

# (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  
2021年10月28日 (28.10.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/212535 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07D 211/94 (2006.01) C07C 209/84 (2006.01)  
C07D 295/092 (2006.01) C07C 209/86 (2006.01)  
C07C 209/82 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/087368

(22) 国际申请日: 2020年4月28日 (28.04.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202010335718.1 2020年4月25日 (25.04.2020) CN

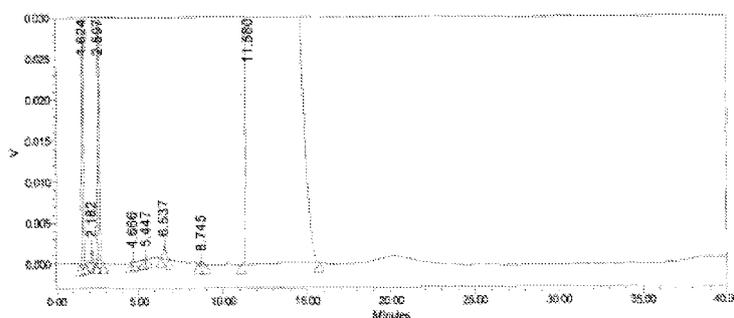
(71) 申请人: 江苏天士力帝益药业有限公司(JIANGSU TASLYDIYI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223003 (CN)。

(72) 发明人: 梁志祥(LIANG, Zhixiang); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223005 (CN)。 朱占元(ZHU, Zhanyuan); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223003 (CN)。 刘文杰(LIU, Wenjie); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223005 (CN)。 刘文丽(LIU, Wenli); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223005 (CN)。 孔凯丽(KONG, Kaili); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳西路168号, Jiangsu 223005 (CN)。

(74) 代理人: 淮安市科文知识产权事务所(HUAIAN KEWEN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国江苏省淮安市水渡口大道万达广场万达中心(写字楼) 801室李锋, Jiangsu 223001 (CN)。

(54) Title: METHOD FOR REFINING BENZHEXOL HYDROCHLORIDE

(54) 发明名称: 一种盐酸苯海索精制方法



Peak Results							
Sample Name	Injection	RT	Area	Total Area	% Area	Resolution	USP Plate Count
BH420191017c.y	1	1.824	289133	28943990	0.98		3.167112e+003
BH420191017c.y	2	2.182	15983	28943990	0.04	4.270385e+003	3.603118e+003
BH420191017c.y	3	2.387	253893	28943990	0.83	2.523186e+003	5.432627e+003
BH420191017c.y	4	4.826	3649	28943990	0.01	1.278119e+003	1.332717e+004
BH420191017c.y	5	5.447	1733	28943990	0.01	3.745870e+006	5.200330e+003
BH420191017c.y	6	6.537	17324	28943990	0.06	4.962173e+006	7.336802e+003
BH420191017c.y	7	8.745	4549	28943990	0.02	8.515203e+006	6.518728e+003
BH420191017c.y	8	11.580	27508815	28943990	98.03	1.828536e+002	3.054482e+002

图 1

(57) Abstract: Provided is a method for refining benzhexol hydrochloride, the method comprising the following steps: step one, adding a benzhexol hydrochloride crude product into purified water and stirring the mixture uniformly; adjusting the pH value of the mixture with an alkaline solution, and then maintaining the temperature, and filtering and washing same, and then collecting a filter cake; step two, adding the filter cake obtained in step one into purified water and stirring the mixture uniformly; adjusting the pH value of the mixture to be between 2 and 3 with a hydrochloric acid solution, and de-coloring same with active carbon and filtering same; adjusting the pH value with a hydrochloric acid solution to form a salt, and then heating same and maintaining the temperature; and cooling and crystallizing, filtering, washing, and drying same under reduced pressure to obtain a benzhexol hydrochloride pure product. By



WO 2021/212535 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, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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))。

means of using an alkaline washing and acid adjusting method, the benzhexol hydrochloride pure product with a high yield and high purity can be obtained, so that a method for refining benzhexol hydrochloride by means of recrystallization via an organic solvent in the prior art is replaced. Not only does the obtained refined product have a good appearance, a high yield and no organic solvent residues, and the product meets the requirements of pharmaceutical standards, but also the process is simple to operate and is cost saving, thus facilitating industrial production.

(57) 摘要: 一种盐酸苯海索精制方法, 包括如下步骤: 步骤一, 将盐酸苯海索粗品加入纯化水中搅拌均匀, 碱性溶液调节pH后, 保温, 过滤、洗涤, 滤饼收集; 步骤二, 将步骤一所得滤饼再加入到纯化水中搅拌均匀, 盐酸溶液调节pH至2~3, 活性炭脱色, 过滤, 盐酸溶液调节pH成盐, 再升温并保温, 再降温析晶, 过滤、洗涤、减压干燥即得盐酸苯海索纯品。通过采用碱洗酸调的方法, 能高收率、高纯度的得到盐酸苯海索纯品, 从而替代现有技术采用含有机溶剂重结晶精制盐酸苯海索的方法, 不仅所得精品外观好, 收率高, 无有机溶剂残留, 产品符合药用标准要求, 而且工艺操作简便, 节约成本, 利于工业化生产。

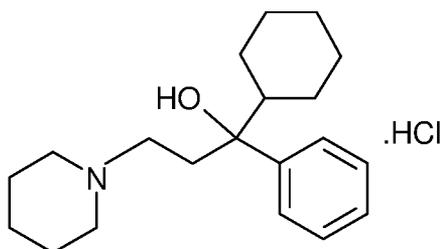
## 一种盐酸苯海索精制方法

## 技术领域

本发明属于药物合成技术领域，涉及药物的纯化，特别涉及一种盐酸苯海索的精制方法。

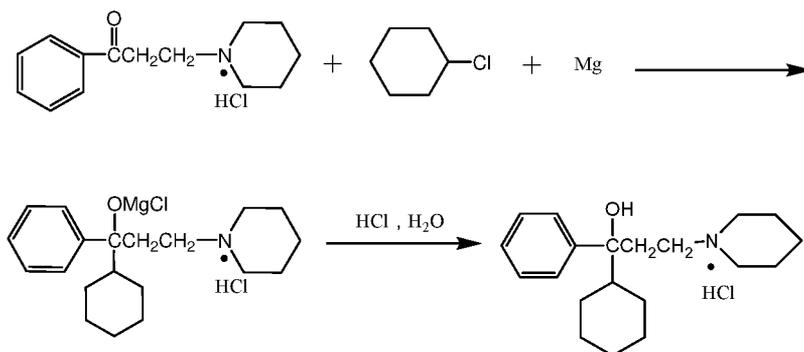
## 背景技术

- 5 1949 年盐酸苯海索已经出现在治疗帕金森临床研究中，2003 年正式获得美国 FDA 批准，其化学名 1-环己基-1-苯基-3-(1-哌啶基)-丙醇盐酸盐，结构式如下：



盐酸苯海索是一种中枢抗胆碱抗帕金森病药，作用机制为选择性阻断纹状体胆碱能神经通路，从而有利于恢复脑内多巴胺和乙酰胆碱的平衡，改善患者的帕金森症状。

- 10 本公司盐酸苯海索合成路线大致为：3-(1-哌啶基)苯丙酮盐酸盐与格式试剂反应加成反应，再加盐酸发生水解反应，生成盐酸苯海索粗品，具体路线如下图，经过多批次液相检测均发现，在 1.6min 处有一个未知杂质，含量在 1.0%左右，该杂质用常规溶剂或混合溶剂重结晶均达不到很好的清除效果，虽然可经过多次重结晶去除，但产品收率严重下降。



## 15 发明内容

针对现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种盐酸苯海索的精制方法，本发明采用碱洗酸调的方法，能高收率、高纯度的得到盐酸苯海索纯品，从而替代现有技术采用含有机溶剂重结晶精制盐酸苯海索的方法，不仅所得精品外观好，收率高，无有机溶剂残留，产品符合药用标准要求，而且工艺操作简便，节约成本，有利于盐酸苯海索工业化生产。

- 20 本发明是通过以下技术方案实现的：

一种盐酸苯海索的精制方法，包括如下步骤：

步骤一，将盐酸苯海索粗品加入纯化水中搅拌均匀，碱性溶液调节 pH 后，保温打浆，过滤、洗涤，滤饼收集；

步骤二，将步骤一所得滤饼再加到纯化水中搅拌均匀，盐酸溶液调节 pH 至 2~3，活性炭  
25 脱色，过滤，滤液用盐酸溶液调节 pH 成盐，再升温并保温，再降温析晶，过滤、洗涤、减  
压干燥即得盐酸苯海索纯品。

本发明的改进方案为：

步骤一中所述纯化水的重量为所述盐酸苯海索粗品重量的 5~20 倍，优选为 8~12 倍。

进一步的，步骤一中所述碱性溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液，碳酸  
30 钾溶液、碳酸氢钠溶液。

进一步的，步骤一中所述碱性溶液的质量浓度为 15%~32%。

进一步的，步骤一中所述碱性溶液调节 pH 至 10~14，优选为 11~13。

进一步的，步骤一中所述保温打浆温度为 20~80℃，优选为 30~60℃，时间为 1~3h。

进一步的，步骤二中所述纯化水的重量为所述滤饼重量的 20~60 倍，优选为 30~50 倍。

进一步的，步骤二中活性炭脱色后，盐酸溶液调节 pH 至 1~4，优选为 1~2。

进一步的，步骤二中所述保温温度为 50~100℃，优选为 60~80℃，保温时间为  
40min~80min；所述降温析晶的温度为 0~20℃，优选为 5~10℃，时间为 1~3h。

进一步的，步骤二中所述盐酸溶液的质量浓度为 8%~25%。

本发明的有益效果为：

40 用本发明方法精制所得到盐酸苯海索精品外观良好，含量和收率高，产品质量符合药典  
要求。尤其有利的是，本发明技术方案能一次精制，即可有效去除现有技术中难以一次去除  
的 1.6min 的未知杂质，使得精制后的盐酸苯海索含量可达 99.5% 以上，有关物质 HPLC 检  
测过程中 1.6min 杂质基本控制 0.05% 左右，其余单杂均小于 0.01%，摩尔收率范围达到 90%  
以上。

45 本发明方法避免有机溶剂，安全系数大，操作简便，节约成本，更加易于实现工业化生  
产。

## 附图说明

图 1 为批号 201909022 的盐酸苯海索粗品的 HPLC 图谱；

图 2 为实施例 1 制得的盐酸苯海索精品的 HPLC 图谱。

## 50 具体实施方式

### 实施例 1

将批号为 201909022 的盐酸苯海索粗品 20g 用 200g 纯化水搅拌均匀，15wt% 氢氧化钠溶  
液调节 pH 至 12，50℃ 下打浆 2 小时，过滤，纯化水洗涤滤饼至中性，再用 800g 纯化水搅  
拌均匀，8wt% 盐酸溶液调节 pH 至 2.5 左右，待固体全溶后，加入适量活性炭脱色 30 分钟，过

55 滤，滤液用 15wt%盐酸溶液调节 pH 至 2，升温至 70℃保温 1 小时，再降温至 5℃析晶 2 小时，抽滤，纯化水洗涤，75℃减压干燥至恒重即得白色固体粉末盐酸苯海索精品 18.4g，收率 92.2%，取样盐酸苯海索精品，采用中国药典的 HPLC 方法测定，测定方法如下：

色谱仪：Shimadzu；

检测器：Shimadzu PDA；

60 色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶柱

测定波长：210nm

流动相：0.1%三乙胺溶液（用磷酸调节 pH 值至 4.0）-乙腈（70：30）

流速：1.0ml/min；

进样量：20 $\mu$ L；

65 按照上述方法，测得盐酸苯海索精品含量为 99.5%，1.6min 左右的未知单杂 0.05%，图谱见附图 2。

#### 实施例 2

将批号为 201909022 的盐酸苯海索粗品 20g 用 240g 纯化水搅拌均匀，氢氧化钾溶液调节 pH 至 13，40℃下打浆 2 小时，过滤，纯化水洗涤滤饼至中性，再用 1000g 纯化水搅拌均匀，70 盐酸溶液调节 pH 至 2.5 左右，待固体全溶后，加入适量活性炭脱色 30 分钟，过滤，滤液用盐酸溶液调节 pH 至 1，升温至 80℃保温 1 小时，再降温至 10℃析晶 2 小时，抽滤，纯化水洗涤，75℃减压干燥至恒重即得白色固体粉末盐酸苯海索精品，收率 93.4%，按照实施例 1 的检测方法检测含量，含量为 99.6%，1.6min 左右的单杂由 0.07%。

#### 实施例 3

75 将批号为 201909022 的盐酸苯海索粗品 50g 用 450g 纯化水搅拌均匀，氢氧化钠溶液调节 pH 至 11，30℃下打浆 2 小时，过滤，纯化水洗涤滤饼至中性，再用 2000g 纯化水搅拌均匀，盐酸溶液调节 pH 至 2.5 左右，待固体全溶后，加入适量活性炭脱色 30 分钟，过滤，滤液用盐酸溶液调节 pH 至 2，升温至 65℃保温 1 小时，再降温至 8℃析晶 2 小时，抽滤，纯化水洗涤，75℃减压干燥至恒重即得白色固体粉末盐酸苯海索精品，收率 90.3%，按照实施例 1 的80 检测方法检测含量，含量为 99.7%，1.6min 左右的单杂由 0.06%。

#### 实施例 4

将批号为 201909022 的盐酸苯海索粗品 30g 用 330g 纯化水搅拌均匀，氢氧化钾溶液调节 pH 至 11，60℃下打浆 2 小时，过滤，纯化水洗涤滤饼至中性，再用 900g 纯化水搅拌均匀，盐酸溶液调节 pH 至 2.5 左右，待固体全溶后，加入适量活性炭脱色 30 分钟，过滤，滤液用85 盐酸溶液调节 pH 至 2，升温至 60℃保温 1 小时，再降温至 7℃析晶 2 小时，抽滤，纯化水洗

涤，75℃减压干燥至恒重即得白色固体粉末盐酸苯海索精品，收率 94.3%，按照实施例 1 的检测方法检测含量，含量为 99.7% ， 1.6min 左右的单杂由 0.04%。

#### 实施例 5

90 将盐酸苯海索粗品 100g 用 1200g 纯化水搅拌均匀，氢氧化钾溶液调节 pH 至 12，45℃下打浆 2 小时，过滤，纯化水洗涤滤饼至中性，再用 4000g 纯化水搅拌均匀，盐酸溶液调节 pH 至 2.5 左右，待固体全溶后，加入适量活性炭脱色 30 分钟，过滤，滤液用盐酸溶液调节 pH 至 1，升温至 75℃保温 1 小时，再降温至 6℃析晶 2 小时，抽滤，纯化水洗涤，75℃减压干燥至恒重即得白色固体粉末盐酸苯海索精品，收率 93.5%，按照实施例 1 的检测方法检测含量，含量为 99.8% ， 1.6min 左右的单杂由 0.03%。

## 权利要求书

1.一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于，包括如下步骤：

步骤一，将盐酸苯海索粗品加入纯化水中搅拌均匀，碱性溶液调节 pH 后，保温打浆，过滤、洗涤，滤饼收集；

步骤二，将步骤一所得滤饼再加入到纯化水中搅拌均匀，盐酸溶液调节 pH 至 2~3，活性炭脱色，过滤，滤液用盐酸溶液调节 pH 成盐，再升温并保温，再降温析晶，过滤、洗涤、减压干燥即得盐酸苯海索纯品。

2.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤一中所述纯化水的重量为所述盐酸苯海索粗品重量的 5~20 倍。

3.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤一中所述碱性溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液，碳酸钾溶液、碳酸氢钠溶液。

4.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤一中所述碱性溶液调节 pH 至 10~14。

5.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤一中所述保温打浆温度为 20~80℃，时间为 1~3h。

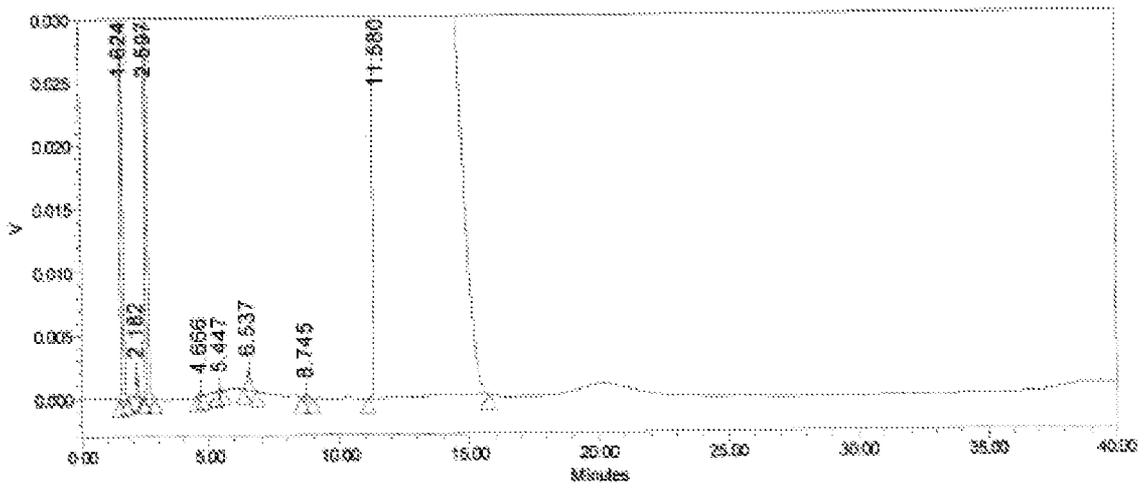
6.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤二中所述纯化水的重量为所述滤饼重量的 20~60 倍。

7.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤二中活性炭脱色后，盐酸溶液调节 pH 至 1~4。

8.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤二中所述保温温度为 50~100℃，保温时间为 40min~80min；所述降温析晶的温度为 0~20℃，时间为 1~3h。

9.根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤二中所述盐酸溶液的质量浓度为 8%~25%。

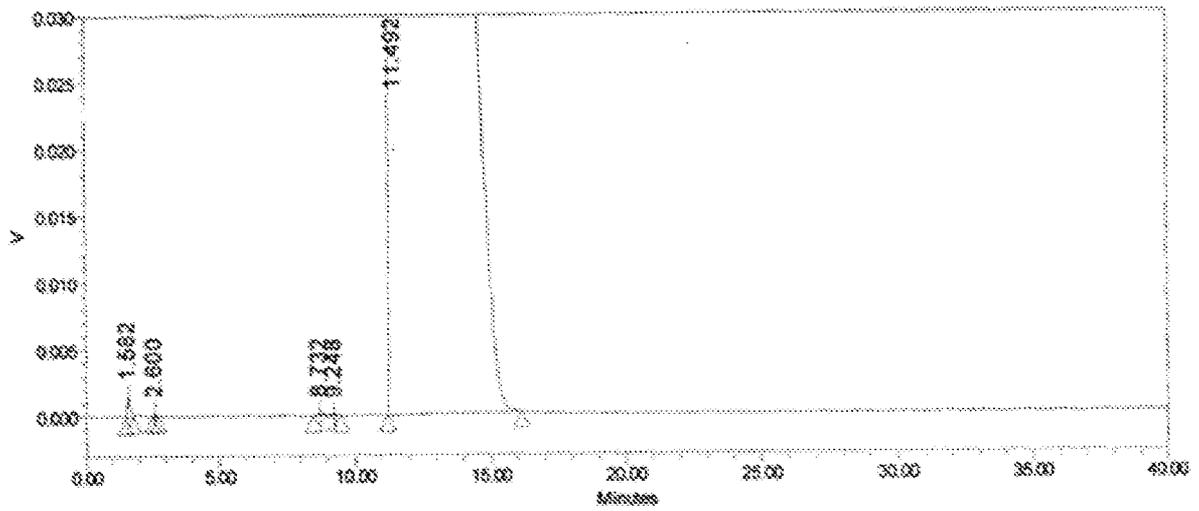
10、根据权利要求 1 或 3 任意一项所述的一种盐酸苯海索精制方法，其特征在于：步骤一中所述碱性溶液的质量浓度为 15%~32%。



Peak Results

	SampleName	Injection	RT	Area	Total Area	% Area	Resolution	USP Plate Count	USP Tailing
1	BH20191017a.y	1	1.624	265133	28045990	0.96		3.007112e+003	1.176579e+000
2	BH20191017c.y	1	2.182	16993	28045990	0.04	4.270868e+000	3.606116e+003	
3	BH20191017c.y	1	2.387	233896	28045990	0.83	2.625186e+000	5.430927e+003	1.215654e+000
4	BH20191017c.y	1	4.656	2646	28045990	0.01	1.278181e+001	1.032717e+004	6.436690e-001
5	BH20191017c.y	1	5.447	1735	28045990	0.01	3.746670e+000	9.200239e+003	6.607983e-001
6	BH20191017c.y	1	6.537	17324	28045990	0.06	4.962173e+000	7.336802e+003	1.288886e+000
7	BH20191017c.y	1	8.745	4540	28045990	0.02	6.513200e+000	6.516726e+003	1.110664e+000
8	BH20191017c.y	1	11.580	27508615	28045990	98.08	1.638536e+000	2.054463e+002	8.009735e+000

图 1



Peak Results

	SampleName	Injection	RT	Area	Total Area	% Area	Resolution	USP Plate Count	USP Tailing
1	BH20191022d.y	1	1.562	13478	28732347	0.05		7.796888e+002	1.772058e+000
2	BH20191022s.y	1	2.600	1151	28732347	0.00	5.891559e+000	6.079777e+003	1.054970e+000
3	BH20191022d.y	1	8.733	2801	28732347	0.01	2.344810e+001	7.739070e+003	1.199369e+000
4	BH20191022s.y	1	9.548	1638	28732347	0.01	1.345239e+000	9.852158e+003	
5	BH20191022d.y	1	11.492	28713481	28732347	99.93	1.437708e+000	1.997249e+002	7.941342e+000

图 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/087368

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 211/94(2006.01)i; C07D 295/092(2006.01)i; C07C 209/82(2006.01)i; C07C 209/84(2006.01)i; C07C 209/86(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C		
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) VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, PubMed, ISI Web of Science, STN, 百度, 盐酸苯海索, 安坦, 苯海索, 精制, 纯化, 分离, 提纯, 纯, 天士力帝益, 梁志祥, 朱占元, 刘文杰, 刘文丽, 碱, 酸, 生物碱, 有机碱, 叔胺, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 碱洗, 酸调, 丙环定, 普环啉, 开马君, 卡马特灵, 双环哌丙醇, 普环定, Broflex, Cyclodol, Pacitane, Tsiklodol, Benzhexol Hydrochloride, Trihexyphenidyl Hydrochloride, Kemadrin, 52-49-3, 77-37-2, 87439-43-8, PURIF?, SUBLIMAT?, SEPERAT		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105218481 A (JIANGSU TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 January 2016 (2016-01-06) claim 1, and abstract	1-10
Y	窦德强 主编 (DOU, Deqiang Chief Editor). "“2.生物碱盐” (non-official translation: 2. Alkaloid Salts)" 《中药化学》 (Chemistry of Chinese Materia Medica), 31 December 2011 (2011-12-31), p. 40	1-10
Y	CN 106518689 A (NANJING UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY) 22 March 2017 (2017-03-22) claims 1-8	1-10
A	CN 110960577 A (TAIZHOU MEDICINE CITY GUOKE HUAWU BIO-MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 07 April 2020 (2020-04-07) entire document	1-10
A	CN 1233612 A (CHINA PETRO-CHEMICAL CORP.) 03 November 1999 (1999-11-03) claims 1-16	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <b>07 January 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>28 January 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/087368**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3758580 A (ESSO RESEARCH AND ENGINEERING CO.) 11 September 1973 (1973-09-11) entire document	1-10
.....		

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

International application No.

**PCT/CN2020/087368**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105218481	A	06 January 2016	CN	105218481	B	25 January 2019
CN	106518689	A	22 March 2017	CN	106518689	B	18 January 2019
CN	110960577	A	07 April 2020	WO	2020062545	A1	02 April 2020
CN	1233612	A	03 November 1999	CN	1059201	C	06 December 2000
US	3758580	A	11 September 1973	JP	S5724337	B2	24 May 1982
				GB	1392520	A	30 April 1975
				DE	2253594	C2	27 October 1983
				JP	S4857902	A	14 August 1973
				DE	2253594	A1	30 May 1973

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/087368

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 211/94(2006.01)i; C07D 295/092(2006.01)i; C07C 209/82(2006.01)i; C07C 209/84(2006.01)i; C07C 209/86(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D C07C</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>VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, PubMed, ISI Web of Science, STN, 百度, 盐酸苯海索, 安坦, 苯海索, 精制, 纯化, 分离, 提纯, 纯, 天士力帝益, 梁志祥, 朱占元, 刘文杰, 刘文丽, 碱, 酸, 生物碱, 有机碱, 叔胺, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 碱洗, 酸调, 丙环定, 普环啉, 开马君, 卡马特灵, 双环哌丙醇, 普环定, Brofalex, Cyclodol, Pacitane, Tsiklodol, Benzhexol Hydrochloride, Trihexyphenidyl Hydrochloride, Kemadrin, 52-49-3, 77-37-2, 87439-43-8, PURIF?, SUBLIMAT?, SEPERAT</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></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>Y</td> <td>CN 105218481 A (江苏天士力帝益药业有限公司) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 权利要求1、摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>窦德强主编, . " "2. 生物碱盐", " 《中药化学》, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第40页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106518689 A (南京理工大学) 2017年 3月 22日 (2017 - 03 - 22) 权利要求1-8</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110960577 A (泰州医药城国科化物生物医药科技有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1233612 A (中国石油化工总公司 等) 1999年 11月 3日 (1999 - 11 - 03) 权利要求1-16</td> <td>1-10</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	Y	CN 105218481 A (江苏天士力帝益药业有限公司) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 权利要求1、摘要	1-10	Y	窦德强主编, . " "2. 生物碱盐", " 《中药化学》, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第40页	1-10	Y	CN 106518689 A (南京理工大学) 2017年 3月 22日 (2017 - 03 - 22) 权利要求1-8	1-10	A	CN 110960577 A (泰州医药城国科化物生物医药科技有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 全文	1-10	A	CN 1233612 A (中国石油化工总公司 等) 1999年 11月 3日 (1999 - 11 - 03) 权利要求1-16	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 105218481 A (江苏天士力帝益药业有限公司) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 权利要求1、摘要	1-10																		
Y	窦德强主编, . " "2. 生物碱盐", " 《中药化学》, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第40页	1-10																		
Y	CN 106518689 A (南京理工大学) 2017年 3月 22日 (2017 - 03 - 22) 权利要求1-8	1-10																		
A	CN 110960577 A (泰州医药城国科化物生物医药科技有限公司) 2020年 4月 7日 (2020 - 04 - 07) 全文	1-10																		
A	CN 1233612 A (中国石油化工总公司 等) 1999年 11月 3日 (1999 - 11 - 03) 权利要求1-16	1-10																		
<p><input checked="" 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:                  "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                  "&amp;" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 1月 7日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 1月 28日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>涂海华</p> <p>电话号码 (86-10)-53962084</p>																		

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
A	US 3758580 A (ESSO RESEARCH AND ENGINEERING CO.) 1973年 9月 11日 (1973 - 09 - 11) 全文	1-10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/087368

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	105218481	A	2016年 1月 6日	CN	105218481	B	2019年 1月 25日
CN	106518689	A	2017年 3月 22日	CN	106518689	B	2019年 1月 18日
CN	110960577	A	2020年 4月 7日	WO	2020062545	A1	2020年 4月 2日
CN	1233612	A	1999年 11月 3日	CN	1059201	C	2000年 12月 6日
US	3758580	A	1973年 9月 11日	JP	S5724337	B2	1982年 5月 24日
				GB	1392520	A	1975年 4月 30日
				DE	2253594	C2	1983年 10月 27日
				JP	S4857902	A	1973年 8月 14日
				DE	2253594	A1	1973年 5月 30日