

(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
2008年7月10日 (10.07.2008)

PCT

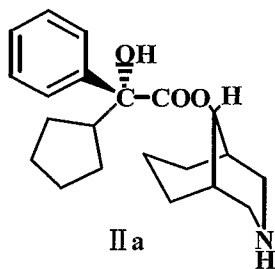
(10) 国际公布号
WO 2008/080290 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 221/22 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2007/003158
- (22) 国际申请日: 2007年11月7日 (07.11.2007)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200610171579.3
2006年12月30日 (30.12.2006) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A.)
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 仲伯华 (ZHONG, Bohua) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。郑建全 (ZHENG, Jianquan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。王丽韞 (WANG, Liyun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。刘河 (LIU, He) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。陈兰福 (CHEN, Lanfu) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。刘克良 (LIU, Kelian) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。
- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

[见续页]

(54) Title: SELECTIVE M4 RECEPTOR ANTAGONIST AND ITS MEDICAL USE

(54) 发明名称: 选择性M4受体拮抗剂及其医药用途



(57) Abstract: Levo-nor-phencynonate and its nontoxic pharmaceutically acceptable salt as selective M4 receptor antagonists, the composition comprising these compounds as active components, and their uses in manufacture of medicaments for treating motor functional disorders caused by Parkinson's syndrome, such as thrill, rigidity etc. The structure of the compound is represented by formula IIa.

(57) 摘要:

本发明提供了一种选择性 M4 受体拮抗剂左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐、含有这些化合物作为活性成分的药物组合物, 以及其在制备帕金森氏综合征 (PD) 所引起的震颤、僵直等运动功能失调治疗药物方面的应用。化合物的结构如式 II a 所示:

WO 2008/080290 A1



(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, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

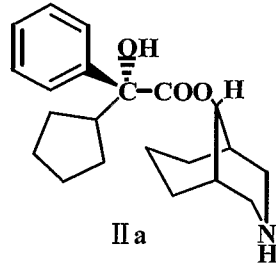
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

摘 要

5 本发明提供了一种选择性 M4 受体拮抗剂左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐、含有这些化合物作为活性成分的药物组合物，以及其在制备帕金森氏综合征 (PD) 所引起的震颤、僵直等运动功能失调治疗药物方面的应用。化合物的结构如式 II a 所示：



选择性 M4 受体拮抗剂及其医药用途

技术领域

5 本发明提供一种新的选择性 M4 受体拮抗剂—左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐，含有所述化合物作为活性成分的药物组合物，及其在用于制备帕金森氏综合征（PD）所引起的震颤、僵直等运动功能失调的治疗药物方面的应用。

背景技术

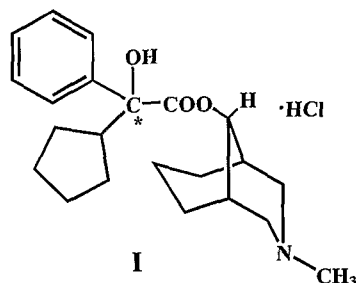
10 M 胆碱受体是十分重要的药物治疗靶标，由 M1/M3 受体所调节的平滑肌的功能紊乱所产生的包括慢性阻塞性肺病、尿失禁等，成为世界范围内的高发病；M2 受体拮抗剂能够促进大脑中乙酰胆碱的释放，用于治疗阿尔茨海默氏病。

15 M4 受体可抑制腺苷酸环化酶系统，它主要存在于纹状体中，在帕金森氏综合征（PD）的发病和发展过程中起重要作用，M4 受体拮抗剂可有效治疗 PD 所引起的震颤、僵直等运动功能失调。目前尚未发现选择性 M4 受体拮抗剂。

20 发现 M4 选择性受体拮抗剂，对于开发新的、副作用小的 PD 所引起的震颤、僵直等运动功能失调的治疗药物以及进一步研究阐明 M4 受体的生理功能均具有重要意义。

25 盐酸苯环壬酯（phencynonate hydrochloride, 2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9 α -[3-甲基-3-氮杂双环（3.3.1）壬]酯盐酸盐，结构式（I）是一种选择性抗胆碱药物，临床用于防治晕车、晕船等各种运动病。中国专利 CN1089838A 和美国专利（US6028198）公开了盐酸苯环壬酯作为抗运动病（晕车、船、机等）药物的用途；中国专利 CN97125424.9、英国专利（GB2297255）和西班牙专利 ES549796A 公开了盐酸苯环壬酯的制备方法。中国专利（公开号为

CN01104881.6) 申请了盐酸苯环壬酯治疗帕金森氏病/综合征的用途; 中国专利(公开号为 CN01104881.6) 申请了盐酸苯环壬酯治疗或缓解美尼尔氏病及位置性眩晕等眩晕症急性发作的药物用途。



5

由结构 I 可以看出, 盐酸苯环壬酯的分子结构中含有一个手性碳原子, 具有一对光学异构体, 目前临床应用的是消旋体形式。

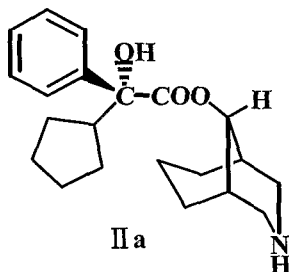
手性分子的一对光学异构体在不存在外部手性影响时, 具有完全相同的物理或化学性质, 如熔点、溶解度、色谱保留时间、红外光谱和核磁共振谱等。但是, 不同的光学异构体表现出相反的光学活性, 它们能够使平面偏振光按顺时针方向(右旋)或逆时针方向旋转(左旋)。

可以用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示光学异构体手性中心的绝对构型。也可以用前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 来表示分子的旋光性质, 如 d-酒石酸或 (+)-酒石酸表明该异构体是右旋的; 而 l-酒石酸或 (-)-酒石酸表明该异构体是左旋的。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种选择性 M4 受体拮抗剂 - 左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐; 本发明的另一目的是提供左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐作为选择性 M4 受体拮抗剂在治疗帕金森氏综合征 (PD) 所引起的僵直、震颤等运动功能失调的应用。

本发明意外发现，左旋去甲基苯环壬酯（结构 II a）对 M4 受体表现出选择性拮抗作用，在以 [³H]NMS 为配基进行竞争性结合实验中，其对 M4 ($IC_{50} = 4.4 \times 10^{-3} \text{ nM}$) 受体的竞争拮抗作用分别是对 M1 受体 ($IC_{50} = 0.64 \text{ nM}$) 的 145 倍、M2 受体的 125 倍、M3 受体 ($IC_{50} = 4 \times 10^{-2} \text{ nM}$) 的 9 倍、M5 受体 ($IC_{50} = 3 \times 10^{-2} \text{ nM}$) 的 7 倍，因此是一种选择性 M4 受体拮抗剂。



本发明中的术语“可药用盐”可以是药用无机或有机盐。本发明式 II a 中具有碱性基团的化合物可以与无机酸形成药用盐，例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐；也可与有机酸形成药用盐，例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。

本发明化合物或其可药用盐可以形成溶剂化物，例如水合物、醇合物等。上述化合物还可以是前药或可在体内代谢后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前药衍生物是本领域技术人员公知技术。

如上所述，本发明式 II a 化合物可以用于治疗 PD 引起的震颤、僵直等运动功能失调。

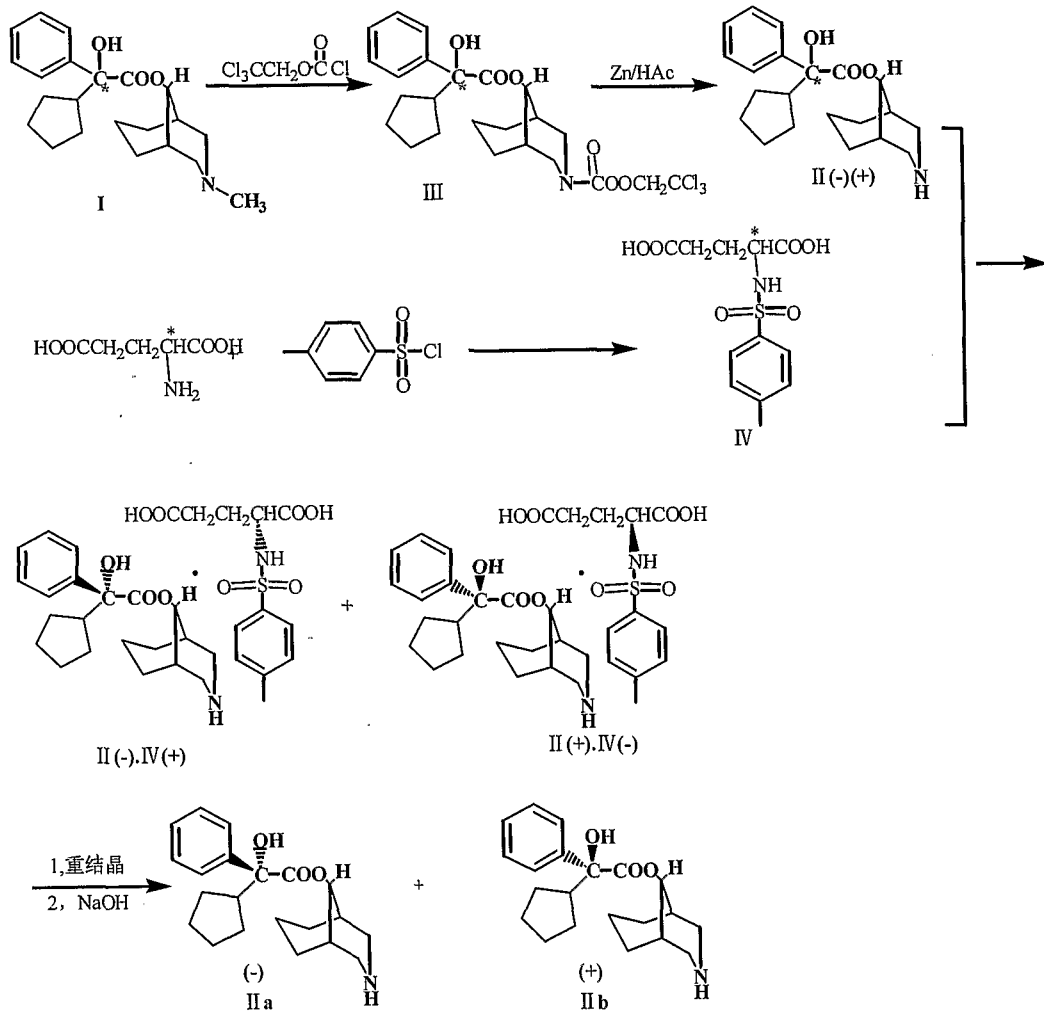
本发明化合物或其可药用盐可以单独或以药物组合物的形式给药。本发明药物组合物可根据给药途径配成各种适宜的剂型。使用一种或多种生理学上可接受的载体，包含赋形剂和助剂，它们有利于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。适当的制剂形

式取决于所选择的给药途径，可以按照本领域熟知的常识进行制造。

5 给药途径可以是口服、非肠道或局部给药，优选口服和注射形式给药。可以口服的药物制剂包括胶囊剂和片剂等。病人吞咽有困难时，也可以采用舌下片或者其他非吞咽的方式给药。本发明化合物也可以配制用于肠胃外给药或者透皮给药或者经粘膜给药。或者采用栓剂或者埋植剂的方式给药。本领域技术人员可以理解，本发明化合物可以采用合适的药物释放系统（DDS）以得到更有利的效果。

10 另外需要指出，本发明化合物使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100 mg/kg 体重/天。

15 II a 可以通过下列合成方法制备：将苯环壬酯消旋体以 2, 2, 2-三氯乙氧甲酰氯脱氮甲基，得到去甲基苯环壬酯(III)，与 N-对甲苯磺酰基谷氨酸的单一对映体成盐，通过多次重结晶得到光学纯的去甲基苯环壬酯光学异构体与 N-对甲苯磺酰基谷氨酸光学异构体的盐 [II (-) · IV (+) 和 II (+) · IV (-)]，碱化后得到得到光学纯的 N-去甲基苯环壬酯的单一异构体(左旋去甲基苯环壬酯 II a 和右旋去甲基
20 苯环壬酯 II b)。其合成路线如下图所示：



具体实施方式

下面用实施例具体说明本发明，这些实施例不应理解为任何意义上的对本发明的限制。

5

实施例 1 2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9α-[N(2,2,2-三氯乙氧基甲基)-3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯(III)的合成

10 将 10 g (25mmol) 2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9α-[3-甲基-3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯盐酸盐(I)加于 80 mL 乙醚中，滴加氨水碱化，使 I 转化成游离碱溶于乙醚中，水洗，干燥后减压蒸去乙醚；向残留物中加入无水 20mL 苯，减压蒸干；重复三次。最后将游离碱溶于 30 mL 无水苯，向此溶液中加入 8.3 g 2,2,2-三氯乙氧甲

酰氯于 20 mL 苯的溶液，再加入无水碳酸钾 300 mg，于 85°C 油浴中搅拌加热 5 小时，冷却后滤去固体，将滤液减压蒸干。用乙醚 40 mL 溶解残留物，依次用稀氨水和水洗涤，以无水碳酸钾干燥后，减压蒸去溶剂，得微黄色透明粘胶状物 III 12.2 g，收率 94%。元素分析：
5 $C_{24}H_{30}NO_5Cl_3$ ：理论值 % C 55.56 H 5.83 N 2.70；实验值 % C 54.62 H 5.86 N 2.73。质谱 (FAB) m/z (%) 518 (M^+-1 , 14.67), 317 (18.00), 175 (100.00)。

10 实施例 2 2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9-[3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯(II)的制备

将 11 g (21mmol) III 溶于乙酸乙酯 30 mL 中，加入 25 mL 90% 的乙酸溶液，搅拌下分多次加入 7 g 锌粉，保持温度 50°C；加完锌粉后，于 40°C 水浴中搅拌加热 2 小时。再加入 90% 25mL 乙酸溶液，5 g 锌粉。于 50°C 水浴中搅拌加热 12 小时。硅胶薄层检测，反应
15 基本完全。滤去固体，用乙醇洗涤。合并滤液，减压蒸干，加入乙醚 150 mL，用 5% 氢氧化钠溶液碱化，使游离碱溶于乙醚。分出醚层，用水洗至中性，以无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，得微黄色固体，用甲醇重结晶，得无色结晶 II 5.3 g，收率 73%，熔点 124-126 °C。元素分析 $C_{21}H_{29}NO_3$ ：理论值 % C 73.44 H 8.51 N 4.08；实验
20 值 % C 73.49 H 8.66 N 3.96。核磁共振氢谱: δ (ppm, CD_3Cl), 7.70 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.96-3.19 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.32-1.69 (m, 14H)。

25 实施例 3 (-)-2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9-[3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯(左旋去甲基苯环壬酯, II a)的制备

14.7g (0.1mol) L-谷氨酸溶于 2N 的氢氧化钠 100mL，用水浴加热约 70 °C，搅拌下约半小时以上分批加入对甲基苯磺酰氯 22.8g (0.12mol)。不断滴加氢氧化钠溶液，保持 $pH \geq 9$ ，保持温度

70℃反应搅拌一个小时。冷却至室温，冰盐浴冷却至 0℃以下，滴加浓盐酸至 pH=3 左右。用 300ml 乙酸乙酯分三次萃取，萃取液合并，加热回流，活性炭脱色，过滤。无水氯化钙干燥，过滤，无水乙酸乙酯洗涤干燥剂。浓缩溶液至 80ml，冰盐冷却析出结晶(L-(+)-N-对甲基苯磺酰谷氨酸 27.7g，收率 92%。 $[\alpha]_D^{20} = +22.6$ (室温，乙酸乙酯， $c = 1.10$)，熔点：130-132℃。

6.8g (0.02mol) 2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9-[3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯消旋体化合物溶解于 200 mL 50℃无水乙醇中，滴加 6.0g (0.02mol) (+)-N-对甲苯磺酰基谷氨酸的无水乙醇(50mL)溶液。滴加完毕后，反应液冷至室温，放置过夜。过滤收集(-)-2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9-[3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯(+)-N-对甲基苯磺酰基谷氨酸盐(-) II · (+) IV。所得的盐用乙醇重结晶(10mL/g)，重结晶至旋光值稳定。

将所得盐置于 180mL 无水乙醚中，加入 5%氢氧化钾溶液碱化，分离乙醚层，水洗，干燥回收乙醚，得到(-)-2'-环戊基-2'-苯基-2'-羟基乙酸-9-[3-氮杂双环(3.3.1)壬]酯(II a) 1.7g，回收率 50%。 $[\alpha]_D^{20} = -13.8$ (室温，乙醇， $c = 0.4$)，熔点：138-139℃。

实施例 4 化合物对不同亚型 M 受体的竞争性结合实验

利用稳定表达 M1-5 受体亚型的 CHO 细胞制备膜蛋白，以 [³H]NMS 为配基进行竞争性结合实验，比较了 II a 对不同亚型 M 受体的亲和力，其实验结果见表 1 所示：

表 1 II a 对不同亚型 M 受体的竞争性结合实验结果(IC₅₀, (M))

| 化合物 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 |
|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| II a | 6.4×10^{-7} | 5.5×10^{-7} | 3.9×10^{-8} | 4.4×10^{-9} | 5.0×10^{-8} |

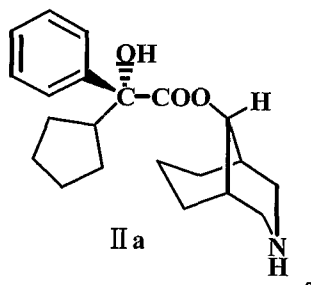
实验结果表明左旋去甲基苯环壬酯对 M4 受体亚型表现出相对的选择性，其对 M4 受体的拮抗作用分别是对 M1 受体的 145 倍、M2 受体的 125 倍、M3 受体的 9 倍、M5 受体的 7 倍。

实施例 5 小鼠急性毒性实验

- 5 昆明种小鼠 18-22g，雌雄各半，随机分组，腹腔注射给药，观察给药后 24 h 内动物反应及死亡数，Bliss 法计算 LD₅₀ 为 490 mg/Kg。

权 利 要 求

1. 由结构式 II a 所示的左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐



5

2. 根据权利要求 1 的左旋去甲基苯环壬酯的非毒性可药用盐，包括与无机酸形成药用盐，例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐；也可与有机酸形成药用盐，例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。

10

3. 根据权利要求 1 或 2，其中左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐可以形成溶剂化物，例如水合物、醇合物等。

4. 根据权利要求 1 或 2，其中左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐还可以是前药或可在体内代谢代谢后释放出所述活性成分的形式。

15

5. 药物组合物，其包括权利要求 1-4 之一的左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐作为活性成分以及适宜的赋型剂。

6. 权利要求 1-4 之一的左旋去甲基苯环壬酯及其非毒性的可药用盐用于制备治疗帕金森氏综合征 (PD) 引起的震颤、僵直等运动功能失调的药物中用途。

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/003158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the 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, C07D

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), CNKI Full-Text database(CN), Chinese Medicine Abstract(CN), WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE, CA: demethylphencynonate, norphencynonate, phencynonate etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | CA 144: 454 & Wang, Li-yun et al. Comparative study on pharmacological effects of DM-phencynonate hydrochloride and its optical isomers. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, 26 (10), 1187-1192. ISSN: 1671-4083. see CA abstract. | 1-5 |
| Y | | 6 |
| X | CN 1781904 A (INST TOXICANT PHARMACOLOGY PLA ACAD MILI) 07 Jun. 2006 (07.06.2006) see claim 1. | 1-5 |
| Y | | 6 |
| Y | CN 1673209 A (INST TOXICANT PHARMACOLOGY PLA ACAD MILI) 28 Sep. 2005 (28.09.2005) see claims 1, 2, 5-7, description pages 3-4, 6. | 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>“&” document member of the same patent family</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search 28 Jan. 2008 (28.01.2008) | Date of mailing of the international search report 21 Feb. 2008 (21.02.2008) |
|--|--|

| | |
|--|--|
| 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 XIAO, Ying Telephone No. (86-10)62411195 |
|--|--|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/003158

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|------------------|---------------|------------------|
| CN1781904A | 07.06.2006 | None | |
| CN1673209A | 28.09.2005 | None | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/003158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D221/22 (2006.01) i

A61K31/439 (2006.01) i

A61P25/16 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/003158

| <p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">见附加页</p> <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</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 style="text-align: center;">IPC: A61K, A61P, C07D</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 style="text-align: center;">CNPAT (Cprs), CNKI 全文数据库, 中国药学文摘, WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE, CA: demethylphencynonate, 去甲基苯环壬酯, norphencynonate, phencynonate, 苯环壬酯等.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>CA 144: 454 & Wang, Li-yun 等. Comparative study on pharmacological effects of DM-phencynonate hydrochloride and its optical isomers. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, 26 (10), 1187-1192. ISSN: 1671-4083. 见 CA 摘要.</td> <td style="text-align: center;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td></td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>CN 1781904 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 07.6 月 2006 (07.06.2006) 见权利要求 1.</td> <td style="text-align: center;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td></td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>CN 1673209 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 28.9 月 2005 (28.09.2005) 见权利要求 1, 2, 5-7, 说明书第 3 页至第 4 页, 第 6 页.</td> <td style="text-align: center;">6</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 | CA 144: 454 & Wang, Li-yun 等. Comparative study on pharmacological effects of DM-phencynonate hydrochloride and its optical isomers. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, 26 (10), 1187-1192. ISSN: 1671-4083. 见 CA 摘要. | 1-5 | Y | | 6 | X | CN 1781904 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 07.6 月 2006 (07.06.2006) 见权利要求 1. | 1-5 | Y | | 6 | Y | CN 1673209 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 28.9 月 2005 (28.09.2005) 见权利要求 1, 2, 5-7, 说明书第 3 页至第 4 页, 第 6 页. | 6 |
| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CA 144: 454 & Wang, Li-yun 等. Comparative study on pharmacological effects of DM-phencynonate hydrochloride and its optical isomers. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, 26 (10), 1187-1192. ISSN: 1671-4083. 见 CA 摘要. | 1-5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 1781904 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 07.6 月 2006 (07.06.2006) 见权利要求 1. | 1-5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | CN 1673209 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 28.9 月 2005 (28.09.2005) 见权利要求 1, 2, 5-7, 说明书第 3 页至第 4 页, 第 6 页. | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <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</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> </td> <td style="width: 50%;"> <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> </td> </tr> </table> | | | <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</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>“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</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 28.1 月 2008 (28.01.2008)</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期 21.2 月 2008 (21.02.2008)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451</p> | | <p>受权官员 肖瑛 电话号码: (86-10) 62411195</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/003158

| 检索报告中引用的 专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 |
|------------------|------------|------|------|
| CN1781904A | 07.06.2006 | 无 | |
| CN1673209A | 28.09.2005 | 无 | |

A. 主题的分类

C07D221/22 (2006.01) i

A61K31/439 (2006.01) i

A61P25/16 (2006.01) i