

(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
2006 年 9 月 21 日 (21.09.2006)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2006/097014 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/000465
- (22) 国际申请日: 2005 年 4 月 8 日 (08.04.2005)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200510055212.0
2005 年 3 月 15 日 (15.03.2005) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 湖北浩信药业有限公司(HUBEI HAOXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国湖北省鄂州市葛店经济技术开发区三号工业区, Hubei 436070 (CN)。
- (71) 申请人及
- (72) 发明人: 姜能桥(JIANG, Nengqiao) [CN/CN]; 中国浙江省金华市婺城区南苑新村东 27 幢 1 单元 602 室, Zhejiang 321017 (CN)。尹先清(YIN, Xianqing) [CN/CN]; 中国湖北省荆州市南环路石油学院小区东 45 幢 1-401 室, Hubei 434023 (CN)。
- (74) 代理人: 北京润平知识产权代理有限公司(RUN-PING & PARTNERS); 中国北京市海淀区北四环西路 9 号银谷大厦 509 室, Beijing 100080 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, MC, 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。
- 所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING PRAMIPEXOLE

(54) 发明名称: 盐酸普拉克索的制备方法

(57) Abstract: A process for preparing pramipexole includes (S)-(-)-2-amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole reacting with HCl, wherein the (S)-(-)-2-amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole is obtained by contacting (-)-2-propionylamino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole with NaBH₄ and BF₃ in THF under N₂. The present process uses (-)-2-propionylamino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole as the starting material which is simple and easily available. The reaction condition is mild and is easily controlled, thus the present process enhances the reaction safety.

[见续页]

WO 2006/097014 A1



(57) 摘要:

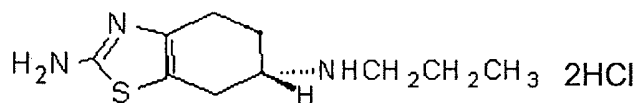
盐酸普拉克索的制备方法,该方法包括将(S)-(-)2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 接触反应,其中,(S)-(-)2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的制备方法包括在惰性气体保护下,将(-)2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 NaBH₄ 和 BF₃ 在四氢呋喃中接触反应,分离出(S)-(-)2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑。本发明提供的制备方法以(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑为原料,通过硼氢化还原、成盐而制备(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐,原料简单并且容易得到,反应条件温和,易于控制,因此使该制备方法的反应安全性提高。

盐酸普拉克索的制备方法

技术领域

本发明涉及由下列结构式(1)表示的盐酸普拉克索的制备方法,

结构式(1):



背景技术

盐酸普拉克索的化学名称为(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐,其中(S)表示盐酸普拉克索为S构型,(-)表示盐酸普拉克索是左旋的。盐酸普拉克索可以作为医药原料,用于配制治疗帕金森病的药物,盐酸普拉克索必须是S构型、左旋的才具有医药效果。目前,它的合成方法主要有:

J.Med.Chem.1987,30,494-498 公开了一种盐酸普拉克索的制备方法,该方法以(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑为原料,在THF(四氢呋喃)中通N₂保护下,与THF的硼烷溶液反应而得到(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑,然后转化为二盐酸盐。该制备方法的具体内容为,在室温并通N₂保护下,往含有(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的THF中逐滴加入THF的硼烷溶液,然后在50℃下搅拌反应1小时并冷却,再加入水和浓盐酸。蒸发掉THF并往水相中加入25%氢氧化钠溶液,然后过滤得到沉淀

((S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑)、对得到的沉淀进行水洗并将其在热的乙酸乙酯中溶解。去除溶液中的水分 (MgSO_4) 并浓缩, 过滤得到沉淀、用乙酸乙酯洗涤得到的沉淀, 将其转化成为二盐酸盐并从甲醇中重结晶得到(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐。该方法的缺点在于 THF 的硼烷溶液制造方法复杂, 不适合工业生产, 而且由于硼烷无色剧毒, 易燃、易爆, 易水解, 稳定性差, 不易保存运输, 因此反应安全性低。

发明内容

本发明的目的是为了克服上述方法原料不易制得、反应安全性低的缺点, 提供一种原料简单易得、反应安全性高的盐酸普拉克索的制备方法。

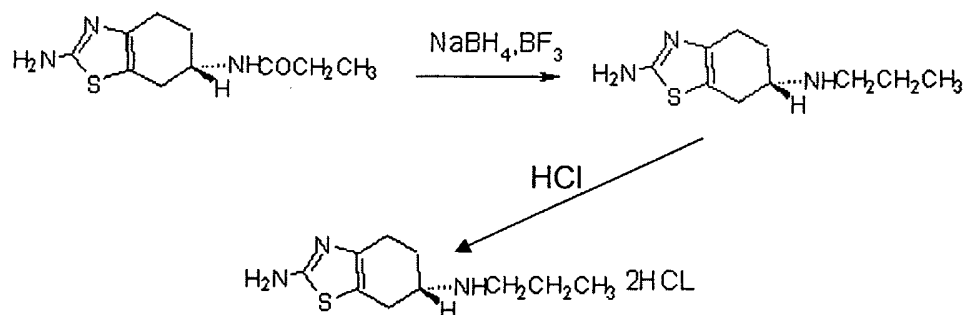
本发明提供的盐酸普拉克索的制备方法包括将(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 接触反应, 其中, (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的制备方法包括在惰性气体保护下, 将(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 NaBH_4 和 BF_3 在四氢呋喃中接触反应, 分离出得到的(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑。

本发明提供的制备方法以(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑为原料, 通过硼氢化还原、成盐而制备(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐。该制备方法的原料简单并且容易得到, 反应条件温和, 易于控制, 因此使该制备方法的反应安全性提

高。

具体实施方式

本发明提供的盐酸普拉克索的制备方法可以由以下反应方程式 1 表示：



反应方程式 1

在反应方程式 1 的第一步反应中，所述(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑、 NaBH_4 和 BF_3 的摩尔比为 1:4:6-1:10:13，优选为 1:6:8-1:9:11。

所述四氢呋喃 (THF) 作为溶剂使用，其体积用量为 NaBH_4 重量的 4-10 倍 (体积/重量)。

所述惰性气体指任何不与反应物或产物发生化学反应的气体，如氮气、元素周期表中零族的气体中的一种或几种，优选为氮气。

在反应时，(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑、 NaBH_4 和 BF_3 的加入顺序优选为，先将 NaBH_4 加入到四氢呋喃中，然后再分别加入(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑和 BF_3 。优选情况下，在三种反应物的加入过程中，不断搅拌，并保持温度在 10°C

以下, 优选为 0-7°C, 更优选为 0-5°C。所述 BF₃ 优选以 BF₃ 乙醚溶液的形式加入, 所述 BF₃ 乙醚溶液的浓度为 3.5-7.5 摩尔/升, 优选为 4-7 摩尔/升。

上述反应物质混合后, 第一步反应((-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 NaBH₄ 和 BF₃ 的接触反应) 的反应温度为 0-80°C, 优选为 0-60°C, 反应时间至少为 0.5 小时, 优选为 0.5-10 小时, 更优选为 1-8 小时。优选情况下, 采用分段反应的方式, 即在 0-35°C 下反应 1-3 小时; 在 40-60°C 下反应 2-5 小时; 在 0-5°C 下冷却 10-20 分钟。

所述(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的分离可以采用公知的方法, 如加入盐酸溶液, 盐酸与(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑反应生成(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑一盐酸盐和/或二盐酸盐, 然后蒸发掉 THF。将蒸发掉 THF 后的残余物溶于水中, 加入碱性溶液, 如氢氧化钠溶液、碳酸钠水溶液或氨水, 将溶液 pH 值调节为 10-13。此时(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑一盐酸盐和/或二盐酸盐与碱性溶液反应生成(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑, (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑不溶于水, 则从溶液中析出。分离出固体产物, 并洗涤、干燥得到的固体产物。所述盐酸溶液的体积为 NaBH₄ 的重量的 15-25 倍(体积/重量), 所述盐酸溶液的浓度为 15-25 重量%; 所述分离可以采用公知的方法, 如真空过滤、机械离心; 所述洗涤可以采用公知的方法, 如淋洗、浸泡, 洗涤液可以选自水、丙酮、甲醇中的一种或几种, 优选为水; 所述干燥可以采用公知的方法和技术,

如自然干燥、加热干燥、鼓风干燥、真空干燥等。

第二步反应中,可以采用现有技术中的任何方法将(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 接触反应。例如,将上述得到的固体产物(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑溶于溶剂中,通入 HCl 气体,在 5-15℃下搅拌反应 0.5-2 小时,分离出固体产物,并洗涤、干燥得到的固体产物。所述溶剂选自液体醇、液体酮中的一种或几种,优选为液体醇中的一种或几种,更优选为 C₁-C₆ 的液体醇中的一种或几种;所述溶剂的体积用量为(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑重量的 6-10 倍(体积/重量);为了使(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑转化成为(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐,(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 的摩尔比至少为 1:2, HCl 用量的增加可以提高(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的转化率,但是当 HCl 的用量增加到一定限度时,转化率不再提高,因此为了节省成本,二者的摩尔比优选为 1:2.5-1:4.0。所述分离可以采用公知的方法,如真空过滤、机械离心;所述洗涤可以采用公知的方法,如淋洗、浸泡,洗涤所用的溶液可以选自甲醇、乙醇和丙醇中的一种或几种,优选为甲醇;所述干燥可以采用公知的方法和技术,如自然干燥、加热干燥、鼓风干燥、真空干燥等。

按照本发明提供的盐酸普拉克索的制备方法得到的(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐的熔点为 290-297℃,比旋光度为 $\alpha_d^{20} = -63.5 - -66.5$, 第一步反应的产率为 60-68%; 第二步

反应的产率为 75-91%。

下面将通过实施例来更详细地描述本发明。

实施例 1

该实施例用于说明本发明的盐酸普拉克索的制备方法。

(1) (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的制备

将 0.325 摩尔 NaBH_4 加入到盛有 60 毫升无水 THF 的三口烧瓶中，通入 N_2 气保护，在温度为 2°C 并不断搅拌的条件下，加入 0.05 摩尔 (-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑，混合均匀后再加入 100 毫升 5 摩尔/升的 BF_3 乙醚溶液 (0.5 摩尔 BF_3)。然后升温至 10°C ，在不断搅拌的条件下反应 1.5 小时，再将反应混合物加热到 45°C ，在不断搅拌的条件下反应 4.5 小时，然后在 2°C 下冷却 18 分钟。

往上述反应后的混合物中加入 200 毫升浓度为 20% 的盐酸溶液，然后蒸发掉 THF。将残余物溶于 600 毫升水中，用 0.5 摩尔/升的 NaOH 溶液调节 pH 值至 12.5，(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑从溶液中析出，利用真空过滤分离出固体产物，并用水洗涤得到的固体产物，然后鼓风干燥得到 6.9 克 (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑，熔点为 $130-138^\circ\text{C}$ ，产率为 65%。

(2) (S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐的制备

将 (1) 中得到的 6.9 克 (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑溶于 50 毫升乙醇中，鼓泡通入 0.09 摩尔 HCl 气体，在 6°C 下搅

拌反应 1 小时，利用真空过滤分离出固体产物，用冷甲醇洗涤该固体产物至洗液无色为止，真空干燥得到 7.4 克白色结晶即为(S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐，熔点为 290-297℃，产率 80%。

实施例 2

该实施例用于说明本发明的盐酸普拉克索的制备方法。

(1) (S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的制备

将 0.40 摩尔 NaBH_4 加入到盛有 120 毫升无水 THF 的三口烧瓶中，通入 N_2 气保护，在温度为 4℃ 并不断搅拌的条件下，加入 0.05 摩尔 (-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑，混合均匀后再加入 70 毫升 6 摩尔/升的 BF_3 乙醚溶液 (0.42 摩尔 BF_3)。然后升温至 30℃，在不断搅拌的条件下反应 2.5 小时，再将反应混合物加热到 55℃，在不断搅拌的条件下反应 2.5 小时，然后在 5℃ 下冷却 10 分钟。

往上述反应后的混合物中加入 350 毫升浓度为 22% 的盐酸溶液，并蒸发掉 THF。然后将残余物溶于 600 毫升水中，用 0.5 摩尔/升的 NaOH 溶液调节 pH 值至 10.5，(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑从溶液中析出，利用真空过滤分离出固体产物，并用水洗涤得到的固体产物，然后鼓风干燥得到 7.17 克(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑，熔点为 130-138℃，产率为 68%。

(2) (S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐的

制备

将 (1) 中得到的 7.17 克(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑溶于 60 毫升异戊醇中, 鼓泡通入 0.13 摩尔 HCl 气体, 在 12℃ 下搅拌反应 1.5 小时, 利用真空过滤分离出固体产物, 用冷甲醇洗涤该固体产物至洗液无色为止, 真空干燥得 8.69 克白色结晶即为 (S)-(-)-2-氨基-6-(丙氨基)-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐, 熔点为 290-297℃, 产率 90%。

权利要求书

1、盐酸普拉克索的制备方法，该方法包括将(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 接触反应，其特征在于，(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑的制备方法包括在惰性气体保护下，将(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 NaBH₄ 和 BF₃ 在四氢呋喃中接触反应，分离出(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑、NaBH₄ 和 BF₃ 的摩尔比为 1:4:6-1:10:13。

3、根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述(-)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑、NaBH₄ 和 BF₃ 的摩尔比为 1:6:8-1:9:11。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述四氢呋喃的体积用量为 NaBH₄ 重量的 4-10 倍。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述惰性气体为氮气。

基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑溶于溶剂中,通入 HCl 气体,在 5-15 °C 下搅拌反应 0.5-2 小时,分离出固体产物、并洗涤、干燥得到的固体产物。

12、根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述溶剂选自液体醇、液体酮中的一种或几种。

13、根据权利要求 12 所述的方法,其特征在于,所述溶剂为 C₁-C₆ 的液体醇中的一种或几种。

14、根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 的摩尔比至少为 1:2。

15、根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述(S)-(-)-2-氨基-6-丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与 HCl 的摩尔比为 1:2.5-1:4。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/00465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/82, A61K31/425

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)

IPC7:C07D277/82, A61K31/425

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)

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS: pramipexole; 104632-26-0

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4843086A, 27.Jun.1989, see the whole document	1-15
A	J.Med.Chem. 1987, vol. 30, 494-498	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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
27.Jun.2005

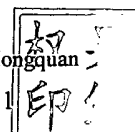
Date of mailing of the international search report
28 · JUL 2005 (28 · 07 · 2005)

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

WU Hongquan

Telephone No. (86-10)62085611



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/00465

Patent Documents referred in the Report			Publication Date	Patent Family			Publication Date
US	4843086	A	19890627	EP	0186087	A	19860702
				DE	3447075	A	19860703
				JP	61155377	A	19860715
				AU	5154485	A	19860717
				NO	8505195	A	19860714
				DK	8505902	A	19860623
				DE	3508947	A	19860918
				FI	8505102	A	19860623
				HU	39736	A	19861028
				PT	81735	A	19861229
				ES	8702787	A	19870401
				DD	242230	A	19870121
				ZA	8509731	A	19870622
				ES	8707513	A	19871016
				ES	8707514	A	19871016
				ES	8707515	A	19871016
				US	4731374	A	19880315
				EP	0186087	B	19890823
				DE	3572485	G	19890928
				CA	1263653	A	19891205
				US	4886812	A	19891212
				IL	77415	A	19900319
				CS	9104099	A2	19920916
				DK	168862	B	19940627
				KR	9309791	B1	19931011
				BR	1100678	A3	19980428

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/00465

A. 主题的分类

C07D277/82, A61K31/425

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7:C07D277/82, A61K31/425

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS: 普拉克索; pramipexole; 104632-26-0

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	US4843086A, 27.6 月 1989, 参见全文	1-15
A	J.Med.Chem. 1987, vol. 30, 494-498	1-15

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

27.6 月 2005

国际检索报告邮寄日期

28.7月 2005 (28.07.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

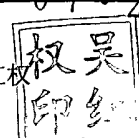
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

吴红权

电话号码: (86-10)62085611



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/00465

检索报告中引用的 专利文件			公布日期	同族专利			公布日期
US	4843086	A	19890627	EP	0186087	A	19860702
				DE	3447075	A	19860703
				JP	61155377	A	19860715
				AU	5154485	A	19860717
				NO	8505195	A	19860714
				DK	8505902	A	19860623
				DE	3508947	A	19860918
				FI	8505102	A	19860623
				HU	39736	A	19861028
				PT	81735	A	19861229
				ES	8702787	A	19870401
				DD	242230	A	19870121
				ZA	8509731	A	19870622
				ES	8707513	A	19871016
				ES	8707514	A	19871016
				ES	8707515	A	19871016
				US	4731374	A	19880315
				EP	0186087	B	19890823
				DE	3572485	G	19890928
				CA	1263653	A	19891205
				US	4886812	A	19891212
				IL	77415	A	19900319
				CS	9104099	A2	19920916
				DK	168862	B	19940627
				KR	9309791	B1	19931011
				BR	1100678	A3	19980428