

(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
2018 年 4 月 26 日 (26.04.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/072702 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 413/10 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/106647
- (22) 国际申请日: 2017 年 10 月 18 日 (18.10.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610915634.9 2016 年 10 月 20 日 (20.10.2016) CN
- (71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(**MEDSHINE DISCOVERY INC.**) [CN/CN]; 中国江
苏省南京市高新开发区高新路 9 号商务办
公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。
- (72) 发明人: 李宗斌 (**LI, Zongbin**); 中国上海市浦东
新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 刘

玲 (**LIU, Ling**); 中国上海市浦东新区富特中
路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

- (74) 代理人: 北京品源专利代理有限公司 (**BEYOND
ATTORNEYS AT LAW**); 中国北京市海淀区莲花
池东路 39 号西金大厦 6 层, Beijing 100036 (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, 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,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) **Title:** IMIDAZOLE COMPOUND CRYSTAL FORM, SALT TYPE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种咪唑类化合物的晶型、盐型及其制备方法

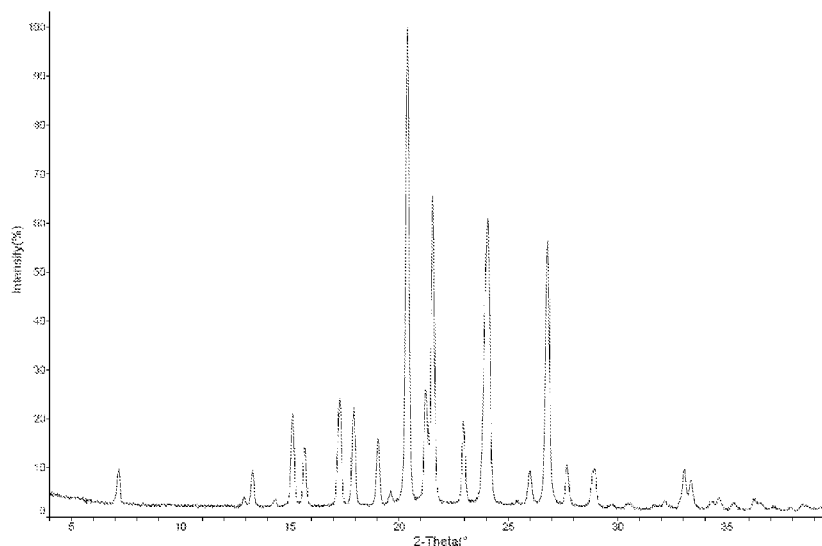


图 1

(57) **Abstract:** The invention discloses a crystal form and a salt type of an imidazole compound, and a preparation method therefor, and further comprises the use of the crystal form and the salt type for preparing medicaments for treating cerebrovascular disease.

(57) 摘要: 本发明公开了一种咪唑类化合物晶型、盐型及其制备方法, 还包括所述晶型和盐型在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。

(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))。

一种咪唑类化合物的晶型、盐型及其制备方法

相关申请的引用

本申请要求于2016年10月20日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201610915634.9号中国发明专利申请的权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本发明公开了一种咪唑类化合物晶型、盐型及其制备方法，还包括所述晶型和盐型在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。

背景技术

蛋白酪氨酸激酶是一类将磷酸基团从ATP催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶，其在正常细胞生长中起作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶起作用，并且通过该过程影响信号，进而调节细胞生长。例如，FGFR (Fibroblast growth factor receptor, 成纤维细胞生长因子受体)、VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor, 血管内皮细胞生长因子受体)和PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor, 血小板衍生生长因子受体)。然而，在某些条件下，这些受体或者突变或者过量表达，变得异常，引起细胞繁殖不受控制，导致肿瘤生长，最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程，起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

不受控制的血管生成是癌症的标志。在1971年Dr. Judah Folkman提出，肿瘤生长取决于血管生成，(参见Folkman, New England Journal of Medicine, 285: 1182-86 (1971))。根据Dr. Judah Folkman在不生长另外的血管以滋养肿瘤的情况下，肿瘤仅能生长到一定的尺寸。在其最简单的表述中指出，一旦发生了肿瘤“成活”，肿瘤细胞群的每次增加必须由在肿瘤上会聚的新毛细管的增加来进行。目前理解的肿瘤的“成活”是指肿瘤生长的血管前相，其中占几个立方毫米体积并且不超过几百万个细胞的肿瘤细胞群可以存活于现存的宿主微血管上。

已经表明，可以通过抑制血管生成而不是抑制肿瘤细胞本身的增殖来治疗肿瘤。血管生成已经与大量不同类型的癌症相关，所述的癌症包括实体瘤和血液运载的肿瘤。与血管生成相关的实体瘤包括但不限于：横纹肌肉瘤，视网膜母细胞瘤，尤因肉瘤，成神经细胞瘤和骨肉瘤。血管生成与乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌相关。血管生成还与血液运载的肿瘤相关，所述的血液运载的肿瘤如白血病，淋巴瘤，多发性骨髓瘤以及各种急性或慢性骨髓肿瘤疾病中的任何一种，其中发生白血细胞不受限制的增殖，通常伴随有贫血、削弱的血液凝固以及淋巴结、肝和脾的增大。还认为，血管生成在骨髓异

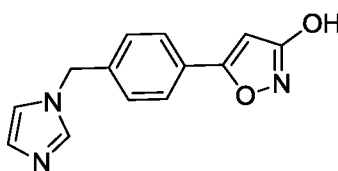
常中起一定作用，所述的异常引起白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

血管生成在癌症的转移中起主要作用，如果能够抑制或消除血管源活性，那么尽管肿瘤存在也将不生长。在疾病状态下，防止血管生成可以减少由新微血管系统的侵入而导致的损伤。针对血管源性过程的控制的疗法可能导致这些疾病的去除或减轻。

其中，FGFR (Fibroblast growth factor receptor, 成纤维细胞生长因子受体)、VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor, 血管内皮细胞生长因子受体) 和 PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor, 血小板衍生生长因子受体) 抑制剂抑制血管生成研究越来越成熟。

发明内容

本发明提供了化合物 1 的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 20.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。



化合物1

本发明的一些方案中, 上述化合物 1 的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 15.13 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 17.28 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 17.92 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 20.39 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 21.55 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 22.95 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 24.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$, 26.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述化合物 1 的 A 晶型, 其 XRPD 图谱如图 1 所示。

本发明的一些方案中, 上述化合物 1 的 A 晶型, 其 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。

表 1 化合物 1 的 A 晶型 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)
1	7.176	12.3091	7.3	14	22.954	3.8712	17.2
2	12.916	6.8485	2.1	15	24.058	3.696	60
3	13.309	6.6471	7.7	16	26.009	3.4231	6.8
4	14.351	6.1666	1.5	17	26.8	3.3238	55.3
5	15.126	5.8524	19.5	18	27.688	3.2192	8.4
6	15.695	5.6416	12.5	19	28.949	3.0817	8.1
7	17.275	5.129	22.7	20	32.147	2.7821	1.5
8	17.925	4.9445	20.7	21	33.07	2.7065	8.5
9	19.031	4.6594	13.8	22	33.367	2.6831	5.8
10	19.621	4.5207	2.2	23	34.632	2.588	2.6

11	20.39	4.3519	100	24	35.265	2.5429	1.5
12	21.22	4.1836	23.7	25	36.286	2.4737	2.3
13	21.553	4.1196	64.5	26	39.621	2.2728	4.6

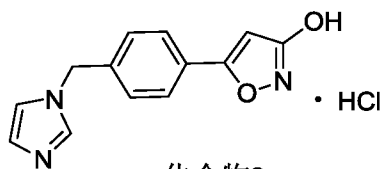
本发明的一些方案中，上述化合物 1 的 A 晶型，其差示扫描量热曲线在 $236.62^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰。

本发明的一些方案中，上述化合物 1 的 A 晶型，其 DSC 图谱如图 2 所示。

本发明的一些方案中，上述化合物 1 的 A 晶型，其热重分析曲线在 $215.64^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 处失重达 $0.3950 \pm 0.2\%$ 。

本发明的一些方案中，上述化合物 1 的 A 晶型，其 TGA 图谱如图 3 所示。

本发明还提供了化合物 1 的盐酸盐，如化合物 2 所示。



化合物2

本发明还提供了化合物 2 的 B 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $17.49 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.40 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.83 \pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中，上述化合物 2 的 B 晶型，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $15.99 \pm 0.2^{\circ}$ ， $17.49 \pm 0.2^{\circ}$ ， $18.79 \pm 0.2^{\circ}$ ， $21.60 \pm 0.2^{\circ}$ ， $24.22 \pm 0.2^{\circ}$ ， $25.40 \pm 0.2^{\circ}$ ， $26.11 \pm 0.2^{\circ}$ ， $27.83 \pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中，上述化合物 2 的 B 晶型，其 XRPD 图谱如图 4 所示。

本发明的一些方案中，上述化合物 2 的 B 晶型，其 XRPD 图谱解析数据如表 2 所示。

表 2 化合物 2 的 B 晶型 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)
1	12.14	7.2843	2	18	24.985	3.561	1.4
2	12.392	7.1369	1.2	19	25.402	3.5034	100
3	12.7	6.9647	3.5	20	26.112	3.4098	52
4	15.99	5.5381	19.9	21	26.721	3.3335	7.4
5	17.489	5.0666	52.1	22	27.83	3.203	52.6
6	17.926	4.9442	4.2	23	28.262	3.1551	1.5
7	18.163	4.8802	14.5	24	28.835	3.0937	2.9
8	18.79	4.7186	18.9	25	29.015	3.0749	3.7
9	19.922	4.4532	1.9	26	30.346	2.943	7.5
10	21.595	4.1118	22.6	27	30.685	2.9112	2.3
11	21.991	4.0386	7.4	28	31.295	2.8559	15.9
12	22.678	3.9178	2.4	29	32.027	2.7922	4.1
13	22.917	3.8774	1.3	30	33.604	2.6647	2.5

14	23.814	3.7333	1.5	31	34.039	2.6317	2.3
15	24.215	3.6724	16.9	32	34.966	2.564	2.5
16	24.314	3.6577	13.5	33	35.348	2.5371	3.2
17	24.512	3.6287	3.6	34	36.623	2.4517	4.8

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 B 晶型,其差示扫描量热曲线在 $234.93^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰的起始点。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 B 晶型,其 DSC 图谱如图 5 所示。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 B 晶型,其热重分析曲线在 $207.16\pm 5^{\circ}\text{C}$ 处失重达 $1.002\pm 0.5\%$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 B 晶型,其 TGA 图谱如图 6 所示。

本发明还提供了化合物 2 的 C 晶型,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $12.70\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.21\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.79\pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $12.70\pm 0.2^{\circ}$, $16.21\pm 0.2^{\circ}$, $21.34\pm 0.2^{\circ}$, $22.90\pm 0.2^{\circ}$, $23.57\pm 0.2^{\circ}$, $24.79\pm 0.2^{\circ}$, $33.54\pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $12.70\pm 0.2^{\circ}$, $15.88\pm 0.2^{\circ}$, $16.21\pm 0.2^{\circ}$, $21.34\pm 0.2^{\circ}$, $22.90\pm 0.2^{\circ}$, $23.57\pm 0.2^{\circ}$, $24.79\pm 0.2^{\circ}$, $33.54\pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 XRPD 图谱如图 7 所示。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 XRPD 图谱解析数据如表 3 所示。

表 3 化合物 2 的 C 晶型 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)
1	6.603	13.3749	2.3	17	25.031	3.5546	4.6
2	8.594	10.28	4	18	26.028	3.4205	11.1
3	10.33	8.5565	7.9	19	26.427	3.3698	15.4
4	12.695	6.9673	30.3	20	27.333	3.2602	10.5
5	15.875	5.578	28.3	21	27.668	3.2215	3.4
6	16.211	5.4632	100	22	28.183	3.1638	10.5
7	17.161	5.1628	13.4	23	29.935	2.9825	8.4
8	18.284	4.8481	3.8	24	30.311	2.9463	2.6
9	18.696	4.7421	15.2	25	31.014	2.8811	4.1
10	19.744	4.4929	1.9	26	31.49	2.8386	2.1
11	20.676	4.2923	2.7	27	32.717	2.7349	7.1
12	21.339	4.1605	15.4	28	33.544	2.6693	22.5

13	22.9	3.8802	20.6	29	34.197	2.6199	2.6
14	23.567	3.772	19.6	30	34.805	2.5755	3.2
15	24.456	3.6368	9.1	31	37.885	2.3729	2.5
16	24.787	3.589	47.1				

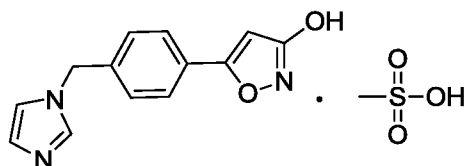
本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其差示扫描量热曲线在 $231.55^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰的起始点。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 DSC 图谱如图 8 所示。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其热重分析曲线在 $207.97\pm 5^{\circ}\text{C}$ 处失重达 $0.9093\pm 0.5\%$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 2 的 C 晶型,其 TGA 图谱如图 9 所示。

本发明还提供了化合物 1 的甲磺酸盐,如化合物 3 所示。



化合物3

本发明还提供了化合物 3 的 D 晶型,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $15.48\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.42\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.74\pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 3 的 D 晶型,其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $14.85\pm 0.2^{\circ}$, $15.48\pm 0.2^{\circ}$, $18.42\pm 0.2^{\circ}$, $20.90\pm 0.2^{\circ}$, $21.95\pm 0.2^{\circ}$, $22.74\pm 0.2^{\circ}$, $26.96\pm 0.2^{\circ}$, $29.42\pm 0.2^{\circ}$ 。

本发明的一些方案中,上述化合物 3 的 D 晶型,其 XRPD 图谱如图 10 所示。

本发明的一些方案中,上述化合物 3 的 D 晶型,其 XRPD 图谱解析数据如表 4 所示。

表 4 化合物 3 的 D 晶型 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ($^{\circ}$)	面间距 ($\text{\AA}$)	相对强度 (%)
1	7.817	11.3009	3.8	19	25.559	3.4822	9.7
2	9.044	9.7701	2.6	20	25.754	3.4563	11
3	11.02	8.0221	23	21	26.109	3.4101	16.7
4	12.586	7.0275	2.1	22	26.508	3.3597	6.1
5	13.388	6.6079	1.7	23	26.958	3.3046	31.1
6	14.847	5.9618	53.2	24	27.852	3.2006	1.9
7	15.475	5.7213	58.6	25	28.497	3.1296	5
8	17.945	4.939	30.2	26	28.595	3.1191	6.7
9	18.42	4.8128	100	27	29.421	3.0334	49.7

10	18.991	4.6693	11.9	28	29.758	2.9998	1.8
11	19.419	4.5673	25.7	29	30.257	2.9514	2.9
12	20.904	4.2461	33.9	30	31.809	2.8109	2.4
13	21.947	4.0466	34.6	31	32.715	2.7351	1.8
14	22.737	3.9078	59.4	32	33.92	2.6406	5.5
15	23.306	3.8135	24.3	33	34.038	2.6317	7.5
16	23.427	3.7941	13.9	34	34.375	2.6067	2.5
17	24.534	3.6254	6.8	35	36.164	2.4817	3.4
18	25.083	3.5473	6.3	36	37.157	2.4177	4.6

本发明的一些方案中，上述化合物 3 的 D 晶型，其差示扫描量热曲线在 $185.44^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述化合物 3 的 D 晶型，其 DSC 图谱如图 11 所示。

本发明的一些方案中，上述化合物 3 的 D 晶型，其热重分析曲线在 $202.10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 处失重达 $0.6813\pm 0.3\%$ 。

本发明的一些方案中，上述化合物 3 的 D 晶型，其 TGA 图谱如图 12 所示。

本发明还提供了化合物 1 的 A 晶型、化合物 2、化合物 2 的 B 晶型、化合物 2 的 C 晶型、化合物 3 或化合物 3 的 D 晶型在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。

技术效果

化合物 1 的 A 晶型、化合物 2 的 B 晶型、化合物 2 的 C 晶型和化合物 3 的 D 晶型性质稳定，吸湿性小，水溶性好，成药前景良好。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合

成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明采用下述缩略词：DMF 代表二甲基甲酰胺；MsOH 代表甲磺酸； EtOH 代表乙醇； NaOH 代表氢氧化钠。

化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

本发明粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：布鲁克 D8 advance X-射线衍射仪

测试方法：大约 10 ~ 20 mg 样品用于 XRPD 检测。

详细的 XRPD 参数如下：

光管：Cu, $K\alpha$, ($\lambda=1.54056\text{\AA}$).

光管电压：40 kV，光管电流：40 mA

发散狭缝：0.60 mm

探测器狭缝：10.50 mm

防散射狭缝：7.10 mm

扫描范围：4-40 deg

步径：0.02 deg

步长：0.12 秒

样品盘转速：15 rpm

本发明差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 方法

仪器型号：TA Q2000 差示扫描量热仪

测试方法：取样品 (~ 1 mg) 置于 DSC 铝锅内进行测试，在 50 mL/min N_2 条件下，以 10 °C /min 的升温速率，加热样品从 25 °C 到 300 °C 或 350 °C。

本发明热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA) 方法

仪器型号：TA Q5000 热重分析仪

测试方法：取样品 (2 ~ 5 mg) 置于 TGA 铂金锅内进行测试，在 25 mL/min N_2 条件下，以 10 °C /min 的升温速率，加热样品从室温到 300 °C。

附图说明

图 1 为化合物 1 的 A 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 2 为化合物 1 的 A 晶型的 DSC 谱图。

图 3 为化合物 1 的 A 晶型的 TGA 谱图。

图 4 为化合物 2 的 B 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 5 为化合物 2 的 B 晶型的 DSC 谱图。

图 6 为化合物 2 的 B 晶型的 TGA 谱图。

图 7 为化合物 2 的 C 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 8 为化合物 2 的 C 晶型的 DSC 谱图。

图 9 为化合物 2 的 C 晶型的 TGA 谱图。

图 10 为化合物 3 的 D 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 11 为化合物 3 的 D 晶型的 DSC 谱图。

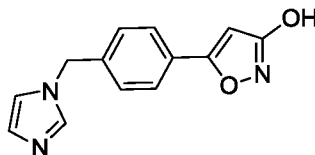
图 12 为化合物 3 的 D 晶型的 TGA 谱图。

具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

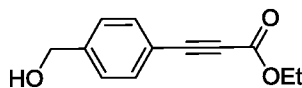
实施例 1 化合物 2 的 B 晶型的制备

5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)异噁唑-3-酚



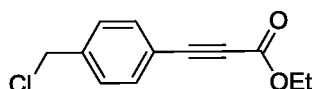
化合物 1A

3-(4-(羟甲基)苯基)丙炔酸乙酯



化合物 1B

3-(4-(氯甲基)苯基)丙炔酸乙酯



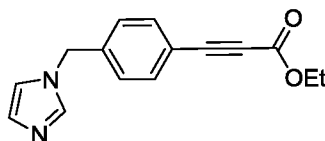
氮气保护下，4-碘苯甲醇（73 克，311 毫摩尔），丙炔酸乙酯（91.4 克，933 毫摩尔）和氧化亚铜（44.6 克，311 毫摩尔）的 DMF（700 毫升）混合物在 110 °C 下搅拌 8 小时。冷却过滤，滤液减压浓缩除去大部分 DMF，残余物加入水（400 毫升），用乙酸乙酯（300 毫升 × 3）萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，粗品通过柱色谱纯化得到化合物 1A（浅灰色固体，45 克，70% 产率）。LCMS (ESI) m/z: 205 (M+H⁺)

0 °C 下，往实施例 1A（45 克，225 毫摩尔）和 DMF（0.5 毫升）的二氯甲烷（200 毫升）溶液中滴加

氯化亚砷（104 克，881 毫摩尔），滴加完毕后，混合物在 20 °C 下搅拌 1 小时。减压蒸除大部分溶剂和剩余的氯化亚砷，残余物通过硅胶色谱法纯化得到化合物 1B（无色液体，37.5 克，76.4%产率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。LCMS (ESI) *m/z*: 223 (M+H⁺)。

化合物 1C

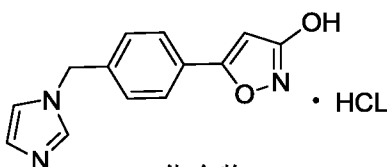
3-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)丙炔酸乙酯



实施例 1B（37 克，161 毫摩尔），咪唑（22 克，322 毫摩尔），碘化钾（22 克，322 毫摩尔）和碳酸钾（44.7 克，323 毫摩尔）的丙酮（370 毫升）混合物在 50~60 °C 搅拌 3 小时。冷却过滤，滤液倒入水（1.2 升）中，用乙酸乙酯（600 毫升 × 3）萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过硅胶色谱法纯化得到化合物 1C（白色固体，18 克，32.2%产率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.50-7.63 (m, 3 H), 7.07-7.18 (m, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。LCMS (ESI) *m/z*: 255 (M+H⁺)。

化合物 2 的 B 晶型

5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)异噁唑-3-酚



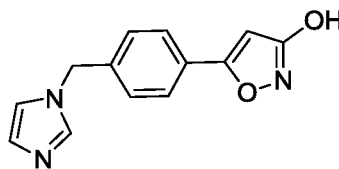
化合物 2

0 °C 下，固体 NaOH（14.2 克，350 毫摩尔）溶解于水（60 毫升）中，分批加入羟胺盐酸盐（14.8 克，350 毫摩尔），搅拌 10 分钟后，将此溶液分批加入实施例 1C（18 克，70.8 毫摩尔）的甲醇（60 毫升）溶液。混合物在 30~40 °C 搅拌 3 小时。减压蒸除大部分溶剂，残余物用 4 N 氯化氢甲醇溶液（200 毫升）酸化，过滤并蒸发，粗品用乙醇（100 毫升）打浆 1 小时后，过滤干燥得到化合物 2 的 B 晶型（白色固体，6.5 克，36%产率）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ9.12 (s, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.28 Hz, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H)。LCMS (ESI) *m/z*: 242 (M+H⁺)。

实施例 2 化合物 2 的 C 晶型的制备

取 30 mg 的化合物 2 的 B 晶型加入 0.1 mL 甲醇中，形成悬浊液。悬浊液样品置于恒温均匀仪上（40°C）振摇 2 天（避光）。残留的固体物离心分离，并在 40°C 真空干燥箱中干燥过夜得化合物 2 的 C 晶型。

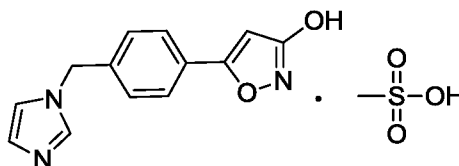
实施例 3 化合物 1 的 A 晶型的制备



化合物1

取化合物 2 的 B 晶型 (5 g)置于 50 mL 圆底烧瓶中,加入纯净水(50 mL)成澄清溶液,室温搅拌下滴加 aq. NaOH (2M, 9 mL), 约 10 分钟滴加完毕,逐渐析出白色固体,过滤,固体先后用水 (50 mL) 和丙酮 (50 mL) 冲洗,干燥得到化合物 1 的 A 晶型 (4 g, 产率: 92%)。

实施例 4 化合物 3 的 D 晶型的制备



化合物3

取化合物 1 的 A 晶型 (1.8 g)置于 50 mL 圆底烧瓶中,加入纯净水(5 mL), 室温搅拌下慢慢滴加 MsOH (0.93 g), 搅拌 0.5 小时直至溶液变澄清。反应液冻干后所得固体再加入 EtOH (5 mL)和水(0.5 mL), 搅拌 0.5 小时, 过滤, 干燥得到化合物 3 的 D 晶型 (0.5 g, 产率: 20%, 白色固体)。

实验例 1: 化合物 1 的 A 晶型在不同溶剂中的溶解度实验

本溶解度实验是在常温条件下采用手动逐级稀释的方法并同时观察溶解情况进行测定的。取 2~2.5 mg 的化合物 1 的 A 晶型加入到不同的液相小瓶中, 然后少量多次加入有机溶剂或溶剂混合物 (表 4), 观察化合物的溶解情况。化合物的溶解度试验结果见表 4。

表 4 化合物 1 的 A 晶型在不同溶剂中的溶解度

编号	溶剂	溶解度(mg/mL)	结论
1	甲醇	<2	微溶或极微溶解
2	乙醇	<2	微溶或极微溶解
3	异丙醇	<2	微溶或极微溶解
4	正丁醇	<2	微溶或极微溶解
5	乙腈	<2	微溶或极微溶解
6	丙酮	<2	微溶或极微溶解
7	甲基乙基酮	<2	微溶或极微溶解
8	甲基异丁基酮	<2	微溶或极微溶解
9	乙酸乙酯	<2	微溶或极微溶解
10	乙酸异丙酯	<2	微溶或极微溶解
11	甲基叔丁基醚	<2	微溶或极微溶解
12	四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解
13	2-甲基四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解

14	甲苯	<2	微溶或极微溶解
15	庚烷	<2	微溶或极微溶解
16	环己烷	<2	微溶或极微溶解
17	1,4-二氧六环	<2	微溶或极微溶解
18	水	<2	微溶或极微溶解
19	甲醇-水(1:1)	<2	微溶或极微溶解
20	甲醇-水(3:1)	<2	微溶或极微溶解
21	乙醇-水(1:1)	<2	微溶或极微溶解
22	乙醇-水(3:1)	<2	微溶或极微溶解
23	乙腈-水(1:1)	<2	微溶或极微溶解
24	丙酮-水(1:2)	<2	微溶或极微溶解
25	异丙醇-水(1:1)	<2	微溶或极微溶解

实验例 2：化合物 1 的 A 晶型在不同溶剂中的稳定性实验

取 30 mg 的化合物 1 的 A 晶型多份，分别加入 0.2~0.3 mL 的下表中的单一或混合溶剂，40°C 条件下搅拌 1 天后离心。收集所有样品中的固体，于真空干燥箱中（40°C）干燥过夜，XRPD 检测其晶型状态。结果见表 5。

表 5 化合物 1 的 A 晶型在不同溶剂中的稳定性实验

序号	溶剂	外观(1 天)	结果
1	甲醇	混悬液	A 晶型
2	乙醇	混悬液	A 晶型
3	异丙醇	混悬液	A 晶型
4	丙酮	混悬液	A 晶型
5	乙腈	混悬液	A 晶型
6	四氢呋喃	混悬液	A 晶型
7	乙酸乙酯	混悬液	A 晶型
8	乙醇-水(3:1)	混悬液	A 晶型
9	乙腈-水(1:1)	混悬液	A 晶型
10	异丙醇-水(1:1)	混悬液	A 晶型

实验例 3：化合物 2 的 B 晶型在不同溶剂中的溶解度实验

本溶解度实验是在常温条件下采用手动逐级稀释的方法并同时观察溶解情况进行测定的。取 2~2.5 mg 的化合物 2 的 B 晶型加入到不同的液相小瓶中，然后少量多次加入有机溶剂或溶剂混合物（表 6），观察化合物的溶解情况。化合物的溶解度试验结果见表 6。

表 6 化合物 2 的 B 晶型在不同溶剂中的溶解度

编号	溶剂	溶解度(mg/mL)	结论
1	甲醇	34.8-46.3	溶解
2	乙醇	<2	微溶或极微溶解
3	异丙醇	<2	微溶或极微溶解
4	正丁醇	<2	微溶或极微溶解
5	乙腈	<2	微溶或极微溶解
6	丙酮	<2	微溶或极微溶解
7	甲基乙基酮	<2	微溶或极微溶解
8	甲基异丁基酮	<2	微溶或极微溶解
9	乙酸乙酯	<2	微溶或极微溶解
10	乙酸异丙酯	<2	微溶或极微溶解
11	甲基叔丁基醚	<2	微溶或极微溶解
12	四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解
13	2-甲基四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解
14	甲苯	<2	微溶或极微溶解
15	庚烷	<2	微溶或极微溶解
16	环己烷	<2	微溶或极微溶解
17	1,4-二氧六环	<2	微溶或极微溶解
18	水	6.1-7.0	微溶
19	甲醇-水(1:1)	57.8-116.5	溶解
20	甲醇-水(3:1)	51.0-102.0	溶解
21	乙醇-水(1:1)	52.5-105.0	溶解
22	乙醇-水(3:1)	57.3-114.5	溶解
23	乙腈-水(1:1)	60.0-120.0	溶解
24	丙酮-水(1:2)	52.3-104.5	溶解
25	异丙醇-水(1:1)	50.5-101	溶解

实验例 4：化合物 2 的 B 晶型在不同溶剂中的稳定性实验

取 30 mg 的化合物 2 的 B 晶型多份，分别加入 0.1~0.2 mL 的下表中的单一或混合溶剂，40°C 条件下搅拌 1 天后离心。收集所有样品中的固体，于真空干燥箱中（40°C）干燥过夜，XRPD 检测其晶型状态。结果见表 7。

表 7 化合物 2 的 B 晶型在不同溶剂中的稳定性实验

序号	溶剂	外观(1 天)	结果
1	甲醇	混悬液	B 晶型+C 晶型
2	乙醇	混悬液	B 晶型
3	异丙醇	混悬液	B 晶型

4	丙酮	混悬液	B 晶型
5	乙腈	混悬液	B 晶型
6	四氢呋喃	混悬液	B 晶型
7	乙酸乙酯	混悬液	B 晶型
8	乙醇-水(3:1)	混悬液	B 晶型+C 晶型
9	乙腈-水(1:1)	混悬液	B 晶型
10	异丙醇-水(1:1)	混悬液	B 晶型

实验例 5：化合物 3 的 D 晶型在不同溶剂中的溶解度实验

本溶解度实验是在常温条件下采用手动逐级稀释的方法并同时观察溶解情况进行测定的。取 2~2.5 mg 的化合物 3 的 D 晶型加入到不同的液相小瓶中，然后少量多次加入有机溶剂或溶剂混合物（表 8），观察化合物的溶解情况。化合物的溶解度实验结果见表 8。

表 8 化合物 3 的 D 晶型在不同溶剂中的溶解度

编号	溶剂	溶解度(mg/mL)	结论
1	甲醇	23.5-29.4	溶解
2	乙醇	<2	微溶或极微溶解
3	异丙醇	<2	微溶或极微溶解
4	正丁醇	<2	微溶或极微溶解
5	乙腈	<2	微溶或极微溶解
6	丙酮	<2	微溶或极微溶解
7	甲基乙基酮	<2	微溶或极微溶解
8	甲基异丁基酮	<2	微溶或极微溶解
9	乙酸乙酯	<2	微溶或极微溶解
10	乙酸异丙酯	<2	微溶或极微溶解
11	甲基叔丁基醚	<2	微溶或极微溶解
12	四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解
13	2-甲基四氢呋喃	<2	微溶或极微溶解
14	甲苯	<2	微溶或极微溶解
15	庚烷	<2	微溶或极微溶解
16	环己烷	<2	微溶或极微溶解
17	1,4-二氧六环	<2	微溶或极微溶解
18	水	118.5-237.0	易溶
19	甲醇-水(1:1)	100.5-201.0	易溶
20	甲醇-水(3:1)	112.0-224.0	易溶
21	乙醇-水(1:1)	103.5-207.0	易溶
22	乙醇-水(3:1)	123.5-247.0	易溶

23	乙腈-水(1:1)	109.0-218.0	易溶
24	丙酮-水(1:2)	131.0-262.0	易溶
25	异丙醇-水(1:1)	63.0-126.0	溶解或易溶

实验例 6：化合物 3 的 D 晶型在不同溶剂中的稳定性试验

取 30 mg 的化合物 3 的 D 晶型多份，分别加入 0.1~0.2 mL 的下表中的单一或混合溶剂，40°C 条件下搅拌 1 天后离心。收集所有样品中的固体，于真空干燥箱中（40°C）干燥过夜，XRPD 检测其晶型状态。结果见表 9。

表 9 化合物 3 的 D 晶型在不同溶剂中的稳定性实验

序号	溶剂	外观(1 天)	结果
1	甲醇	混悬液	D 晶型
2	乙醇	混悬液	D 晶型
3	异丙醇	混悬液	D 晶型
4	丙酮	混悬液	D 晶型
5	乙腈	混悬液	D 晶型
6	四氢呋喃	混悬液	D 晶型
7	乙酸乙酯	混悬液	D 晶型
8	乙醇-水(3:1)	混悬液	D 晶型
9	乙腈-水(1:1)	混悬液	D 晶型
10	异丙醇-水(1:1)	混悬液	D 晶型

实验例 7：大鼠体外全血凝血过程中 TXB2 水平的释放的实验

实验原理：

体外凝血过程中，血栓素 A2（TXA2）通路被激活，大量 TXA2 生成并迅速代谢转化为稳定形态即血栓素 B2（TXB2）。

该通路的关键酶为血栓素合成酶，在体外凝血过程加入该酶的特异抑制剂（待测化合物），能够抑制 TXA2 的生成，从而减少 TXB2 的含量。

以抑制 TXB2 生成的 IC50 反映待测化合物的活性。

实验动物：

雄性 Sprague-Dawley（SD）大鼠，购买自上海斯莱克实验动物中心

实验试剂：

0.9% 生理盐水溶液，100 M 氢氧化钠溶液（溶媒），100 uM 血栓素合成酶抑制剂溶液，异氟烷

实验步骤和方法：

1、将生理盐水溶解的化合物溶液梯度稀释至所需浓度，于离心管中加入 167 μL 化合物溶液。

2、雄性 SD 大鼠异氟烷麻醉，心脏取血，迅速加入离心管中至 0.5 mL，摇匀，放入 37°C 恒温水浴中孵育 30 分钟至血液全凝。

3、取出离心管，6000 g, 4°C 离心 5 分钟，取血清。

4、使用 LC-MS/MS-AG (API 4000) 检测 TXB2 的含量。

数据分析：

以溶媒组为对照，根据以下公式，将每个样品的 TXB2 含量归一化为对照组% (Control%)：

$\text{Control\%} = (\text{测试管 TXB2 含量} - \text{阴性管 TXB2 含量}) / \text{对照管 TXB2 含量} \times 100$

注：测试管：不同浓度化合物

阴性管：高浓度 (100 μM) 血栓素合酶抑制剂

对照管：溶媒

使用 GraphPad Prism，以化合物浓度为横坐标，Control% 为纵坐标，将数据进行拟合，并计算 IC50 值。

实验结果见表 10：

表10大鼠体外全血凝血过程中TXB2水平的释放检测IC₅₀测试结果

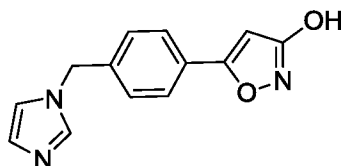
供试样品（化合物）	血栓素合酶
奥扎格雷	120 nM
化合物 2 的 B 晶型	A

注：A ≤ 25 nM。

奥扎格雷及化合物 2 的 B 晶型均能显著减少 TXB2 浓度，延长凝血时间。化合物 2 的 B 晶型具有比奥扎格雷更高的活性。

权利要求书

1. 化合物 1 的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $20.39\pm 0.2^\circ$ 、 $21.55\pm 0.2^\circ$ 、 $24.06\pm 0.2^\circ$ 。



化合物1

2. 根据权利要求 1 所述化合物 1 的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $15.13\pm 0.2^\circ$, $17.28\pm 0.2^\circ$, $17.92\pm 0.2^\circ$, $20.39\pm 0.2^\circ$, $21.55\pm 0.2^\circ$, $22.95\pm 0.2^\circ$, $24.06\pm 0.2^\circ$, $26.80\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述化合物 1 的 A 晶型, 其 XRPD 图谱如图 1 所示。

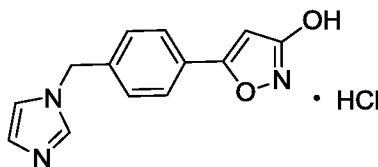
4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物 1 的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $236.62^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有放热峰。

5. 根据权利要求 4 所述化合物 1 的 A 晶型, 其 DSC 图谱如图 2 所示。

6. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物 1 的 A 晶型, 其热重分析曲线在 $215.64\pm 2^\circ\text{C}$ 处失重达 $0.3950\pm 0.2\%$ 。

7. 根据权利要求 6 所述化合物 1 的 A 晶型, 其 TGA 图谱如图 3 所示。

8. 化合物 1 的盐酸盐, 如化合物 2 所示。



化合物2

9. 化合物 2 的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $17.49\pm 0.2^\circ$ 、 $25.40\pm 0.2^\circ$ 、 $27.83\pm 0.2^\circ$ 。

10. 根据权利要求 9 所述化合物 2 的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰:
 $15.99\pm 0.2^\circ$, $17.49\pm 0.2^\circ$, $18.79\pm 0.2^\circ$, $21.60\pm 0.2^\circ$, $24.22\pm 0.2^\circ$, $25.40\pm 0.2^\circ$, $26.11\pm 0.2^\circ$, $27.83\pm 0.2^\circ$ 。

11. 根据权利要求 10 所述化合物 2 的 B 晶型, 其 XRPD 图谱如图 4 所示。

12. 根据权利要求 9~11 任意一项所述化合物 2 的 B 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $234.93^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有放热峰的起始点。

13. 根据权利要求 12 所述化合物 2 的 B 晶型, 其 DSC 图谱如图 5 所示。

14. 根据权利要求 9~11 任意一项所述化合物 2 的 B 晶型, 其热重分析曲线在 $207.16\pm 5^\circ\text{C}$ 处失重达 $1.002\pm 0.5\%$ 。

15. 根据权利要求 14 所述化合物 2 的 B 晶型, 其 TGA 图谱如图 6 所示。

16. 化合物 2 的 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $12.70\pm 0.2^\circ$ 、 $16.21\pm 0.2^\circ$ 、 $24.79\pm 0.2^\circ$ 。

17. 根据权利要求 16 所述化合物 2 的 C 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $12.70\pm 0.2^\circ$, $16.21\pm 0.2^\circ$, $21.34\pm 0.2^\circ$, $22.90\pm 0.2^\circ$, $23.57\pm 0.2^\circ$, $24.79\pm 0.2^\circ$, $33.54\pm 0.2^\circ$ 。

18. 根据权利要求 17 所述化合物 2 的 C 晶型, 其 XRPD 图谱如图 7 所示。

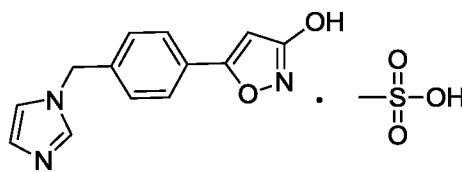
19. 根据权利要求 16~18 任意一项所述化合物 2 的 C 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $231.55^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有放热峰的起始点。

20. 根据权利要求 19 所述化合物 2 的 C 晶型, 其 DSC 图谱如图 8 所示。

21. 根据权利要求 16~18 任意一项所述化合物 2 的 C 晶型, 其热重分析曲线在 $207.97\pm 5^\circ\text{C}$ 处失重达 $0.9093\pm 0.5\%$ 。

22. 根据权利要求 21 所述化合物 2 的 C 晶型, 其 TGA 图谱如图 9 所示。

23. 化合物 1 的甲磺酸盐, 如化合物 3 所示。



化合物3

24. 化合物 3 的 D 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $15.48\pm 0.2^\circ$ 、 $18.42\pm 0.2^\circ$ 、 $22.74\pm 0.2^\circ$ 。

25. 根据权利要求 24 所述化合物 3 的 D 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $14.85\pm 0.2^\circ$, $15.48\pm 0.2^\circ$, $18.42\pm 0.2^\circ$, $20.90\pm 0.2^\circ$, $21.95\pm 0.2^\circ$, $22.74\pm 0.2^\circ$, $26.96\pm 0.2^\circ$, $29.42\pm 0.2^\circ$ 。

26. 根据权利要求 25 所述化合物 3 的 D 晶型, 其 XRPD 图谱如图 10 所示。

27. 根据权利要求 24~26 任意一项所述化合物 3 的 D 晶型, 其差示扫描量热曲线在 $185.44^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

28. 根据权利要求 27 所述化合物 3 的 D 晶型, 其 DSC 图谱如图 11 所示。

29. 根据权利要求 24~26 任意一项所述化合物 3 的 D 晶型, 其热重分析曲线在 $202.10\pm 2^\circ\text{C}$ 处失重达 $0.6813\pm 0.3\%$ 。

30. 根据权利要求 29 所述化合物 3 的 D 晶型, 其 TGA 图谱如图 12 所示。

31. 根据权利要求 1~7 所述化合物 1 的 A 晶型、权利要求 8 所述化合物 2、权利要求 9~15 所述化合物 2 的 B 晶型、权利要求 16~22 所述化合物 2 的 C 晶型、权利要求 23 所述化合物 3 或权利要求 24~30 所述化合物 3 的 D 晶型在制备治疗脑血管疾病药物中的应用。

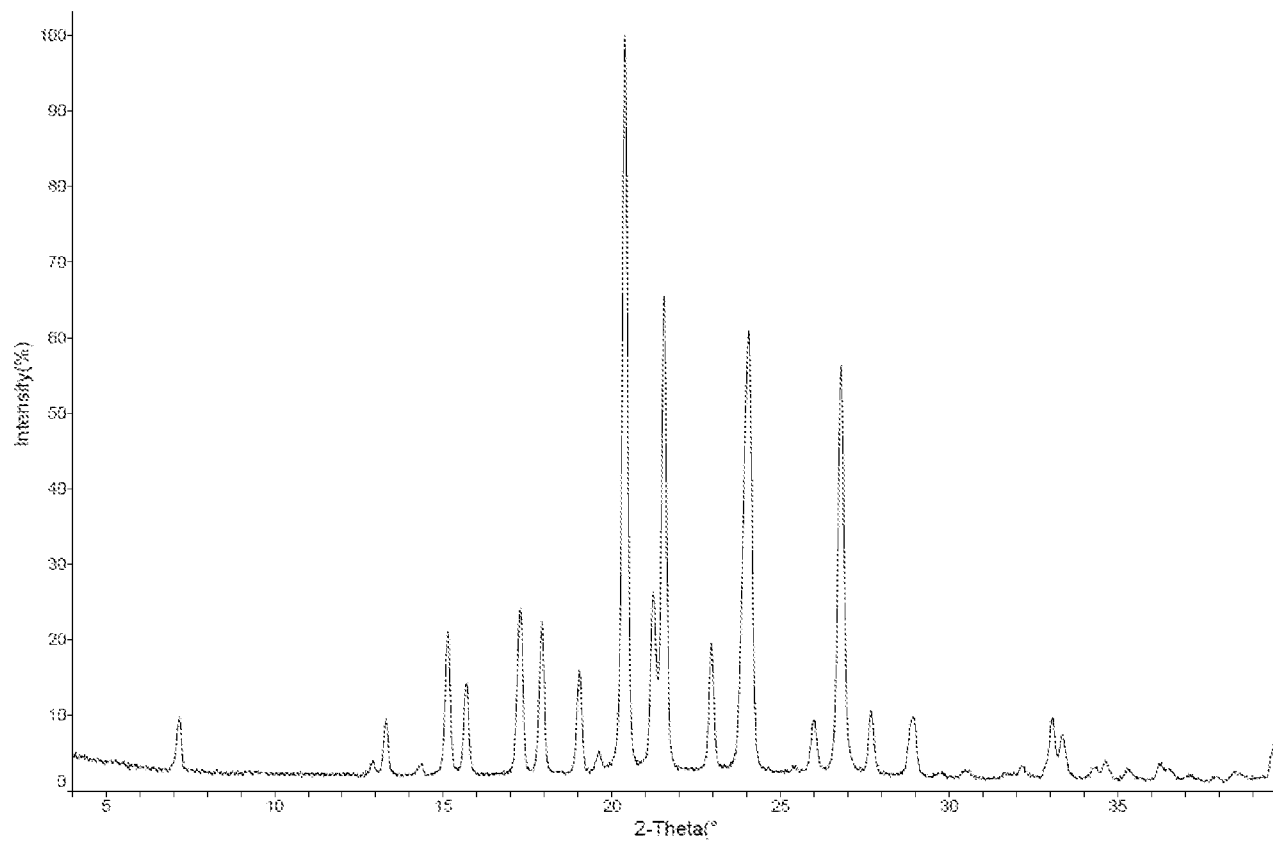


图 1

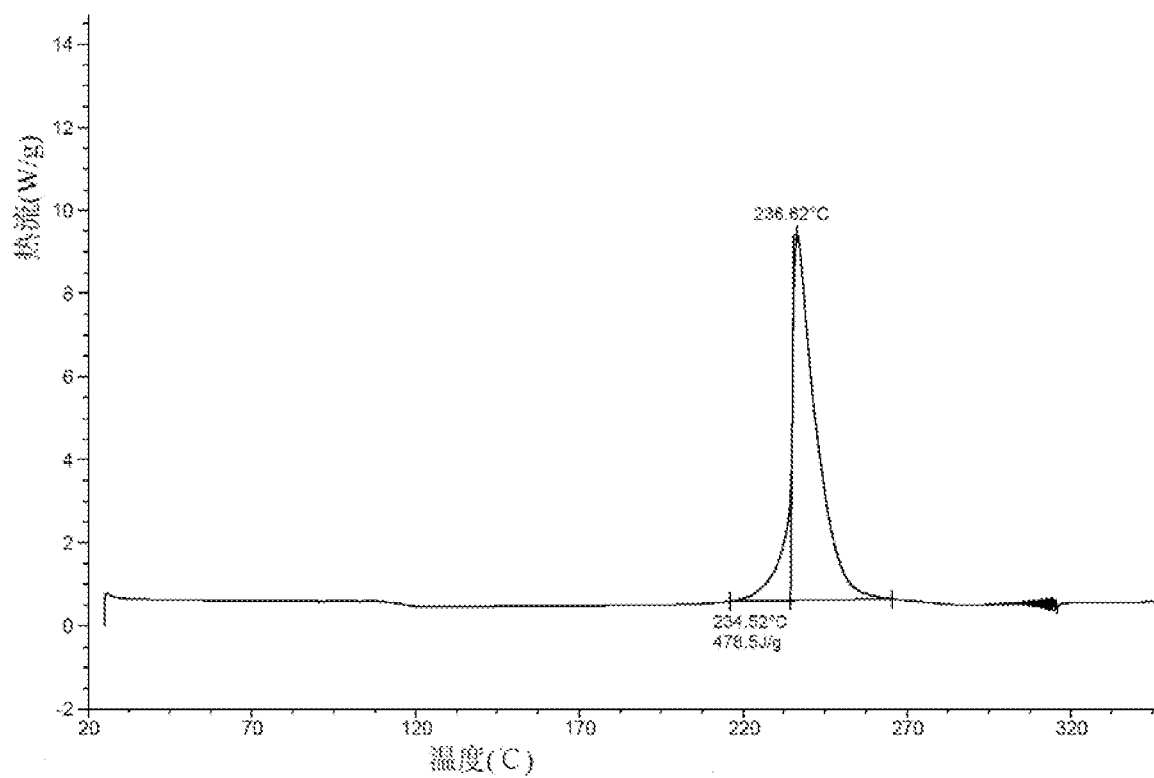


图 2

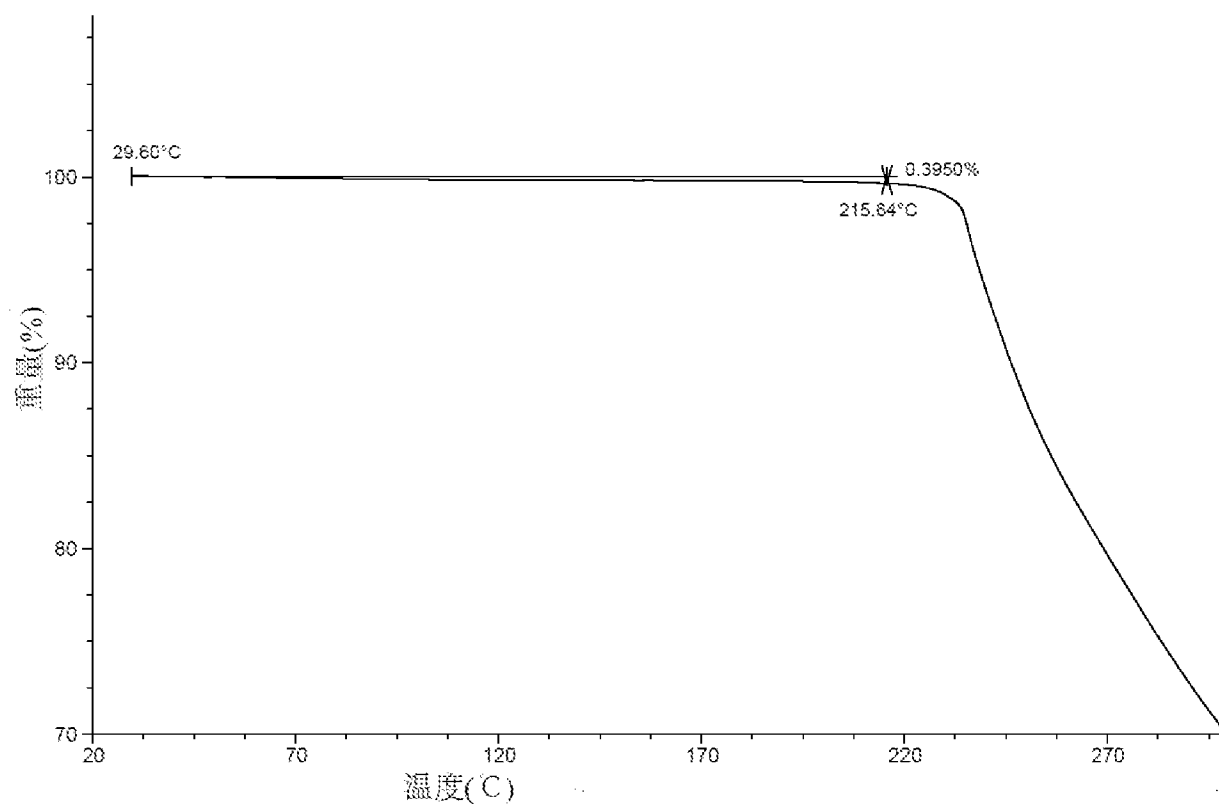


图 3

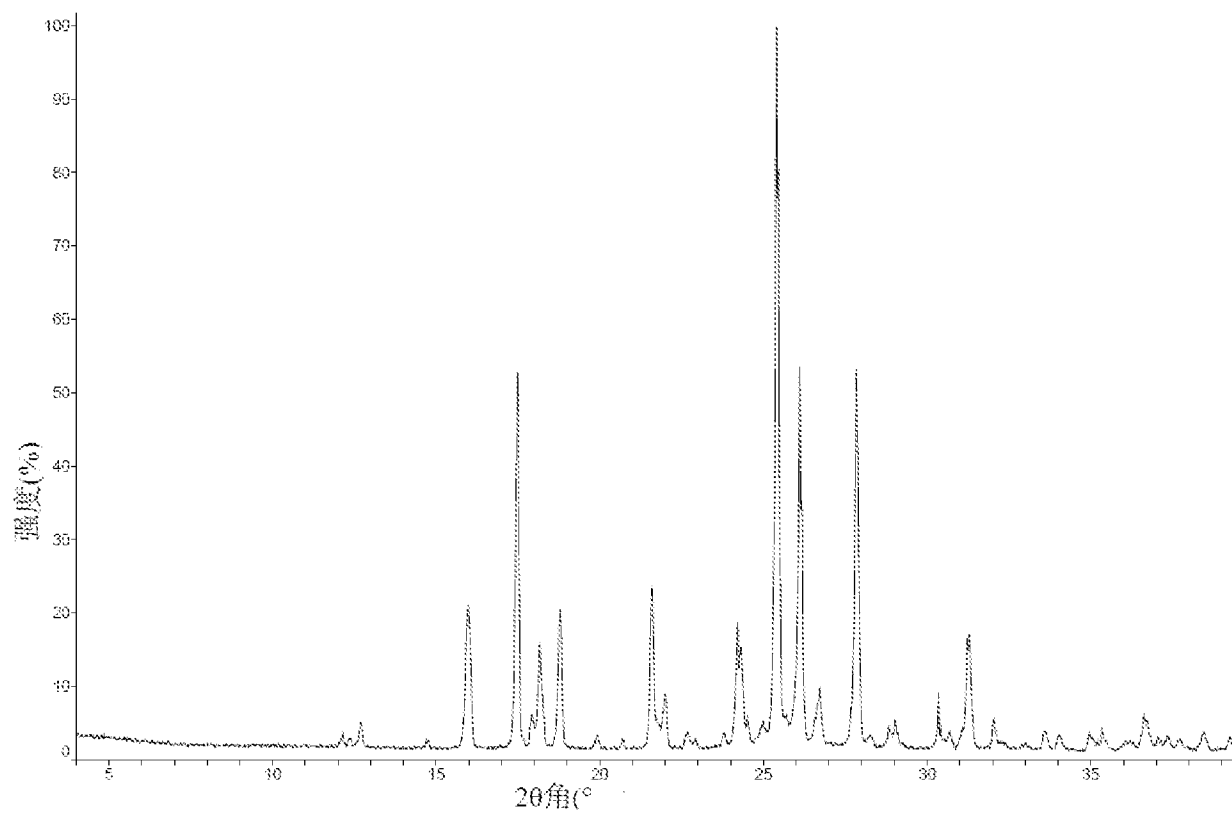


图 4

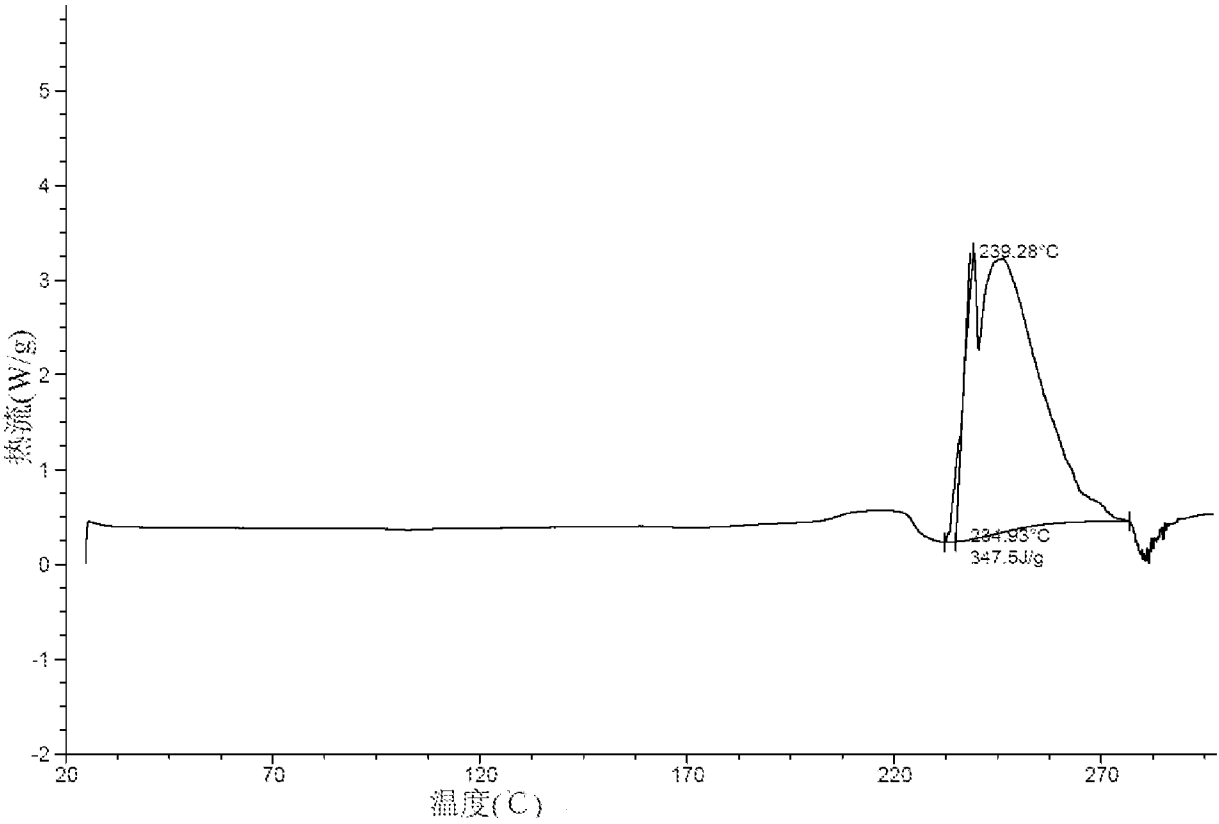


图 5

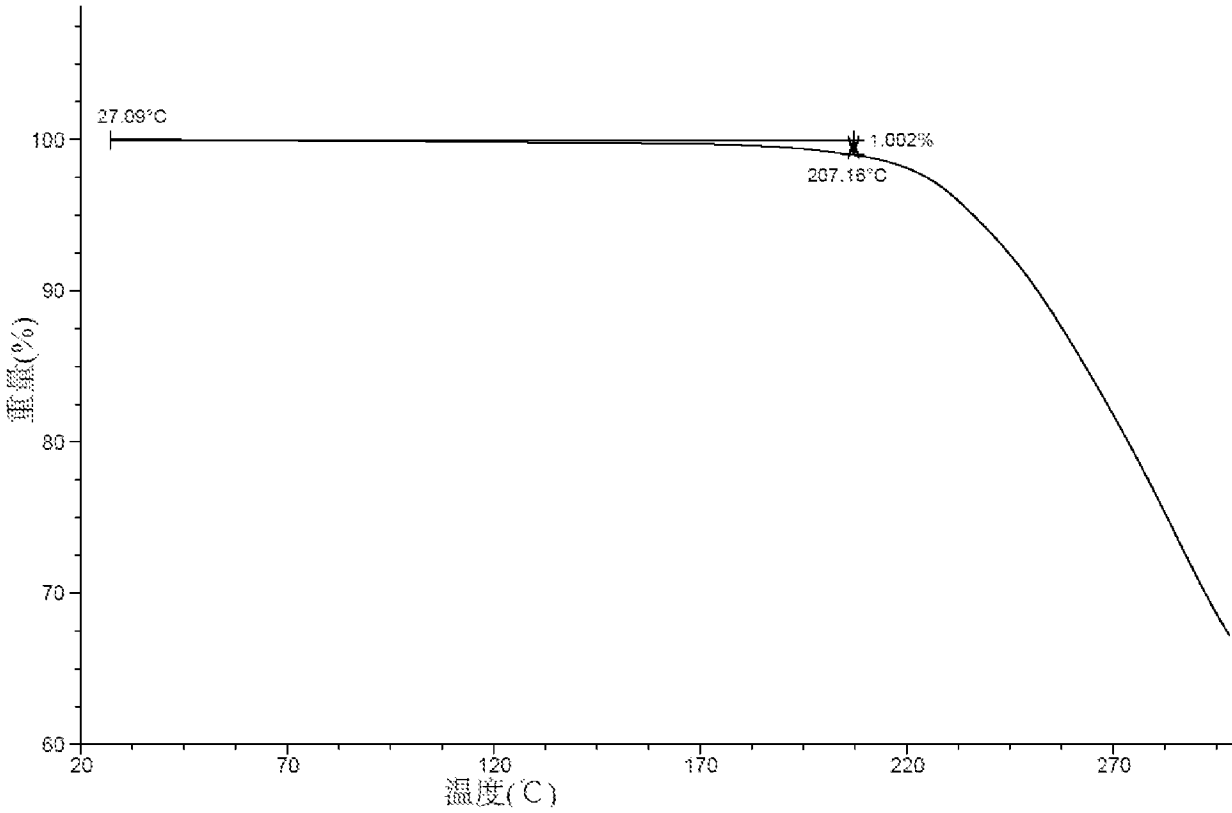


图 6

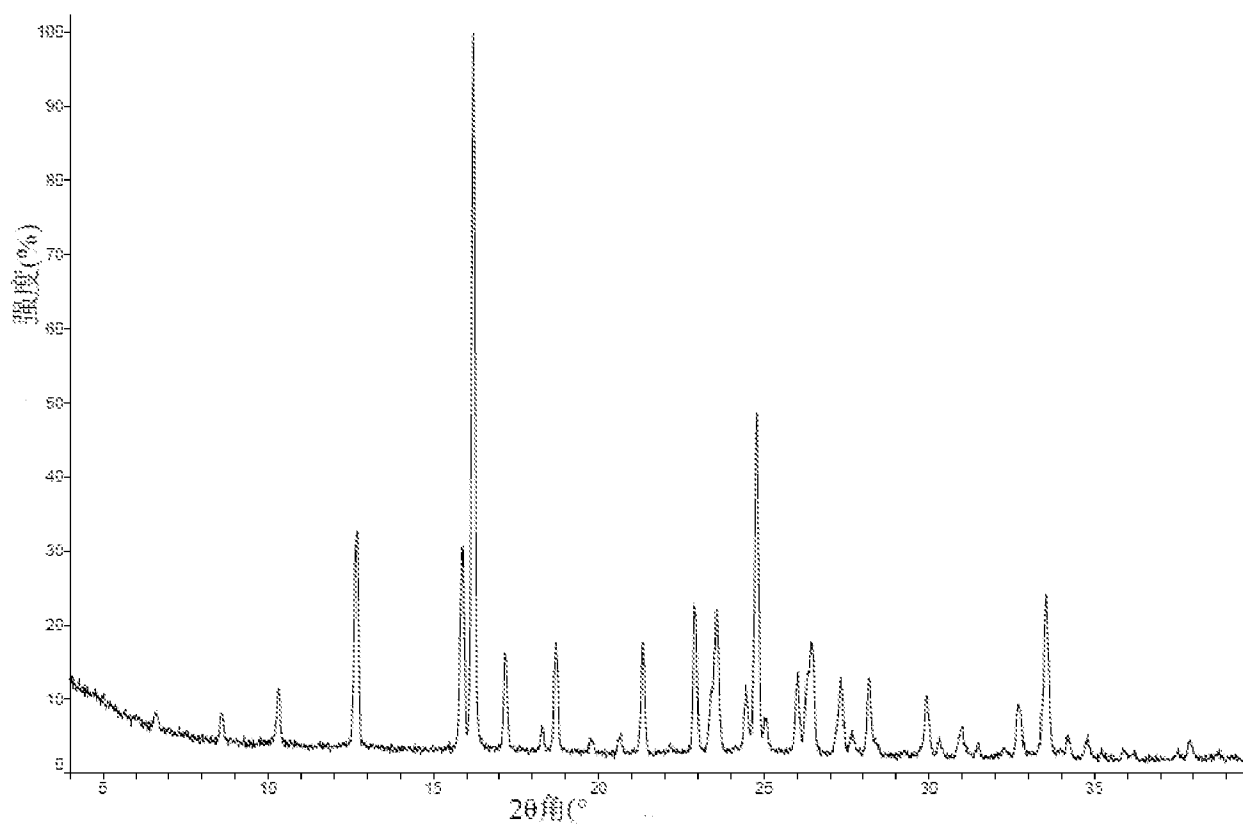


图 7

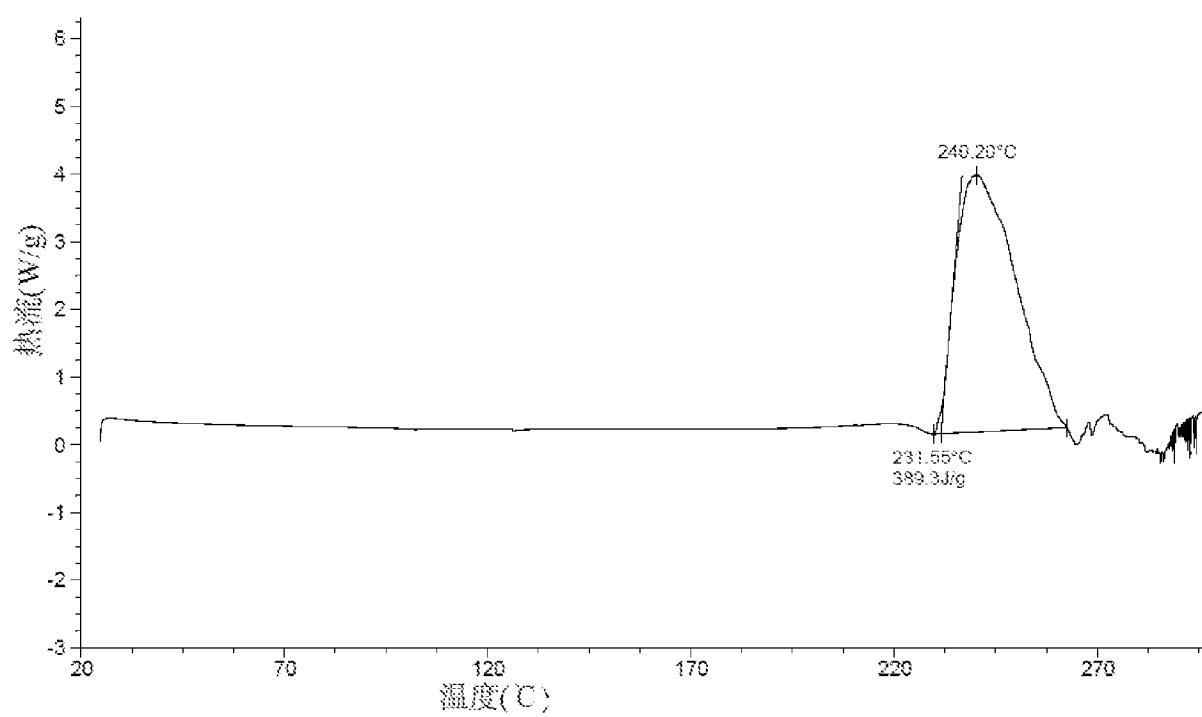


图 8

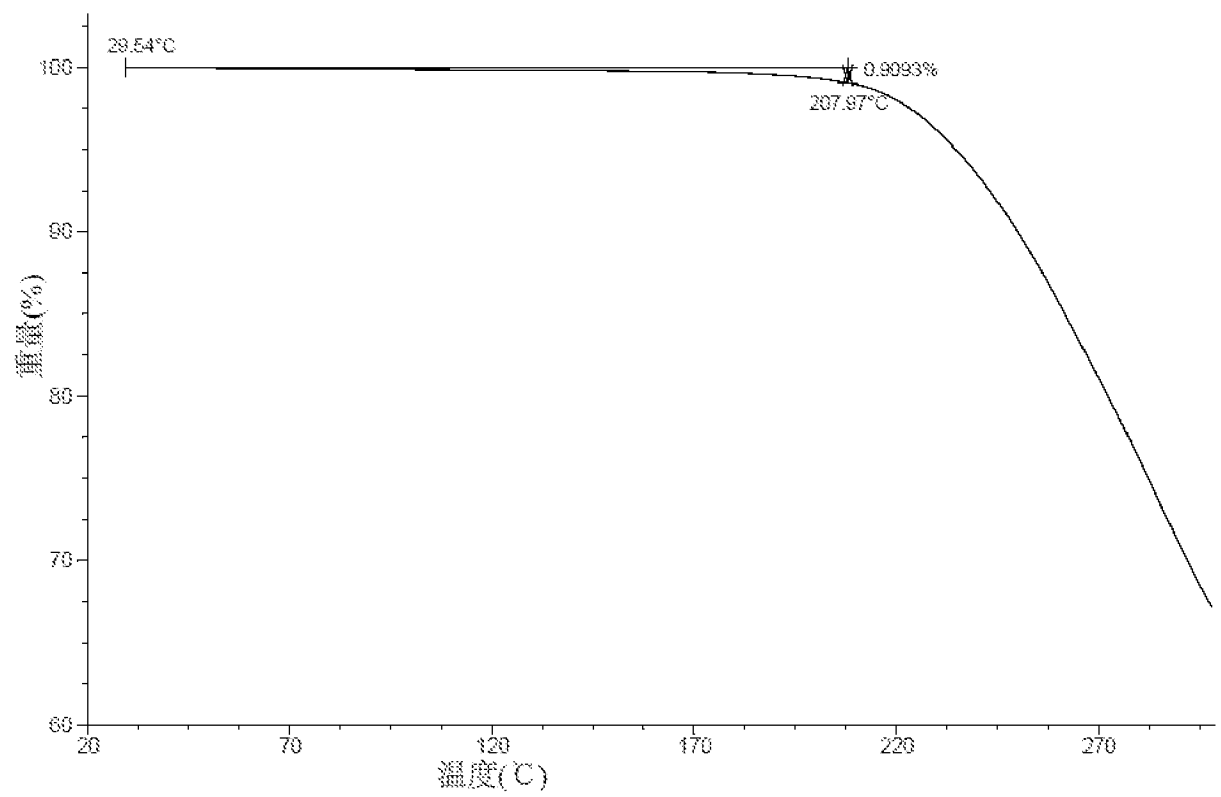


图 9

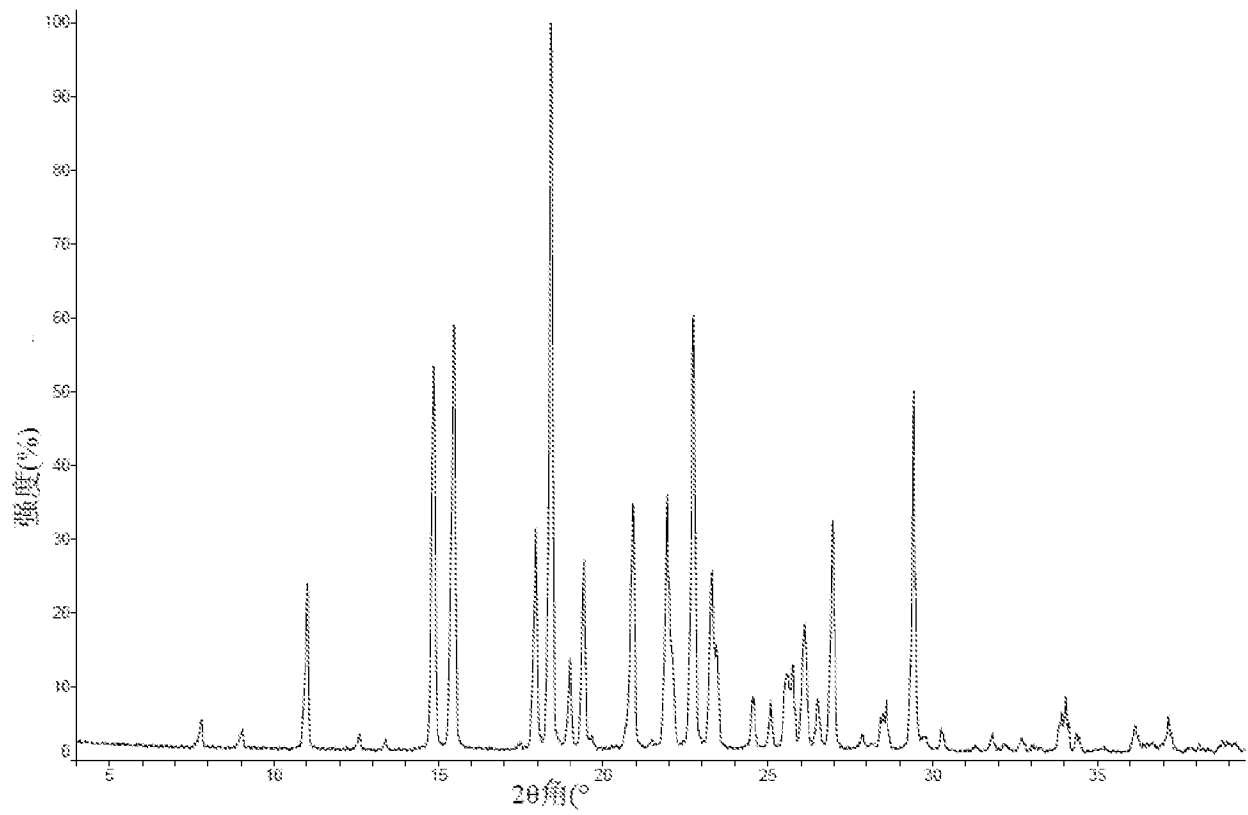


图 10

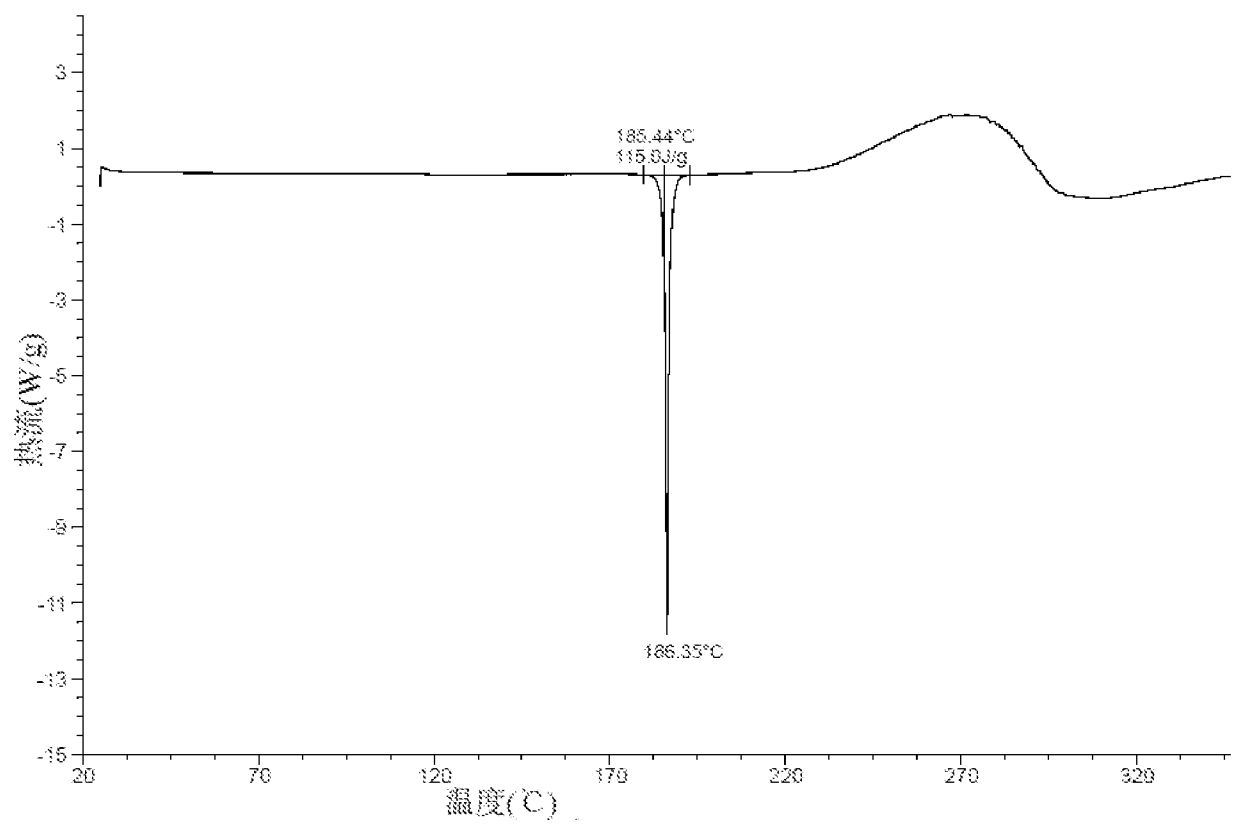


图 11

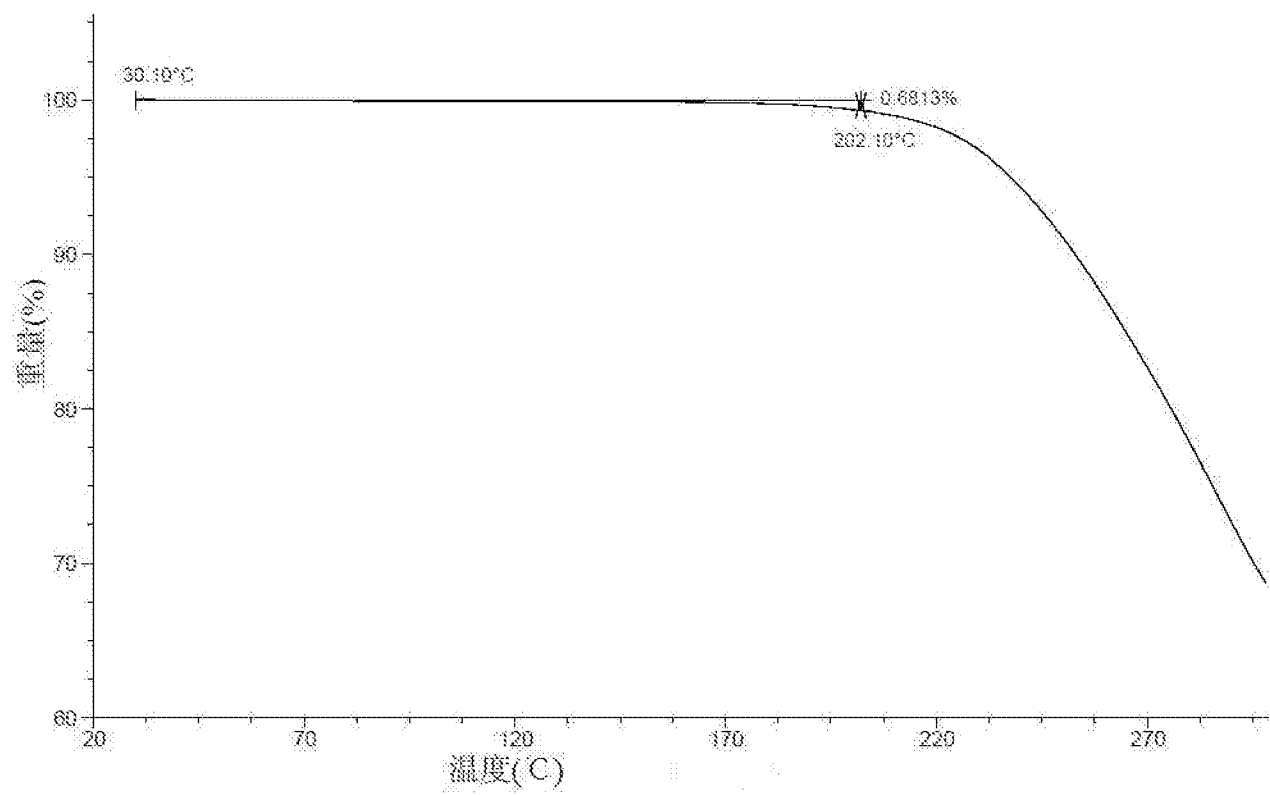


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/106647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/10 (2006.01) i; A61P 9/10 (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)

C07D 413/-; A61P 9/-

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)

CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS (STN): 南京明德新药研发股份有限公司, 咪唑, 苯基, 异噻唑, 晶体, 盐酸, 甲磺酸, 脑血管疾病, imidazolyl, phenyl, isoxazol+, crystal, hydrochloride, methanesulfonate, ischemic stroke, thromboembolic, 基于权利要求 1 的化合物的结构检索

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106065012 A (GUANGDONG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 November 2016 (02.11.2016), claims 9-10, description, pages 39-40, and experimental case 1	1-31
A	US 4507298 A (NATTERMANN A & CIE), 26 March 1985 (26.03.1985), entire document	1-31
A	US 4504479 A (NATTERMANN A & CIE), 12 March 1985 (12.03.1985), entire document	1-31
A	US 2009269301 A1 (PROBIODRUG AG), 29 October 2009 (29.10.2009), entire document	1-31
A	WO 2013049565 A1 (ENDO PHARMACEUTICALS INC.), 04 April 2013 (04.04.2013), entire document	1-31
A	US 4643998 A (NATTERMAN A & CIE), 17 February 1987 (17.02.1987), entire document	1-31

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 11 December 2017	Date of mailing of the international search report 20 December 2017
Name and mailing address of the ISA 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, Jun Telephone No. (86-10) 62084542

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/106647

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106065012 A	02 November 2016	WO 2016169514 A1	27 October 2016
US 4507298 A	26 March 1985	EP 0071060 B1	10 September 1986
		IE 53398 B1	09 November 1988
		IE 821632 L	31 January 1983
		GR 76192 B	03 August 1984
		EP 0071060 A2	09 February 1983
		JP S5826883 A	17 February 1983
		JP H0372068 B2	15 November 1991
		EP 0071060 A3	21 March 1984
		DK 343582 A	01 February 1983
		DE 3130251 C2	08 June 1989
		ZA 8204883 B	27 April 1983
		ZA 8204883 A	27 April 1983
		DE 3130251 A1	17 February 1983
US 4504479 A	12 March 1985	EP 0071059 B1	24 September 1986
		DK 343482 A	01 February 1983
		ZA 8204882 B	27 April 1983
		ZA 8204882 A	27 April 1983
		JP S5826885 A	17 February 1983
		DK 157549 B	22 January 1990
		DK 157549 C	11 June 1990
		DE 3130252 C2	27 April 1989
		EP 0071059 A2	09 February 1983
		IE 53469 B1	23 November 1988
		IE 821633 L	31 January 1983
		EP 0071059 A3	21 March 1984
		DE 3130252 A1	17 February 1983
		GR 76191 B	03 August 1984
US 2009269301 A1	29 October 2009	JP 2013237688 A	28 November 2013
		EP 2089383 B1	16 September 2015
		US 8278345 B2	02 October 2012
		WO 2008055945 A1	15 May 2008
		JP 2010509284 A	25 March 2010
		JP 5379692 B2	25 December 2013
		JP 5798157 B2	21 October 2015
		EP 2089383 A1	19 August 2009
WO 2013049565 A1	04 April 2013	EP 2760854 A1	06 August 2014
		JP 2014531459 A	27 November 2014
		CA 2850508 A1	04 April 2013
		EP 2760854 B1	30 August 2017
		JP 6105594 B2	29 March 2017
US 4643998 A	17 February 1987	ES 527027 D0	01 July 1984
		DK 505983 D0	04 November 1983
		JP H054391 B2	19 January 1993
		PT 77616 A	01 December 1983
		IE 832484 L	06 May 1984
		PT 77616 B	19 March 1986
		ES 527027 A0	01 July 1984
		DK 505983 A	07 May 1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/106647

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 0112987 A1	11 July 1984
		DE 3241102 A1	10 May 1984
		GR 78945 B	02 October 1984
		IE 56127 B1	24 April 1991
		JP S59108781 A	23 June 1984
		DK 156660 B	18 September 1989
		ZA 8307976 A	27 June 1984
		EP 0112987 B1	01 April 1987
		DK 156660 C	05 March 1990
		ZA 8307976 B	27 June 1984
		ES 8406472 A1	01 November 1984

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/106647

A. 主题的分类

C07D 413/10(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D413/-; A61P9/-

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))

CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 南京明德新药研发股份有限公司, 咪唑, 苯基, 异噻唑, 晶体, 盐酸, 甲磺酸, 脑血管疾病, imidazolyl, phenyl, isoxazol+, crystal, hydrochloride, methanesulfonate, ischemic stroke, thromboembolic, 基于权利要求1的化合物的结构检索

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
PX	CN 106065012 A (广东众生药业股份有限公司) 2016年 11月 2日 (2016 - 11 - 02) 权利要求9-10, 说明书第39-40页实验例1	1-31
A	US 4507298 A (NATTERMANN A & CIE) 1985年 3月 26日 (1985 - 03 - 26) 全文	1-31
A	US 4504479 A (NATTERMANN A & CIE) 1985年 3月 12日 (1985 - 03 - 12) 全文	1-31
A	US 2009269301 A1 (PROBIODRUG AG) 2009年 10月 29日 (2009 - 10 - 29) 全文	1-31
A	WO 2013049565 A1 (ENDO PHARMACEUTICALS INC) 2013年 4月 4日 (2013 - 04 - 04) 全文	1-31
A	US 4643998 A (NATTERMANN A & CIE) 1987年 2月 17日 (1987 - 02 - 17) 全文	1-31

☐ 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 (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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 12月 11日

国际检索报告邮寄日期

2017年 12月 20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

受权官员

王俊

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)62084542

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/106647

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	106065012	A	2016年 11月 2日	WO	2016169514	A1	2016年 10月 27日
US	4507298	A	1985年 3月 26日	EP	0071060	B1	1986年 9月 10日
				IE	53398	B1	1988年 11月 9日
				IE	821632	L	1983年 1月 31日
				GR	76192	B	1984年 8月 3日
				EP	0071060	A2	1983年 2月 9日
				JP	S5826883	A	1983年 2月 17日
				JP	H0372068	B2	1991年 11月 15日
				EP	0071060	A3	1984年 3月 21日
				DK	343582	A	1983年 2月 1日
				DE	3130251	C2	1989年 6月 8日
				ZA	8204883	B	1983年 4月 27日
				ZA	8204883	A	1983年 4月 27日
				DE	3130251	A1	1983年 2月 17日
US	4504479	A	1985年 3月 12日	EP	0071059	B1	1986年 9月 24日
				DK	343482	A	1983年 2月 1日
				ZA	8204882	B	1983年 4月 27日
				ZA	8204882	A	1983年 4月 27日
				JP	S5826885	A	1983年 2月 17日
				DK	157549	B	1990年 1月 22日
				DK	157549	C	1990年 6月 11日
				DE	3130252	C2	1989年 4月 27日
				EP	0071059	A2	1983年 2月 9日
				IE	53469	B1	1988年 11月 23日
				IE	821633	L	1983年 1月 31日
				EP	0071059	A3	1984年 3月 21日
				DE	3130252	A1	1983年 2月 17日
				GR	76191	B	1984年 8月 3日
US	2009269301	A1	2009年 10月 29日	JP	2013237688	A	2013年 11月 28日
				EP	2089383	B1	2015年 9月 16日
				US	8278345	B2	2012年 10月 2日
				WO	2008055945	A1	2008年 5月 15日
				JP	2010509284	A	2010年 3月 25日
				JP	5379692	B2	2013年 12月 25日
				JP	5798157	B2	2015年 10月 21日
				EP	2089383	A1	2009年 8月 19日
WO	2013049565	A1	2013年 4月 4日	EP	2760854	A1	2014年 8月 6日
				JP	2014531459	A	2014年 11月 27日
				CA	2850508	A1	2013年 4月 4日
				EP	2760854	B1	2017年 8月 30日
				JP	6105594	B2	2017年 3月 29日
US	4643998	A	1987年 2月 17日	ES	527027	D0	1984年 7月 1日
				DK	505983	D0	1983年 11月 4日
				JP	H054391	B2	1993年 1月 19日
				PT	77616	A	1983年 12月 1日
				IE	832484	L	1984年 5月 6日
				PT	77616	B	1986年 3月 19日
				ES	527027	A0	1984年 7月 1日
				DK	505983	A	1984年 5月 7日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/106647

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)
		EP 0112987 A1	1984年 7月 11日
		DE 3241102 A1	1984年 5月 10日
		GR 78945 B	1984年 10月 2日
		IE 56127 B1	1991年 4月 24日
		JP S59108781 A	1984年 6月 23日
		DK 156660 B	1989年 9月 18日
		ZA 8307976 A	1984年 6月 27日
		EP 0112987 B1	1987年 4月 1日
		DK 156660 C	1990年 3月 5日
		ZA 8307976 B	1984年 6月 27日
		ES 8406472 A1	1984年 11月 1日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)