 小时内排尿次数）。

20 根据以上验证结果，首先剔除排尿情况不正常的大鼠，然后将状态正常 BPH 模型组大鼠分为 2 组，每组 12 只，Sham 组挑出 12 只作为对照组。分组的原则是力求 2 组 BPH 模型组分别与 Sham 组在体重、2 小时内的排尿次数、单次排尿量以及排尿总量上相比呈显著性差异，并且 BPH 模型组 2 组之间没有显著差异。实验结果表明，两组 BPH 模型大鼠均与 Sham 组体重及两小时内排尿次数、单次排

25 尿量有显著差异，而排尿次数与总排尿量没有差异（图 3）。

药效验证实验：本实验共分 7 组：Sham 组、Silodosin 组(BPH-1,3 组剂量)和 DC037009 组(BPH-2,3 组剂量)。CMCNa 溶解的各剂量化合物以 5mL/kg 大鼠灌胃，20min 后各组大鼠以 30mL/kg 水负荷灌胃。同一种化合物不同剂量研究时间间隔大于 24 小时。

30 Silodosin 和 DC037009 组大鼠的排尿次数、单次排尿量均呈现剂量依赖关系，DC037009 与阳性药 Silodosin 药效相当，起效剂量为 1mg/kg。药效学实验证明化合物 DC037009 可以在总排尿量一定的情况下，显著增加单次排尿量，减少排尿次数（图 4）。

35 实施例 6：药代动力学研究

大鼠灌胃给药：健康 SD 大鼠 3 只，雄性，体重 200-220 g，给药前 12 小时禁食，自由饮水，化合物 DC037009 以 10% DMSO/10%吐温 80/80%生理盐水配制以 20 mg/kg 的剂量经大鼠尾静脉注射给予化合物，给药体积为 10 mL/kg。

大鼠静脉给药：健康 SD 大鼠 3 只，雄性，体重 200-220 g，给药前 12 小时

禁食，自由饮水，化合物 **DC037009** 以 10% DMSO/10%吐温 80/80%生理盐水配制以 10 mg/kg 的剂量经大鼠尾静脉注射给予化合物，给药体积为 5 mL/kg。

灌胃给药：给药后 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 和 24 h；

静脉给药：给药后 5 min, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 和 24 h；

5 在以上设定时间点经大鼠眼球后静脉丛取静脉血 0.3 mL，置肝素化试管中，11000 rpm 离心 5 min，分离血浆，于 -20 °C 冰箱中冷冻。

大鼠灌胃给予 20 mg/kg **DC037009** 后，大鼠体内血浆浓度达峰时间 T_{max} 为 0.67 ± 0.29 h，达峰浓度 C_{max} 为 453 ± 147 ng/mL，血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-t} 为 2867 ± 798 ng·h/mL，消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 3.26 ± 0.82 h。

10 静脉注射给予 10 mg/kg **DC037009** 后， AUC_{0-t} 为 4196 ± 141 ng·h/mL， $t_{1/2}$ 为 5.44 ± 0.85 h，血浆清除率 CL 为 2.38 ± 0.08 L/h/kg，稳态分布容积 V_{ss} 为 3.49 ± 0.24 L/kg(见图 5)。

表 4：大鼠灌胃给予 20 mg/kg **DC037009** 后的药动学参数

动物号	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
1	0.50	494	2260	2265	4.00	2.89	
2	1.00	575	3771	3779	4.67	2.70	
3	0.50	289	2570	2629	6.45	4.20	
平均值	0.67	453	2867	2891	5.04	3.26	34.2
标准差	0.29	147	798	790	1.27	0.82	
CV (%)	43.3	32.6	27.8	27.3	25.1	25.1	

15 在生物利用度和半衰期方面，化合物 **DC037009** 在大鼠体内的半衰期和生物利用度分别为 3.26 h 和 34.2%，其中 AUC_{0-t} 为 2260 ng·h/mL，初步的药物动力学实验结果表明该类化合物药代性质较好。

实施例 7：**DC037009** 体外代谢种属比较研究

20 每个孵化体系总体积为 200 μ L，介质为 100 mM 磷酸缓冲液(PBS, pH7.4)，包括终浓度为 3 μ M 的 **DC037009** 和 2 mM 的 NADPH，采用 37°C 水浴进行孵化。预孵化 3 min 后，向缓冲液-底物-辅助因子混合物中分别加入各种属肝微粒体蛋白起始反应，各种属肝微粒体蛋白浓度均为 1.0 mg/mL，反应 60 min 后加入同体积冰冷乙腈终止反应。空白对照总体积为 200 μ L，介质为 100 mM 磷酸缓冲液(PBS, pH 7.4)，包括终浓度为 3 μ M 的 **DC037009** 和热失活微粒体蛋白。所有孵化样本均为双样本。

25 双样本孵化样品各取 150 μ L 混合，加入 300 μ L 乙腈，涡流混合 1 min，离心 5 min(11000 rpm)，全取上清液置于 10 mL 试管中，40°C 氮气流下吹干，残留物以 100 μ L 甲醇/水(1: 9, v/v)溶解，取 10 μ L 进行 UPLC/Q-TOF MS 分析。

表 5: DC037009 在人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属肝微粒体中代谢物信息

编号	代谢途径	质荷比	分子式	保留时间 (min)	质谱峰面积				
					人	猴	犬	大鼠	小鼠
M0	原形药物	340.155	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	9.1	416.8	1.6	171.3	115.4	6.3
M1	双O-去甲基并脱氢	310.108	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	8.3	—	30.8	—	13.3	24.0
M2	双O-去甲基	312.124	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	6.4	—	57.0	7.2	10.1	46.3
M3	单O-去甲基并二氧环戊烷开环	314.139	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	4.9	—	57.0	11.1	19.5	32.2
M4	单O-去甲基并连续脱氢	322.108	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	10.1	—	—	—	12.0	12.0
M5	单O-去甲基并脱氢	324.124	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	9.2	26.5	23.7	45.3	43.3	30.6
M6-1	单O-去甲基	326.139	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	7.3	10.8	9.6	65.8	30.1	32.0
M6-2	单O-去甲基	326.139	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	8.1	18.0	3.2	11.4	73.5	21.0
M7	二氧环戊烷开环	328.155	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	6.3	89.2	15.2	164.6	23.2	24.8

DC037009 在猴和小鼠肝微粒体中代谢不稳定, 只检测到少量原形药物, 在犬和大鼠肝微粒体中代谢稳定性次之, 在人肝微粒体中代谢稳定性相对较高, 孵化 60 min 后, 约 26%原形药物被代谢。在人肝微粒体中检测到 4 种代谢产物, 猴肝微粒体中检测到 7 种代谢产物, 犬肝微粒体中检测到 6 种代谢产物, 大鼠肝微粒体中检测到 8 种代谢产物, 小鼠肝微粒体中检测到 8 种代谢产物, 且代谢产物的生成均是 NADPH 依赖。人肝微粒体中 DC037009 主要代谢途径为 O-去甲基、二氧环戊烷开环和脱氢, 从代谢产物生成相对比例看, 人和犬肝微粒体具有较好的相似性。

体外代谢种属差异结果表明, 化合物 DC037009 尽管在猴及小鼠肝微粒细胞代谢不稳定, 但是在人的肝微粒细胞中代谢产物的种类也明显减少, 稳定性也大幅度提高, 孵化 60 min 后仅有 26%的原形药被代谢。进一步说明了 DC037009 具有良好的药物代谢性质, 具备成药的潜力。

实施例 8: 安全性评价

表 6: 化合物 DC037009 对 hERG 抑制作用

化合物	最大抑制率 (%)	IC ₅₀ (μM)
DC037009	84.7	8.1
Dofetilide (对照组)	97.7	0.089

DC037009 对 α_{1A} 受体的拮抗活性是其对 hERG 抑制活性的 272 倍, 表明该化合物对心脏的抑制作用可能较弱, 产生心脏副作用的可能性较小。

DC037009 对电刺激正常大鼠腹下神经引起精囊腺收缩的作用

实验结果显示, DC037009 对电刺激诱导的大鼠精囊腺收缩幅度和收缩曲线下面积均无明显抑制作用(P>0.05), 说明受试样品不会通过作用于大鼠的精囊腺而影响其射精功能。进一步证明该化合物的副作用可能较小。

SD 大鼠经口灌胃 DC037009 急性毒性实验

SD 大鼠单次经口灌胃给予 500 和 1000 mg/kg 化合物 DC037009 组所有大鼠未见死亡，解剖肉眼观察均未见到明显药物相关性改变，最大耐受剂量(MTD)为 1000 mg/kg。

SD 大鼠经口给予 DC037009 十四天重复给药毒性试验

5 SD 大鼠经口服给药，0、100 和 200 mg/kg 组连续 14 天给药，均未见动物死亡。

10 与赋形剂对照组相比，给予 100 和 200 mg/kg 的动物，其血液和凝血指标以及血清生化指标检查结果显示，血液和凝血指标变化以及血清生化指标变化不具有剂量依赖关系，同时在实验室正常值范围内，因此不具有毒理学意义。所有动物大体解剖均未见与给药有关的病理改变。

极性毒性和亚急性毒性实验结果表明，化合物 DC037009 在大鼠体内毒性较小，安全可靠；同时表明化合物 DC037009 的治疗窗口很大，说明化合物具有巨大的应用价值。

15 实施例 9：化合物 DC037009 的药学研究

化合物溶解度测定：

表 7：不同 pH 溶液中的溶解度及溶液的 pH 变化

测试样品	溶解度(1) ($\mu\text{g/mL}$)	溶解度(2) ($\mu\text{g/mL}$)	溶解能力	pH 值(1)	pH 值(2)
pH = 1	> 1000	> 1000	微溶	1.09	1.03
pH = 2	> 1000	> 1000	微溶	2.02	2.07
pH = 4	400.51	402.68	微溶	5.02	5.10
pH = 6	46.01	50.16	难溶	6.11	6.14
pH = 8	< 10	< 10	难溶	8.06	8.07

酸性溶液中溶解度大于碱性溶液中的溶解度，加入化合物 DC037009 溶液的 pH 增大。

20 化合物稳定性考察及 pKa 测定：

化合物 DC037009 在 80°C 加热 24 小时，化合物纯度只有 0.5% 的变化；化合物在不同溶剂下的 pKa 分别是， $\text{pKa}(\text{H}_2\text{O})=7.28$ ， $\text{pKa}(\text{CH}_3\text{OH})=6.81$ 。

上述药学数据表明，化合物 DC037009 具备成为药物的基本性质，有其应用潜力。

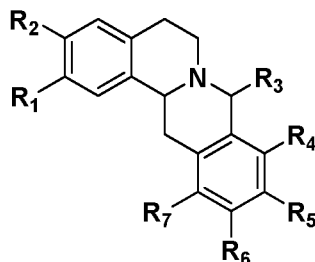
25

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

30

权 利 要 求

1、如下通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物，其药学上可接受的盐、
溶剂合物、立体异构体、互变异构体在制备治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的
5 药物中的用途，



(I)

其中，R₁、R₂、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未
取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、
10 取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧
基，所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基；

R₃ 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取代或卤素取代的
C1-C6 烷氧基；

R₁ 与 R₂ 一起可以形成取代或未取代的 5-7 元杂环，所述取代的取代基为卤素、
15 或者未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中
的杂原子；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7
20 元杂环，所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C6 烷基、或者未取
代或卤素取代的 C1-C6 烷氧基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原
子；

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

2、如权利要求 1 所述的用途，其中，

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的
C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C2-C4 烯基、取代
25 或未取代的 C2-C4 炔基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的苄基氧
基，所述取代的取代基为卤素、羟基、氨基或磺酰基；

R₃ 为氢、卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的
C1-C4 烷氧基；

R₁ 与 R₂ 可以一起形成取代或未取代的 5-7 元杂环，所述取代的取代基为卤素、
30 或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中
的杂原子；

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5-7
35 元杂环，所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取
代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原
子；

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

3、如权利要求 1 所述的用途，其中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基，所述取代的取代基为卤素、羟基或氨基；

R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基；

R_1 与 R_2 一起可以形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环，所述取代的取代基为卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

10 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中任意两个相邻的取代基可以一起形成取代或未取代的 5 元或 6 元杂环，所述取代的取代基为卤素、未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷氧基，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

15 4、如权利要求 1 所述的用途，其中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、羟基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的苄基氧基，所述取代的取代基为卤素或羟基；

R_3 为氢、卤素、或者未取代或卤素取代的 C1-C4 烷基；

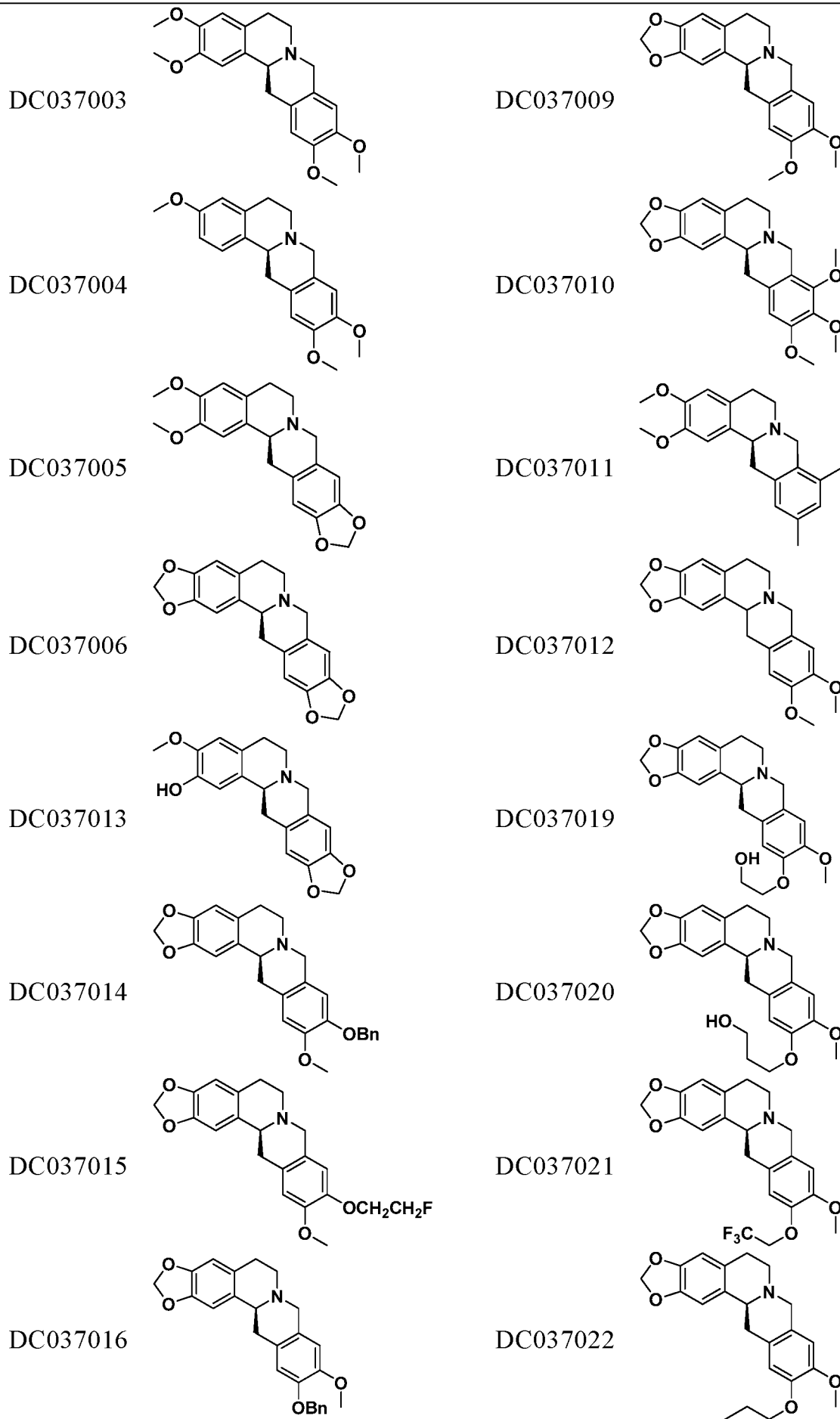
20 R_1 与 R_2 一起可以形成 5 元或 6 元杂环，所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

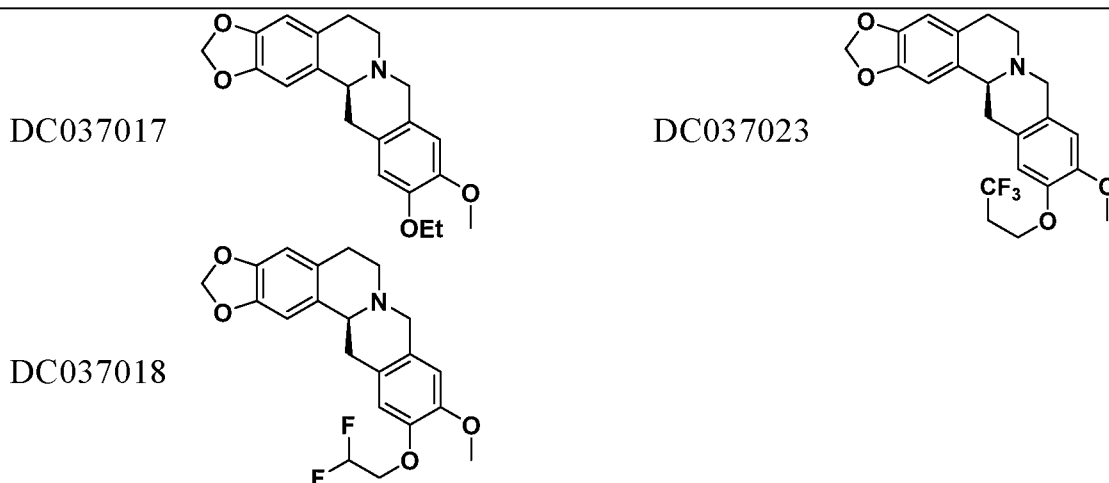
R_5 与 R_6 一起可以形成 5 元或 6 元杂环，所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

通式(I)化合物中的手性碳原子的构型为 R 型或 S 型。

25 5、如权利要求 1 所述的用途，其中，所述通式(I)所示的六氢二苯并[a,g]喹啉类化合物选自下列化合物：

编号	结构	编号	结构
DC037001		DC037007	
DC037002		DC037008	





其中，未标示手性的手性碳原子可以为 R 构型和/或 S 构型。

6、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的药物用于选择性地与 α_{1A} 肾上腺素受体结合。

7、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的药物用于选择性抑制泌尿系统平滑肌收缩。

8、一种体外非治疗性地抑制 α_{1A} 肾上腺素受体的方法，其特征在于，对所述的抑制对象施用抑制有效量的式 I 所示的六氢二苯并[a, g]喹嗪类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体；或在含有抑制有效量的式 I 所示的六氢二苯并[a, g]喹嗪类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体的培养体系中培养所述的抑制对象。

9、一种制备用于治疗 and/或预防良性前列腺增生疾病的药物的方法，其特征在于，所述方法包括：将治疗有效量的所述式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体与药学上可接受的载体混合，从而形成药物组合物。

10、一种如权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，用于制备与 α_{1A} 肾上腺素受体选择性结合的抑制剂。

11、一种如权利要求 1 所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，所述化合物作为抑制剂用于治疗前列腺；和/或所述化合物用于拮抗去甲肾上腺素诱导的尿道平滑肌和/或前列腺平滑肌的收缩。

12、一种 α_{1A} 肾上腺素受体选择性抑制剂，其特征在于，所述的抑制剂含有抑制有效量的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

13、一种治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的方法，其特征在于，所述方法包括：对需要治疗的对象施用治疗有效量的所述式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

14、一种用于治疗或抑制良性前列腺增生疾病的药物组合物，所述的药物组合物含有(a)药学上可接受的载体和(b)式 I 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体。

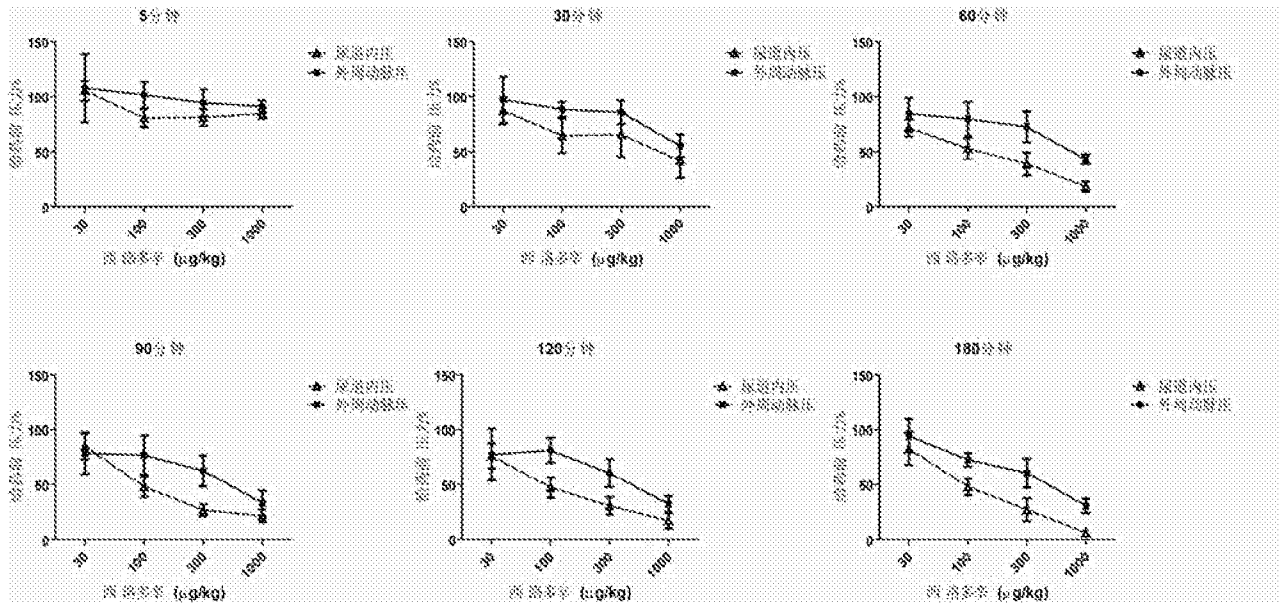


图 1

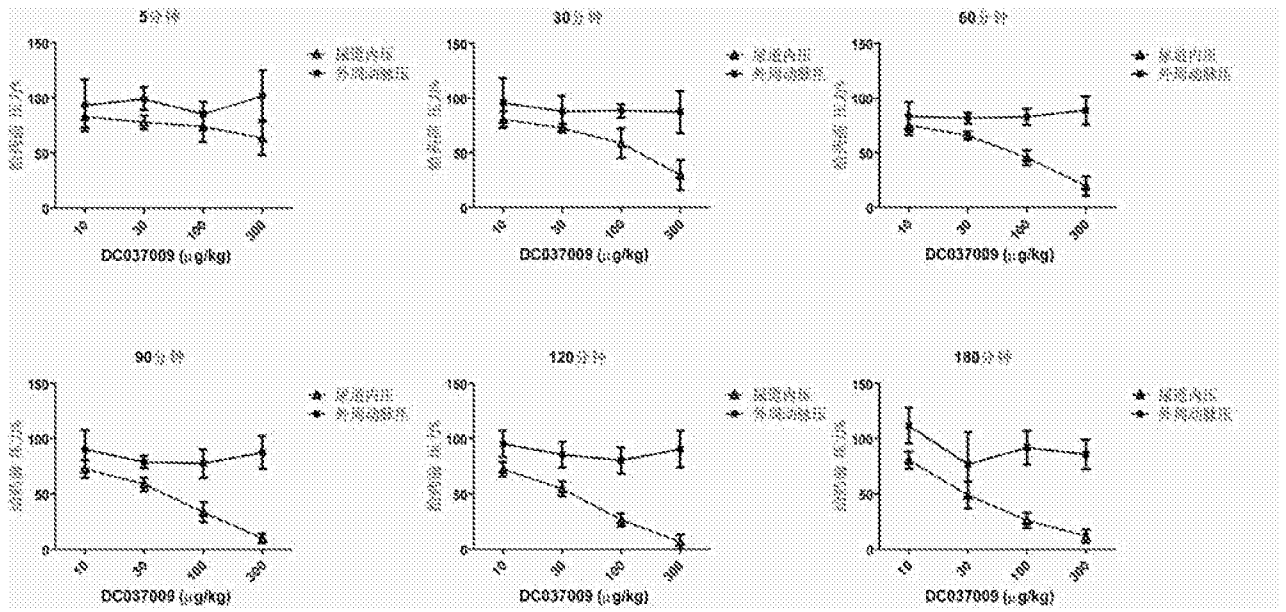


图 2

BPH模型大鼠的检验及分组

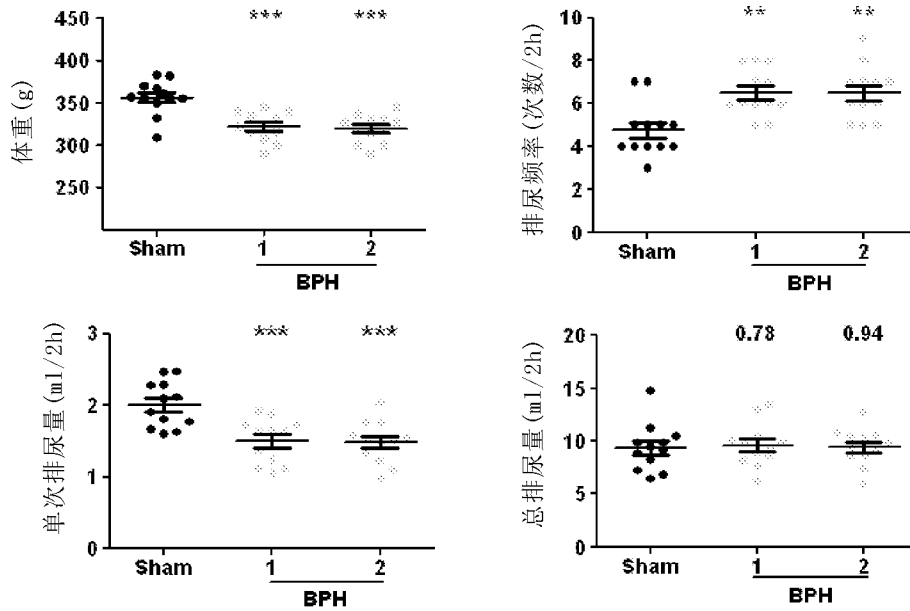


图 3

化合物药效验证

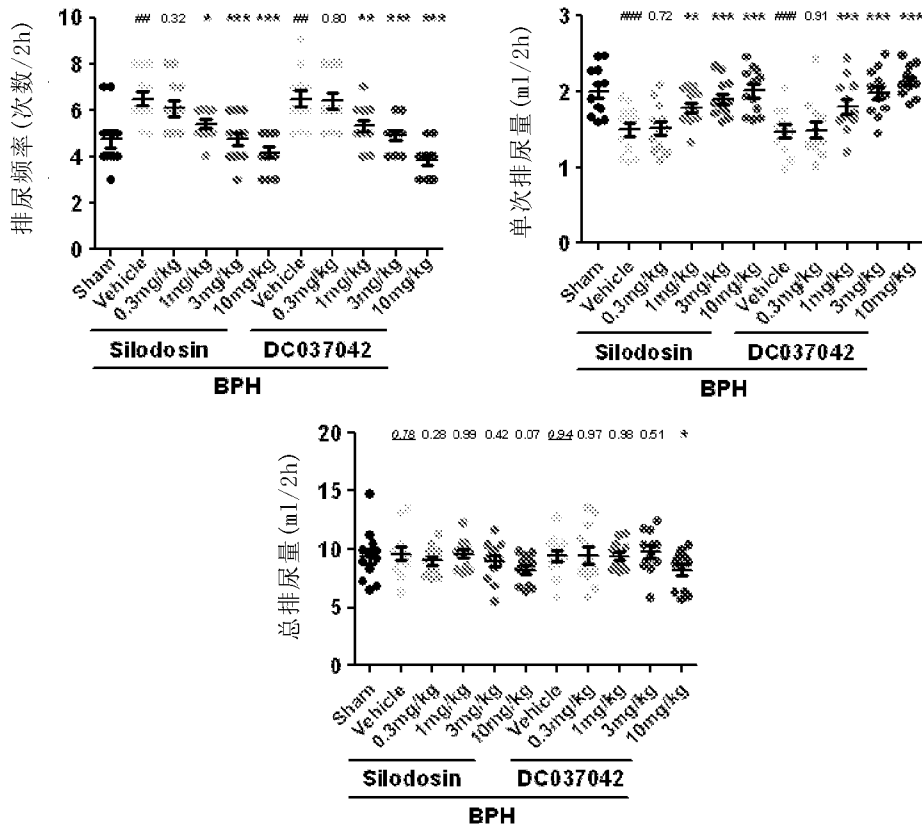


图 4

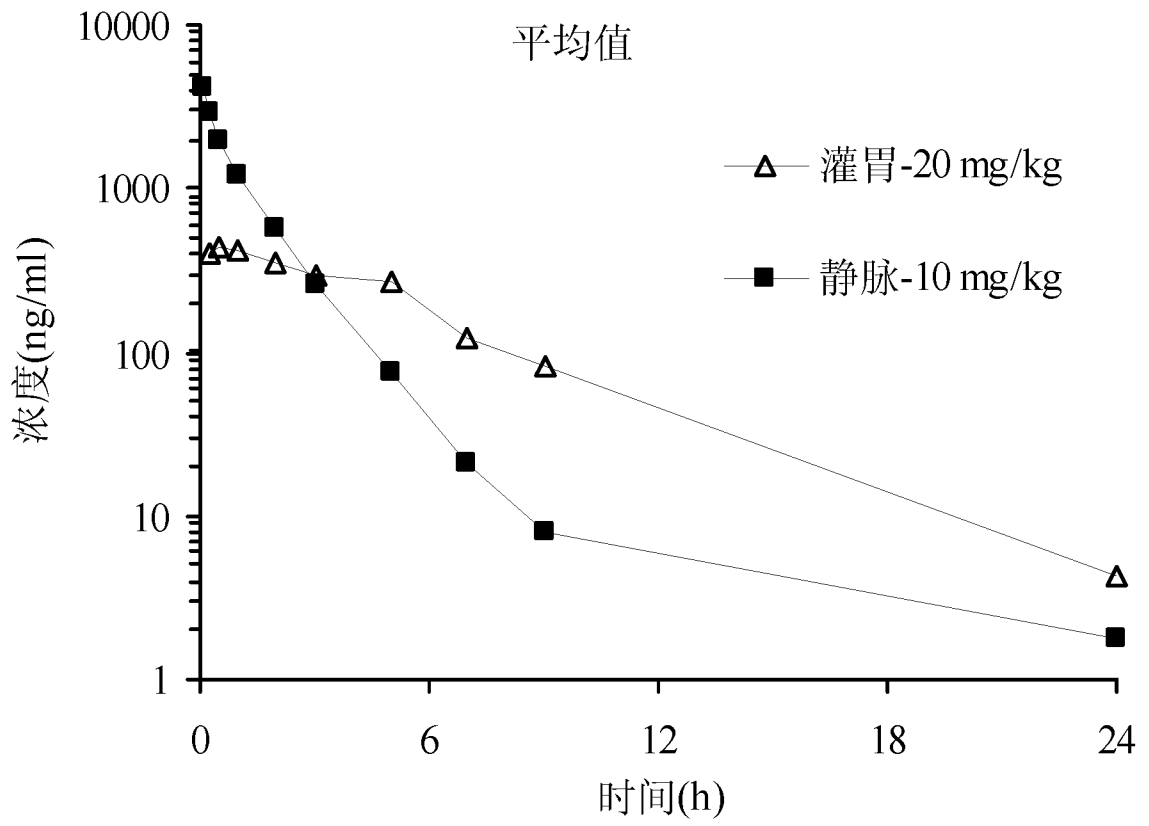


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/076743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/435 (2006.01) i; A61P 13/08 (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)

Data bases: WPI, EPODOC, CNPAT, CNTXT, CNKI, Wanfang Data, Chinese Pharmaceutical Patent Database, EMBASE, STN

Search terms: quinolizidine, quinolizine, benzoquinolizine, prostate, benign prostatic hyperplasia, BPH, hyperplastic prostate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUH, J.H. et al, "Investigation of the Effects of Some Alkaloidal A1-adrenoceptor Antagonists on Human Hyperplastic Prostate" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 374, no. 3, pages 503-510, 31 December 1999 (31.12.1999), ISSN: 0014-2999, see abstract, page 503, left column, paragraph 1 to page 504, left column, paragraph 1	1-14
A	CN 102526305 A (SHI, Zhihui et al.), 04 July 2012 (04.07.2012), see the whole document	1-14

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>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">22 July 2014 (22.07.2014)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">30 July 2014 (30.07.2014)</p>
<p>Name and mailing address of the ISA/CN:</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">WANG, Huiyan</p> <p>Telephone No.: (86-10) 62411126</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/076743

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim No.:13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 13 relates to a method for treating and/or preventing benign prostatic hyperplasia, which is a subject matter for which a search is not required under PCT Rule 39.1(iv).

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/076743

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102526305	04.07.2012	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/076743

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/435(2006.01)i; A61P 13/08(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>A61K, A61P</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>数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNTXT, CNKI, 万方数据, 中国药物专利数据库, EMBASE, STN. 检索词: 喹嗪, quinolizidine, quinolizine, 苯并喹嗪, benzoquinolizine, 前列腺, prostate, 良性前列腺增生, benign prostatic hyperplasia, BPH, hyperplastic prostate,</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>X</td> <td>Guh, Jih-Hwa, et al, . "Investigation of the effects of some alkaloidal al-adrenoceptor antagonists on human hyperplastic prostate" European Journal of Pharmacology, 第374 (3) 卷, 第503-510页期, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), ISSN: ISSN: 0014-2999, 参见摘要, 第503页左栏第1段-504页左栏第1段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102526305A (史志辉等) 2012年 7月 04日 (2012 - 07 - 04) 参见全文</td> <td>1-14</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	X	Guh, Jih-Hwa, et al, . "Investigation of the effects of some alkaloidal al-adrenoceptor antagonists on human hyperplastic prostate" European Journal of Pharmacology, 第374 (3) 卷, 第503-510页期, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), ISSN: ISSN: 0014-2999, 参见摘要, 第503页左栏第1段-504页左栏第1段	1-14	A	CN 102526305A (史志辉等) 2012年 7月 04日 (2012 - 07 - 04) 参见全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	Guh, Jih-Hwa, et al, . "Investigation of the effects of some alkaloidal al-adrenoceptor antagonists on human hyperplastic prostate" European Journal of Pharmacology, 第374 (3) 卷, 第503-510页期, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), ISSN: ISSN: 0014-2999, 参见摘要, 第503页左栏第1段-504页左栏第1段	1-14									
A	CN 102526305A (史志辉等) 2012年 7月 04日 (2012 - 07 - 04) 参见全文	1-14									
<p><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。</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>2014年 7月 22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2014年 7月 30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) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王慧研</p> <p>电话号码 (86-10)62411126</p>									

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 13
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求13涉及一种治疗和/或预防良性前列腺增生疾病的方法，属于PCT细则第39条第(iv)项规定的无需检索的主题。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/076743

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 102526305	2012年 7月 04日	无	