

(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
2012年8月2日 (02.08.2012)

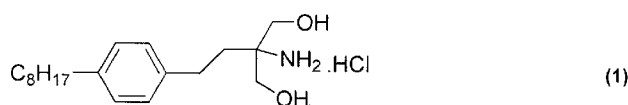


(10) 国际公布号
WO 2012/100399 A1

- (51) 国际专利分类号: C07C 215/28 (2006.01) C07C 213/00 (2006.01) FIRM); 中国上海市浦东新区东方路 877 号嘉兴大厦 2103 室, Shanghai 200122 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/002034 (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, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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。
- (22) 国际申请日: 2011年12月6日 (06.12.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权: 201110026280.X 2011年1月25日 (25.01.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海华升生物科技有限公司 (SHANGHAI GROWING CHEM CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市普陀区中山北路 3663 号 358 幢 304 室, Shanghai 200062 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 肖锋 (XIAO, Feng) [CN/CN]; 中国上海市普陀区中山北路 3663 号 358 幢 304 室, Shanghai 200062 (CN)。 胡峰 (HU, Feng) [CN/CN]; 中国上海市普陀区中山北路 3663 号 358 幢 304 室, Shanghai 200062 (CN)。
- (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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- (74) 代理人: 上海信好专利代理事务所 (普通合伙) (SUNSHINE INTELLECTUAL PROPERTY LAW) 本国际公布: 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: NOVEL PROCESS FOR SYNTHESIZING FINGOLIMOD HYDROCHLORIDE

(54) 发明名称: 盐酸芬戈莫德的合成新方法



(57) Abstract: Provided is a process for synthesizing Fingolimod hydrochloride comprising the following steps: (1) reacting a compound (5) with a sulfhydryl compound (I) under alkaline conditions to produce a key intermediate product (6); (2) oxidizing the product (6) to produce a sulfonyl compound (7); (3) carrying out a Knoevenagel condensation reaction of the sulfonyl compound (7) with an aldehyde group compound (8) under alkaline conditions to obtain a key intermediate (9); (4) having the intermediate (9) undergo a hydrogenation reduction and at the same time carrying out an amino deprotection to obtain 5-amino-5-[2-(4-n-octylphenyl) ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane; and then carrying out an acetonilidene deprotection in dilute hydrochloric acid and at the same time salifying to obtain Fingolimod hydrochloride.

(57) 摘要:

提供了一种盐酸芬戈莫德的合成方法, 该方法包括以下步骤: (1) 化合物 (5) 与巯基化合物 (I) 在碱性条件下反应, 生成关键中间产物 (6); (2) 产物 (6) 经氧化反应, 生成砜基化合物 (7); (3) 砜基化合物 (7) 与醛基化合物 (8) 在碱性条件下发生克脑文格缩合反应, 得到关键中间体 (9); (4) 中间体 (9) 经过加氢还原反应, 同时脱去氨基保护, 制得 5-氨基-5-[2-(4-正辛基苯基) 乙基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环; 然后在稀盐酸中脱去丙酮叉保护, 同时成盐, 得到盐酸芬戈莫德。

WO 2012/100399 A1

盐酸芬戈莫德的合成新方法

技术领域

本发明涉及多发性硬化症治疗药物盐酸芬戈莫德 (Fingolimod, FTY720) 的新合成方法。

背景技术

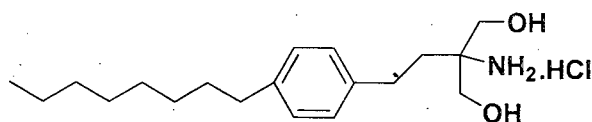
多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种中枢神经系统脱髓鞘疾病, 青、中年多见, 临床特点是病灶播散广泛, 病程中常有缓解复发的神经系统损害症状。该病的病变位于脑部或脊髓。神经细胞有许多树枝状的神经纤维, 这些纤维就像错综复杂的电线一般。多发性硬化症就是因为在中枢神经系统中产生大小不一的块状髓鞘脱失而产生症状。所谓“硬化”指的是这些髓鞘脱失的区域因为组织修复的过程中产生的疤痕组织而变硬。这些硬块可能会有好几个, 随着时间的进展, 新的硬块也可能出现, 所以称作“多发性”。

多发性硬化症是一种奇特的神经系统疾病, 多发于 20~40 岁的中青年人, 病因仍不详。对于为什么会产生这种髓鞘的病变则有许多不同的理论, 一般认为这是一种自体免疫疾病, 也就是说免疫系统错把髓鞘当成外来物质而加以破坏。个人体质或病毒都有可能促成这种免疫反应; 有些证据表明, 它是病毒慢性感染引起的, 使对神经起绝缘作用的脊髓鞘受到损害, 导致脑和脊髓的神经束产生错误的神经传导。

虽然根治多发性硬化症的药物尚未被发现, 但是对于控制病情及疾病所带来的后遗症仍有许多的治疗方法。对于疾病所带来的症状如僵硬、痉挛、疼痛、大小便机能失常等, 合并药物及复健的治疗都可使症状改善。皮质类固醇可用来治疗急性的发作; 有 β -干扰素对于减少复发的次数及复发时严重程度的报告。

FTY720, 化学名称为 2-氨基-2-(2-(4-正辛基苯基)乙基)-1,3-丙二醇, 俗称盐酸芬戈莫德, 英文名称为 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethy-1]-1,3

propanediol hydrochloride, 其结构式如下:



1, Fingolinod, FTY720

FTY720 是将冬虫夏草提取物中具有免疫抑制作用的成分 ISP-1 进行结构改造而制备。FTY720 作为一种新合成的免疫抑制剂, 可选择性作用于淋巴细胞, 介导其凋亡或归巢, 从而减少外周淋巴细胞数, 但不影响粒细胞及单核细胞活性, 是一种低毒、高选择性的免疫抑制剂。具有完全不同的免疫抑制机制, 可改变淋巴细胞的归向, 改变细胞间黏附分子 21 的合成及表达, 可能通过改变 Bcl2/Bax 的比值诱导淋巴细胞凋亡。FTY720 与多种免疫抑制剂(CsA, FK506)有良好的协同作用, 具有很高的生物利用度, 且药物不良反应少, 极具临床应用前景。FTY720 只影响到某些种类的细胞, 因而在 MS 的治疗上具有巨大的优势, 目前已被欧盟等多个组织和国家批准用于 MS 的治疗。

目前已有众多关于盐酸芬戈莫德合成路线的公开报道, 如: 美国专利 US5609226, 中国专利 CN1528738, 期刊《合成》(Synthesis, 2000(4): 505-506), 《医药化学期刊》(J Med Chem., 2000, 43(15); Synlet. 2001(9), 1411-1414); 《中国新药杂志》, 2006, 802 等。在这些已经公开的文献中所采用的现有合成方法主要存在以下缺点:

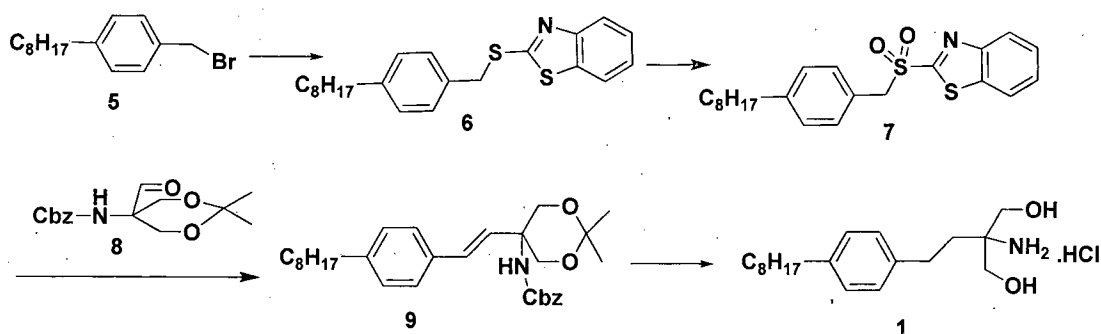
1. 反应路线长, 且需要用到傅克反应, 后处理困难, 污染严重。
2. 在合成某些中间体时, 需要用到还原剂 LiAlH_4 , 原料成本较高, 且 LiAlH_4 在生产中具有很大的安全隐患。
3. 某些路线中的中间体 2-(4-正辛基苯) 氯乙烷不稳定, 不易储存, 不符合工业化生产, 难以满足日益增长的市场需求。
4. 其关键合成步骤, 即两个片段拼接的反应普遍存在收率低、后处理困难等缺点。

发明的公开

本发明的目的是提供一种盐酸芬戈莫德的合成新方法, 该方法不需使用

四氯化钛、氢化铝锂、氢氧化锂等反应条件苛刻且成本较高的试剂，原料廉价易得，反应后处理简便，实验的安全性好，收率高，同时也减轻了对环境的污染。

为了达到上述目的，本发明提供了一种制备盐酸芬戈莫德的方法，具体合成路线如下所示：



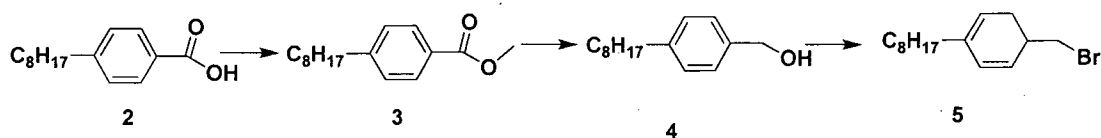
步骤 1，化合物 5 与 2-巯基苯并噻唑在碱性条件下反应，生成关键中间产物 6；所述的碱性条件是指加入碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠氢氧化钾或氢氧化钠中的任意一种或几种无机碱；

步骤 2，产物 6 经氧化反应，生成砜基化合物 7；

步骤 3，砜基化合物 7 与原料醛基化合物 8 在碱性条件下发生克脑文格 (Knoevenagel) 缩合反应，得到关键中间体 9；

步骤 4，中间体 9 经过加氢还原反应，同时脱去氨基保护，制得 5-氨基-5-(2-(4-正辛基苯基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环；然后在稀盐酸中脱去丙酮叉保护，同时成盐，得到目标化合物盐酸芬戈莫德 1。

上述的盐酸芬戈莫德的合成新方法，其中，在步骤 1 中，所述的化合物 5 可以以下路线合成：



即，以 4-正辛基苯甲酸 2 为起始原料，经酯化得产物 3，再经还原为醇，即化合物 4，再经溴取代，得到 4-正辛基苄溴，即化合物 5；该起始原料廉价易得，通过常规的酯化、还原、溴代反应，即可以极高的收率得到了化合物 5。

上述的盐酸芬戈莫德的合成新方法，其中，在步骤 2 中，所述的将化合物 6 氧化至砜基化合物 7 的氧化反应所采用的氧化剂选自双氧水、间氯过氧

苯甲酸、过一硫酸氢钾复合盐（OXONE 试剂）中的任意一种，优选间氯过氧苯甲酸。

上述的盐酸芬戈莫德的合成新方法，其中，在步骤 3 中，克脑文格（Knoevenagel）缩合反应中，砜基化合物 7 与原料醛基化合物 8 的摩尔比为 1: 1.1~1.5；反应中所采用的碱为碳酸钾、氢氧化钠和叔丁醇钾中的任意一种，所选用的溶剂为乙醇、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺，或它们的混合物，优选四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺混合溶剂。

上述的盐酸芬戈莫德的合成新方法，其中，在步骤 4 中，中间体 9 加氢还原的反应条件为：氢压为 1~20kg/cm²，溶剂为醇，具体地，溶剂最好为 C1~C4 的低级一元或二元醇；催化剂为按重量百分数计 5%-10%的钨碳。

本发明选用了全新的合成路线，以易得的起始原料，通过常规的酯化、还原、溴代反应，以极高的收率得到了化合物 5；再经巯基取代，氧化，克脑文格（Knoevenagel）缩合反应，得到关键中间体化合物 9，再还原，脱保护，成盐得到目标化合物盐酸芬戈莫德。该路线原料易得，避免了使用四氯化钛、氢化铝锂、氢氧化锂等试剂，反应条件温和，后处理简便，收率高，成本较低，对环境的污染小，在工业生产中有很好的利用价值。

实现本发明的最佳方式

以下将通过实施例进一步描述本发明，但是，这些实施例仅是用于说明本发明，而不是对本发明范围的限制。

一、化合物（6）的合成

实施例 1

将对 4-正辛基苄溴(10.0g, 35.5 mmol), 2-巯基苯并噻唑(6.5g, 39 mmol) 和无水碳酸钾 (5.4g, 39 mmol) 溶于 100mlDMF 中，加热回流 3 小时，反应完全，停止反应。冷却后加入 100ml 水，用乙酸乙酯萃取。合并有机相，先后水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压除溶剂，得 13.0g 化合物（6），呈淡黄色固体，收率为 99%。

该化合物（6）的熔点数据及核磁共振数据如下：

Mp:52-54℃；

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 3 H), 1.26-1.29 (m, 10 H), 1.57-1.59

(m, 2 H), 2.57 (t, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.40-7.43 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1 H)。

二、化合物 (7) 的合成

实施例 2

将化合物 (6) (7.4g, 20 mmol) 溶于 150ml 氯仿中, 冰浴条件下, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (14.8g, 60 mmol)。加毕, 撤去冰浴, 室温搅拌 4 小时, 反应完毕。依次采用饱和碳酸氢钠洗, 饱和硫代硫酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用乙酸乙酯重结晶, 得产物, 即化合物 (7) 6.8g, 呈淡黄色固体, 收率为 85%。

实施例 3

将化合物 (6) (7.4g, 20 mmol) 溶于 30ml 乙酸中, 冰浴条件下, 滴加 30% 的双氧水 (5.0g, 42 mmol)。后撤去冰浴, 室温搅拌 20 小时, 反应完毕后倒入 100ml 水中, 乙酸乙酯萃取 (30ml*3), 合并有机层, 先后饱和碳酸氢钠洗, 饱和硫代硫酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用乙酸乙酯重结晶, 得产物, 即化合物 (7) 6.0g, 呈淡黄色固体, 收率为 75%。

实施例 4

将化合物 (6) (7.4g, 20 mmol) 溶于 80ml 的 80% 甲醇水溶液中, 冰浴条件下, 分批加入四当量的 Oxone。后撤去冰浴, 室温搅拌 20 小时, 反应完毕后过滤, 滤液减压浓缩, 冰浴析晶, 过滤得粗品, 所得黄色固体用乙酸乙酯重结晶, 得产物, 即化合物 (7) 6.2g, 呈淡黄色固体, 收率为 77%。

化合物 (7) 的熔点数据及核磁共振数据如下:

Mp: 75-76°C;

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 0.86 (t, 3 H), 1.24-1.30 (m, 10 H), 1.52-1.55 (m, 2 H), 2.53 (t, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1 H)。

三、化合物 (9) 的合成

实施例 5

将化合物 (7) (13g, 32 mmol)、化合物 (8) (14g, 48 mmol) 和无水碳酸钾 (13g, 94 mmol) 悬于 100ml 四氢呋喃和 30ml N,N-二甲基甲酰胺的混合溶液中, 加热回流反应 6 小时。反应完毕, 体系自然冷却, 加入 600ml 水, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 先后饱和碳酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用石油醚重结晶, 得产物 13g; 即化合物 (9), 呈淡黄色固体, 收率为 84%。

实施例 6

将化合物 (7) (1.3g, 3.2 mmol)、化合物 (8) (1.1g, 3.8 mmol) 和无水碳酸钾 (0.3g, 7.5 mmol) 悬于 20ml 的 80%乙醇溶液中, 加热回流反应过夜。反应完毕, 体系自然冷却, 加入 100ml 水, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 先后饱和碳酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用石油醚重结晶, 得产物 1.2g, 即化合物 (9), 呈淡黄色固体, 收率为 77%。

实施例 7

将化合物 (7) (1.3g, 3.2 mmol)、化合物 (8) (1.3g, 4.4 mmol) 和叔丁醇钾 (0.9g, 8.0 mmol) 悬于 10ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加热至 90℃ 反应过夜。反应完毕, 体系自然冷却, 加入 50ml 水, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 先后饱和碳酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用石油醚重结晶, 得产物 1.0g, 即化合物 (9), 呈淡黄色固体, 收率为 60%。

实施例 8

将化合物 (7) (1.3g, 3.2 mmol)、化合物 (8) (1.1g, 3.8 mmol) 和无水碳酸钾 (0.3g, 7.5 mmol) 悬于 20ml 的 80%乙醇溶液中, 加热回流反应过夜。反应完毕, 体系自然冷却, 加入 100ml 水, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 先后饱和碳酸钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除溶剂, 所得淡黄色固体用石油醚: 乙酸乙酯 (10:1) 重结晶, 得产物 5-N-Cbz-5-(2-(4-正辛基苯基) 乙烯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环 1.2g, 即化合物 (9), 呈淡黄色固体, 收率为 77%。

化合物 (9) 的熔点数据及核磁共振数据如下:

Mp:70-72℃;

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 0.89 (t, 3 H), 1.28-1.31 (m, 10 H), 1.47-1.50 (m, 6 H), 1.58-1.61 (m, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 3.92-3.95 (m, 2 H), 4.01-4.03 (m, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 6.18 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 7.12-7.13 (m, 2 H), 7.26-7.28 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 4 H)。

四、盐酸芬戈莫德 (1), 即 2-氨基-2-(2-(4-正辛基苯基) 乙基) -1,3-丙二醇盐酸盐的合成

实施例 9

将 5-N-Cbz-5-(2-(4-正辛基苯基) 乙烯基) -2,2-二甲基-1,3-二氧六环 (9) (2g, 0.0043mol) 和 0.2g 钯碳加入 20ml 无水甲醇中。充入氢气, 室温反应 2h 后减压过滤除去钯碳, 得到中间产物 5-氨基-5-(2-(4-正辛基苯基) 乙基) -2,2-二甲基-1,3-二氧六环, 该中间产物无须处理, 直接进入下一步反应。

将中间产物 5-氨基-5-(2-(4-正辛基苯基) 乙基) -2,2-二甲基-1,3-二氧六环 (0.7g, 0.0021mol) 加入 2.5ml 1M 的盐酸, 加热 50~60°C 反应 3h, 然后, 冷却至室温, 加入饱和碳酸钠溶液调为强碱性, 加入 10ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 30min, 有白色固体析出, 减压过滤得固体 0.6g, 重结晶(乙酸乙酯/甲醇=5/1)得盐酸芬戈莫德 (1) 共 0.5g, 呈白色固体, 收率为 81%。

该盐酸芬戈莫德 (1) 的熔点数据及核磁共振数据如下:

Mp: 109-110°C;

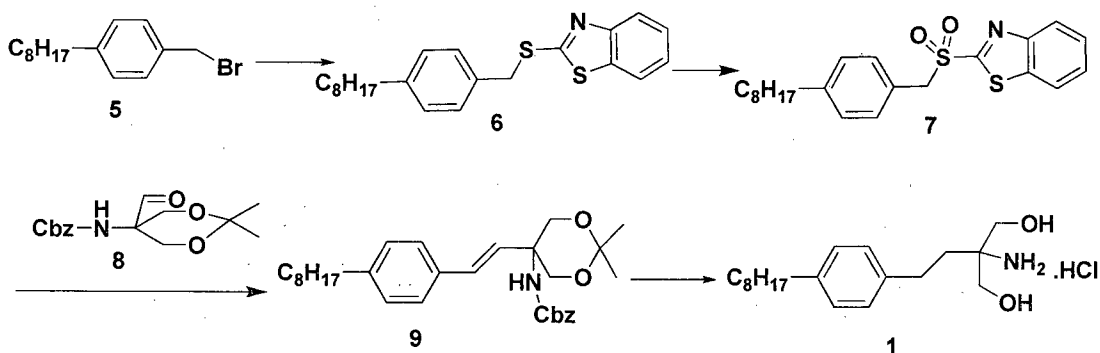
^1H NMR (500MHz, DMSO): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.25~1.28(m, 10H), 1.52(t, 2H), 1.64~1.68(m, 2H), 1.97(t, 2H), 2.51~2.53(m, 4H), 3.42~3.45 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.38(s, 2H), 7.08(d, 4H)

^{13}C NMR (100MHz, DMSO): $\delta = 13.8, 22.0, 28.0, 28.5, 28.7, 30.9, 31.2, 34.2, 34.6, 38.8, 58.7, 62.2, 127.9, 128.1, 139.1, 139.6$

尽管本发明的内容已经通过上述优选实施例作了详细介绍, 但应当认识到上述的描述不应被认为是对本发明的限制。在本领域技术人员阅读了上述内容后, 对于本发明的多种修改和替代都将是显而易见的。因此, 本发明的保护范围应由所附的权利要求来限定。

权利要求

1. 一种盐酸芬戈莫德的合成新方法,其特征在于,该方法包含以下具体步骤:



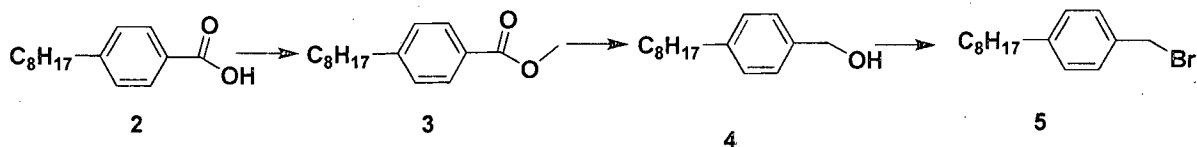
步骤 1, 化合物(5)与 2-巯基苯并噻唑在碱性条件下反应, 生成关键中间产物(6);

步骤 2, 产物(6)经氧化反应, 生成砒基化合物(7);

步骤 3, 砒基化合物(7)与原料醛基化合物(8)在碱性条件下发生克脑文格 (Knoevenagel) 缩合反应, 得到关键中间体 (9);

步骤 4, 中间体 (9) 经过加氢还原反应, 同时脱去氨基保护, 制得 5-氨基-5-(2-(4-正辛基苯基)乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环; 然后在稀盐酸中脱去丙酮叉保护, 同时成盐, 得到目标化合物盐酸芬戈莫德(1)。

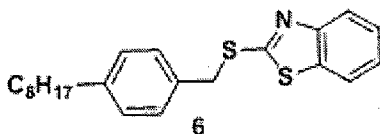
2. 如权利要求 1 所述的盐酸芬戈莫德的合成新方法, 其特征在于, 在步骤 1 中, 所述的化合物 (5) 是以 4-正辛基苯甲酸 (2) 为起始原料经常规的酯化得到产物 (3)、还原得到产物 (4), 最后通过溴代反应得到, 合成路线如下:



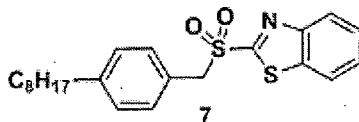
3. 如权利要求 1 所述的盐酸芬戈莫德的合成新方法, 其特征在于, 在步骤 2 中, 氧化反应通过加入氧化剂完成, 所述的氧化剂选自双氧水、间氯过氧苯甲酸、过一硫酸氢钾复合盐中的任意一种。

4. 如权利要求 1 所述的盐酸芬戈莫德的合成新方法, 其特征在于, 在步骤 3 中, 砜基化合物(7)与醛基化合物(8)的摩尔比为 1: 1.1~1.5; 所采用的碱为碳酸钾、氢氧化钠和叔丁醇钾中的任意一种。
5. 如权利要求 1 所述的盐酸芬戈莫德的合成新方法, 其特征在于, 在步骤 4 中, 加氢还原的反应条件为: 氢压为 1~20kg/cm², 溶剂为醇, 催化剂为按重量百分数计 5%-10%的钨碳。

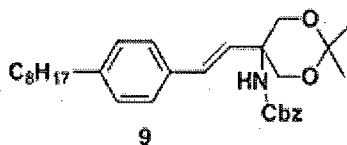
6. 式 (6) 所示的化合物:



7. 式 (7) 所示的化合物:



8. 式 (9) 所示的化合物:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/002034

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: C07C 215/-; C07C 213/-

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)

See the extra sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1765872 A (JIANGSU WUZHONG SUYAO MEDICINE DEVELOPMENT LIMITED LIABILITY COMPANY et al.), 03 May 2006 (03.05.2006), see claims 1-9, and embodiments 1-8	1-8
A	CN 1814583 A (XUZHOU NORMAL UNIVERSITY), 09 August 2006 (09.08.2006), see claims 1-6, and embodiments	1-8
PX	CN 102120720 A (GROWINGCHEM CO., LTD.), 13.07.2011 (13.07.2011), see claims 1-5, and embodiments 1-9	1-8

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
13 February 2012 (13.02.2012)

Date of mailing of the international search report
15 March 2012 (15.03.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Ying
Telephone No.: (86-10) **62086304**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/002034

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1765872 A	03.05.2006	CN 1310869 C	18.04.2007
CN 1814583 A	09.08.2006	CN 100548968 C	14.10.2009
CN 102120720 A	13.07.2011	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/002034

CONTINUATION:

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 215/28 (2006.01) i

C07C 213/00 (2006.01) i

2. Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNKI; IEE; CNPAT; STN (REG, CAPLUS): FTY720, GROWINGCHEM, fingolimod, gilenya, CAS RN: 162359-55-9, 20091014

<p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">参见附加页</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 style="text-align: center;">IPC: C07C215/-; C07C213/-</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;">参见附加页</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: 60%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 30%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN1765872A (江苏吴中苏药医药开发有限责任公司等) 03.5 月 2006 (03.05.2006) 参见权利要求 1-9, 实施例 1-8</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN1814583A (徐州师范大学) 09.8 月 2006 (09.08.2006) 参见权利要求 1-6, 实施例</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN102120720A (上海华升生物科技有限公司) 13.07.2011 (13.07.2011) 参见权利要求 1-5, 实施例 1-9</td> <td>1-8</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	A	CN1765872A (江苏吴中苏药医药开发有限责任公司等) 03.5 月 2006 (03.05.2006) 参见权利要求 1-9, 实施例 1-8	1-8	A	CN1814583A (徐州师范大学) 09.8 月 2006 (09.08.2006) 参见权利要求 1-6, 实施例	1-8	PX	CN102120720A (上海华升生物科技有限公司) 13.07.2011 (13.07.2011) 参见权利要求 1-5, 实施例 1-9	1-8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN1765872A (江苏吴中苏药医药开发有限责任公司等) 03.5 月 2006 (03.05.2006) 参见权利要求 1-9, 实施例 1-8	1-8												
A	CN1814583A (徐州师范大学) 09.8 月 2006 (09.08.2006) 参见权利要求 1-6, 实施例	1-8												
PX	CN102120720A (上海华升生物科技有限公司) 13.07.2011 (13.07.2011) 参见权利要求 1-5, 实施例 1-9	1-8												
<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 “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>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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>“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) “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>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “&” 同族专利的文件</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>国际检索实际完成的日期</p> <p style="text-align: center;">13.2 月 2012 (13.02.2012)</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align: center;">15.3 月 2012 (15.03.2012)</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 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>授权官员</p> <p style="text-align: center;">王颖</p> <p>电话号码: (86-10) 62086304</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/002034

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1765872A	03.05.2006	CN1310869C	18.04.2007
CN1814583A	09.08.2006	CN100548968C	14.10.2009
CN102120720A	13.07.2011	无	

续:

1 主题的分类

C07C215/28 (2006.01) i

C07C213/00 (2006.01) i

2 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))

WPI;EPODOC;CNKI;IEE;CNPAT;STN (REG, CAPLUS) 芬戈莫德, F T Y 7 2 0, 上海华升, fingolimod, gilenya, CAS RN: 162359-55-9, 20091014