(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
2016 年 2 月 11 日 (11.02.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/019848 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/086021

(22) 国际申请日: 2015 年 8 月 4 日 (04.08.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410383909.X 2014 年 8 月 6 日 (06.08.2014) CN
201510201580.5 2015 年 4 月 27 日 (27.04.2015) CN

(71) 申请人: **四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: **魏用刚 (WEI, Yonggang)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 **邱关鹏 (QIU, Guanpeng)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 **雷柏林 (LEI, Bolin)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

(74) 代理人: **北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.)**; 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

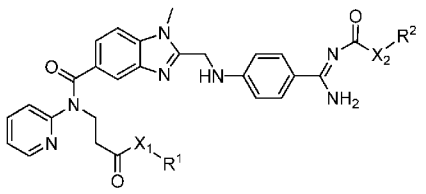
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, 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。

(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))。

(54) **Title**: DABIGATRAN THIOESTER DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) **发明名称**: 一种达比加群硫酯衍生物及其制备方法和在药学上的用途



(I)

(57) **Abstract**: A dabigatran thioester derivative as indicated in formula (I), a stereoisomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use thereof in preparing medications for preventing and treating thromboembolic diseases, X_1, X_2, R^1, and R^2 being defined as in the description.

(57) **摘要**: 一种如式(I)的达比加群硫酯衍生物及其立体异构体和药学上可接受的盐，以及在制备用于预防和治疗血栓栓塞疾病的药物中的用途，其中 X_1、X_2、R^1和 R^2如说明书所定义。

WO 2016/019848 A1

一种达比加群硫酯衍生物及其制备方法和在药学上的用途

技术领域

本发明涉及一种达比加群硫酯衍生物及其立体异构体和药学上可接受的盐，以及在制备用于预防和治疗血栓栓塞疾病的药物中的用途。

背景技术

目前，心血管疾病是导致人类死亡的主要原因之一，它的一个主要方面是血栓形成，血栓形成是由一系列复杂反应引起凝血而致。血液凝固是生物体的一种保护机制，借此可很快并且可靠地“密封”血管壁的缺损，因此可以避免失血或将其降到最低限度。维持正常止血作用，即出血和凝血平衡，受一个复杂机制的调控。不受调控的活化凝血系统或缺乏活化过程的抑制作用都可能导致多种疾病和并发症，例如静脉血栓、深静脉血栓、肺栓塞、动脉粥样硬化、急性冠状综合征、脑血管疾病等。

现已上市的口服抗血凝药物主要有直接凝血酶抑制剂、Xa 因子抑制剂、IX 因子抑制剂、组织因子抑制剂和新型维生素 K 拮抗剂等。其中达比加群酯是一种口服的、选择性的高效凝血酶抑制剂，临床已证明能够替代华法林成为预防非瓣膜性心房纤维性颤动患者中风和全身栓塞及替代依诺肝素钠成为预防主要整形术后患者静脉血栓栓塞事件的首选用药。

达比加群酯于 2008 年上市，被用于预防非瓣膜病性房颤患者的卒中或全身性栓塞、深部静脉血栓(DVT)或肺血管阻塞及其复发。它是达比加群分子中的游离羧基和脒基分别成酯后得到的双前体药物，解决了因达比加群强碱性脒基存在而不能口服的问题，提高了口服生物利用度。达比加群酯口服后，从胃肠道吸收，然后快速在体内转化为达比加群，从而发挥抗凝血作用。但是达比加群双酯的口服生物利用度较低，仅有 3~7%，所以药用剂量较高，增加了胃肠道副作用。

目前已有不少文献报道了达比加群的前体药物。如 WO09837075 和 WO2004014894 专利公开了达比加群及其类似物，以及其烷基羧酸酯、被磺酰基取代的羧酸酯或磺酰基氨基等前体药物；CN102875533 和 CN102838588 专利报道了达比加群的阿魏酸或川弓嗪前体药物，并具有一定的抗凝血作用；CN200910211164、CN200910211165 和 CN201210158600 等专利公开了达比加群的碳酸酯、羧酸酯等前

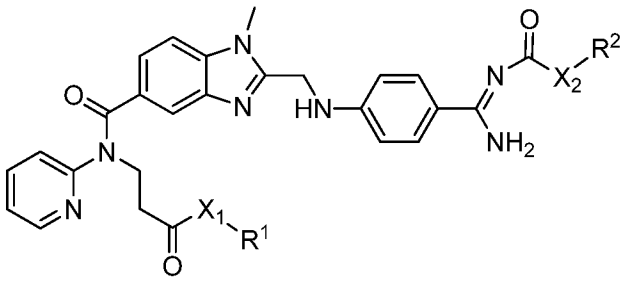
体药物。

本发明的目的在于解决达比加群因其强碱性而不能口服的问题，提供一种新颖有效的具有良好稳定性、溶解度、生物利用度以及低剂量、低毒副作用或长效的可口服的达比加群前药。

发明内容

本发明涉及一种达比加群硫酯衍生物及其立体异构体或药学上可接受的盐，以及在制备用于预防和治疗血栓栓塞疾病的药物中的用途。

本发明提供一种通式 (I) 所示的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：



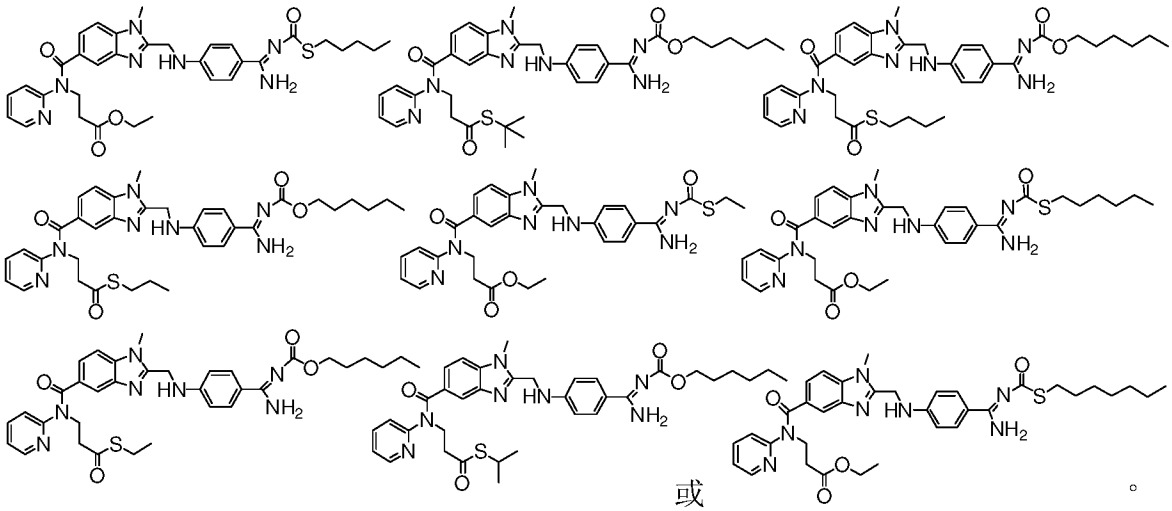
(I)

R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基或 C_{6-10} 碳环，所述烷基或碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{6-10} 碳环的取代基所取代；X_1 和 X_2 各自独立的选自 O 或 S，条件是 X_1、X_2 中至少有一个为 S。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 碳环的取代基所取代，X_1 和 X_2 各自独立的选自 O 或 S，条件是 X_1、X_2 中至少有一个为 S。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-8} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环戊基的取代基所取代，X_1 和 X_2 各自独立的选自 O 或 S，条件是 X_1、X_2 中至少有一个为 S。

本发明优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中该化合物选自如下结构之一：



或 。

本发明优选方案，根据本发明所述化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐，其中所述的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、阿魏酸盐或它们的组合。

本发明进一步提供一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的本发明化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

本发明进一步提供一种前面任意所述的化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐，在制备治疗与凝血酶抑制剂相关疾病药物中的用途。

本发明还提供一种前面所述的药物组合物在制备治疗与凝血酶抑制剂相关疾病药物中的用途。

本发明优选方案，其中所述的与凝血酶抑制剂相关疾病选自血栓栓塞疾病。

本发明优选方案，其中所述的血栓栓塞疾病选自静脉血栓和动脉栓塞。

本发明进一步提供一种治疗与凝血酶抑制剂相关疾病的方法，其中所述方法包括给药本发明所述的化合物或其立体异构体、或药学上可接受的盐，或本发明所述的组合物。

本发明优选方案，其中所述的与凝血酶抑制剂相关疾病选自血栓栓塞疾病。

本发明优选方案，其中所述的血栓栓塞疾病选自静脉血栓和动脉栓塞。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同

位素，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C、^{13}C 和 ^{14}C，氢的同位素包括氕 (H)、氘 (D，又称为重氢)、氚 (T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O、^{17}O 和 ^{18}O，硫的同位素包括 ^{32}S、^{33}S、^{34}S 和 ^{36}S，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N，氟的同位素 ^{19}F，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br。

“烷基”是指直链和支链的饱和脂肪族烃基团，主链包括 1 至 20 个碳原子，优选为 1 至 12 个碳原子，进一步优选为 1 至 8 个碳原子，更优选为 1 至 6 个碳原子，再进一步优选 1 至 4 个碳原子的直链与支链基团，最优选 1 至 2 个碳原子；烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,2-二甲基己基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基和正癸基；烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯芳基硫基、硫代羰基或硅烷基等。

“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基如本文上述定义。烷氧基可以是取代的或未取代的，烷氧基实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基和正己氧基；当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯芳基硫基、硫代羰基或硅烷基等。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合，如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须

被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“取代”是指基团中一个或多个氢原子被其它基团取代的情形，如果所述的基团被氢原子取代，形成的基团与被氢原子取代的基团相同。基团被取代的情形，例如氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}碳环、3 至 6 元杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、氨基、C_{1-4}烷基或 C_{1-4}烷氧基的取代基所取代，形成的基团包括但不限于甲基、氯甲基、三氯甲基、羟基甲基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH_2NH_2$、-NHOH、$-NHCH_3$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2NH_2$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2OH$、1-羟基环丙基、2-羟基环丙基、2-氨基环丙基、4-甲基呋喃基、2-羟基苯基、4-氨基苯基、苯基。

“取代或未取代的”是指基团可以被取代或不被取代的情形，若在本发明中没有指出基团可以被取代，则表示该基团为未取代的情形。

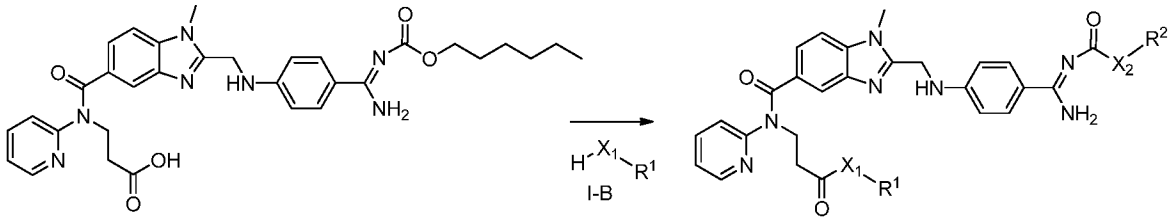
“作为选择”是指“作为选择”之后的方案与“作为选择”之前的方案为并列关系，而不是在前方案中的进一步选择情形。

“药学上可接受的盐”或“其药学上可接受的盐”指的是保持游离酸或游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或有机碱，或所述的游离酸通过与无毒的无机酸或有机酸反应获得的那些盐，包括碱金属盐，如钠盐、钾盐、锂盐等；碱土金属盐，如钙盐、镁盐等；其他金属盐，如铁盐、铜盐、钴盐；有机碱盐，如铵盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、2,6-二甲基吡啶盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、环己胺盐、乙二胺盐、胍盐、异丙基胺盐、三甲基胺盐、三丙基胺盐、三乙醇胺盐、二乙醇胺盐、乙醇胺盐、二甲基乙醇胺盐、二环己基胺盐、咖啡碱盐、普鲁卡因盐、胆碱盐、甜菜碱盐、苯明青霉素盐、葡萄糖胺盐、N-甲基葡糖胺盐、可可碱盐、氨丁三醇盐、嘌呤盐、哌嗪盐、吗啉盐、哌啶盐、N-乙基哌啶盐、四甲基胺盐、二苄基胺盐和苯基甘氨酸烷基酯盐；氢卤酸盐，如氢氟酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐；无机酸盐，如硝酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、磷酸盐；低级烷磺酸盐，如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐；芳基磺酸盐，如苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐；有机酸盐，如蚁酸盐、富马酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、糠酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、粘液酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺胺酸盐、酒石酸盐、丙二酸盐、2-羟基丙酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸

盐、枸橼酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、门冬氨酸盐、肉桂酸盐。

合成方法

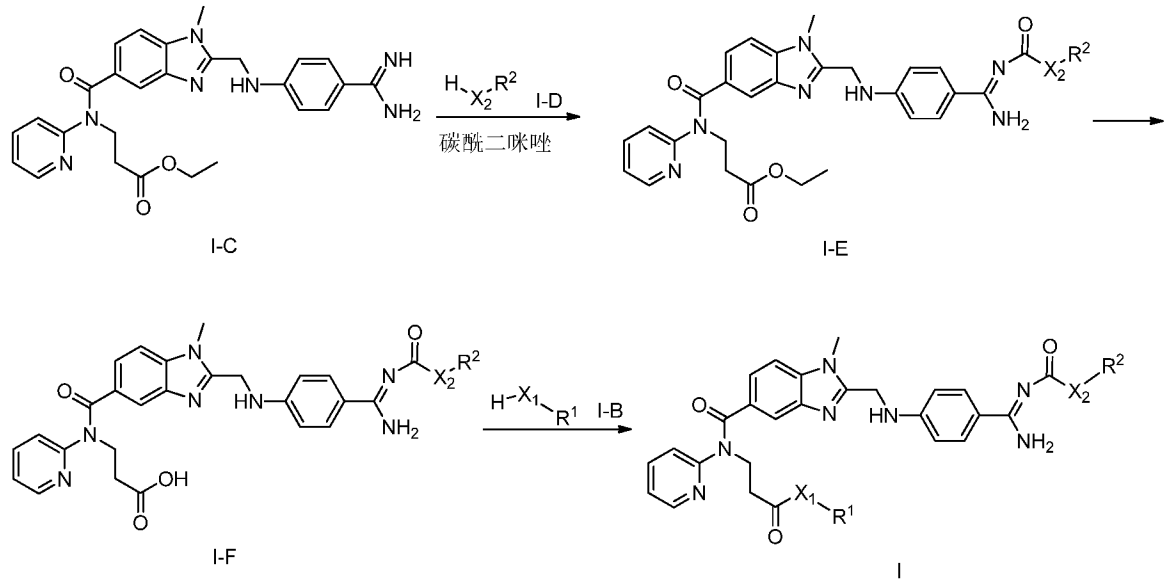
方法一：



X_2 为 O；R^2 为正己基；

R^1、X_1 与前面通式 (I) 所述定义一致。

方法二：



R^1、R^2、X_1、X_2 定义与前面通式 (I)所述定义一致。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明，反应在氮气氛下进行。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

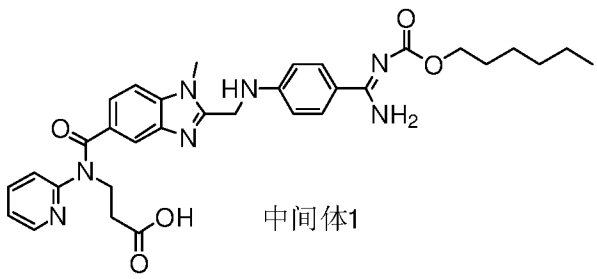
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温。

室温为最适宜的反应温度，为 20℃~30℃。

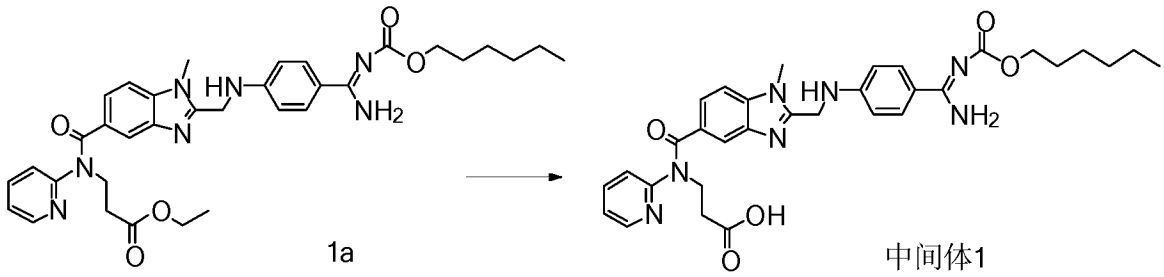
中间体 1

3-[[2-[[4-[N`-己氧基羰基甲脒]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸 (中间体 1)

3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanoic acid



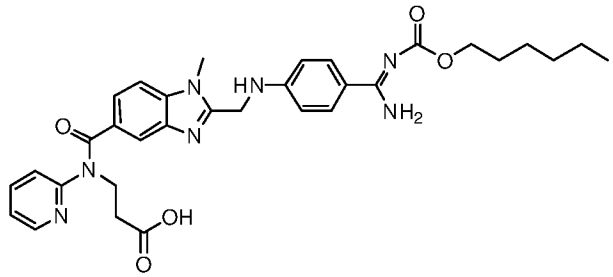
中间体1



1a 中间体1

第一步：3-[[2-[[4-[N`-己氧基羰基甲脒]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸 (中间体 1)

3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanoic acid



将 3-[[2-[[4-[N`-己氧基羰基甲脒]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸乙酯 (1a) (63 g, 100 mmol) 加入到乙醇 (600 mL) 和水(300 mL) 的混合溶剂中，加入氢氧化钠 (8 g, 200 mmol)，室温下搅拌半个小时，至反应液澄清。浓缩反应液，旋蒸掉大部分乙醇，加入水 (200 mL)，用 10% 的柠檬酸水溶液调节 pH 至 4~5，大量粘稠状固体析出，过滤，将固体转移入反应瓶中，加入甲醇 (300 mL)，加热至固体溶解，继续搅拌至固体呈颗粒状，冷却至 0°C，更多产品析出，过滤并干燥，得到白色固体状的标题化合物 3-[[2-[[4-[N`-己氧基羰基甲脒]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸 (中间体 1) (50 g，产率 83%)。

LCMS m/z =600.2 [M+1]。

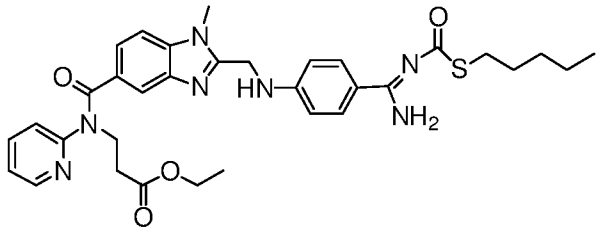
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.38 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (m 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (m2H), 6.95 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 3H), 1.58 (dd, 2H), 1.29 (d, 6H), 0.87 (t, 3H)。

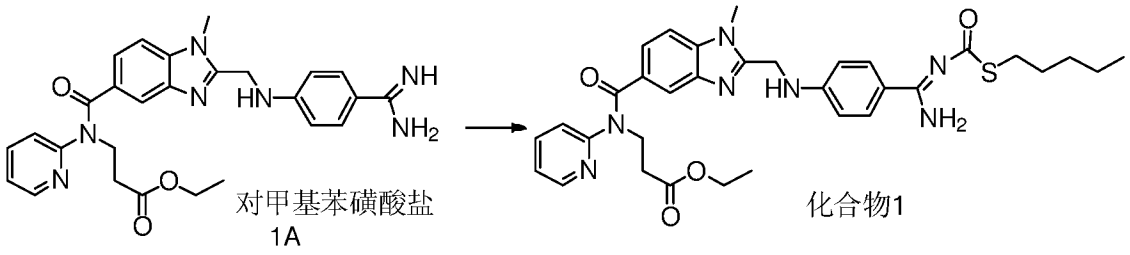
实施例 1

3-[[1-甲基-2-[[4-[N`-戊基硫基羰基甲眯基]苯胺基]甲基] 苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶)氨基]丙酸乙酯 (化合物 1)

Ethyl 3-[[1-methyl-2-[[4-[N`-pentylsulfanylcarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]b

enzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanoate





对甲基苯磺酸盐 1A

化合物1

室温下在正戊硫醇 (0.371 g，3.57 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 中加入 N,N'-羰基二咪唑 (0.628 g，3.87 mmol)，室温搅拌 30 分钟,减压除去溶剂，制备成反应液 1。在乙基 3-[[2-[(4-甲眯苯胺) 甲基]-1 甲基-苯并咪唑-5-羰基]- (2-吡啶) 氨基]丙酸酯对甲基苯磺酸盐（1A） (2 g，2.98 mmol) 中加入丙酮(80 mL)、水(40 mL)、碳酸钾 (1.23 g，8.93 mmol)，搅拌均匀后加入反应液 1，加完后室温反应 5 小时。之后加入水(100 mL)，并用 (150 mL×2) 乙酸乙酯萃取，合并有机层，有机层用 (150 mL×2) 的水洗，之后有机层无水硫酸钠干燥，浓缩除去溶剂得标题化合物 3-[[1-甲基-2-[[4-[N`-戊基硫基羰基甲眯基]苯胺基]甲基] 苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶)氨基]丙酸乙酯 (化合物 1)，白色固体 (0.3 g，产率 16%) 。

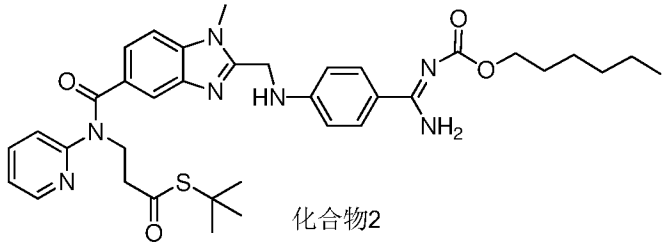
LCMS m/z =630.28 [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, 1H)，7.72 (d, 2H)，7.66 (s, 1H)，7.33 (m, 1H)，7.27 (d, 1H)，7.08 (d, 1H)，6.98 (dd, 1H)，6.71 (d, 1H)，6.63 (d, 2H)，5.53 (s, 1H)，4.43 (dd, 4H)，4.14 – 4.01 (m, 2H)，3.71 (s, 3H)，2.86 (t, 2H)，2.80 (t, 2H)，1.66 (m, 2H)，1.47 – 1.30 (m, 4H)，1.21 (t, 3H)，0.90 (t, 3H)。

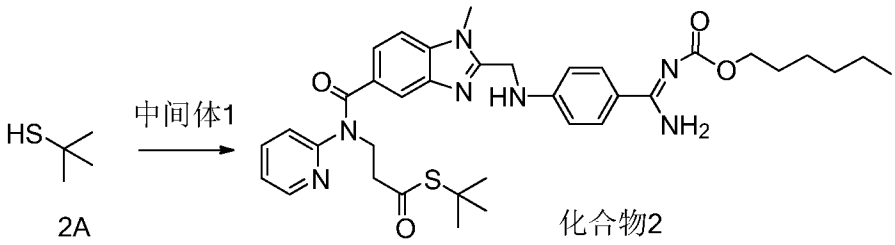
实施例 2

叔丁硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲眯基]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯 (化合物 2)

S-tert-butyl 3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanethioate



化合物2



室温下在 3-[[2-[[4-[N`-己氧基羰基甲脒]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸 (中间体 1) (1.00 g，1.67 mmol) 的二甲基甲酰胺 (15 mL) 溶液中加入叔丁硫醇 (2A) (0.225m g，2.505 mmol) 、1-乙基- (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (0.832 g，4.34 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (122 mg，1.00 mmol)，室温反应 15 小时。向反应液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相，有机相用水溶液洗涤 (30 mL×2)，并用无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 ((二氯甲烷：甲醇 (v/v) =50:1~30:1) 得到标题化合物叔丁硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲眯基]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯 (化合物 2)，白色固体 (0.61 g，产率 54.46%)

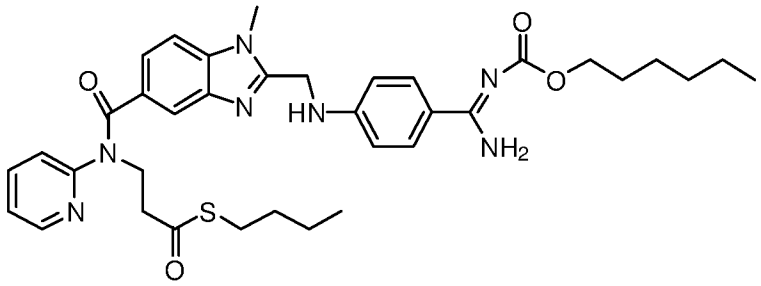
LCMS m/z =672.33. [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, 1H)，7.77 – 7.70 (m, 2H)，7.68 (d, 1H)，7.32 (t, 1H)， -7.24 (s, 1H)，7.06 (t, 1H)，7.00 – 6.91 (m, 1H)，6.71 (d, 1H)，6.64 (t, 2H)，5.33 (s, 1H)，4.50 – 4.42 (m, 2H)，4.40 (d, 2H)，4.13 (dd, 2H)，3.72 – 3.63 (s, 3H)，2.95 (t, 2H)，1.71 (dd, 2H)，1.40 (s, 9H)，1.31 (dd, 6H)，0.88 (t, 3H)。

实施例 3

正丁硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲脒基]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯 (化合物 3)

S-butyl 3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanethioate



制备方法参见实施例 2。

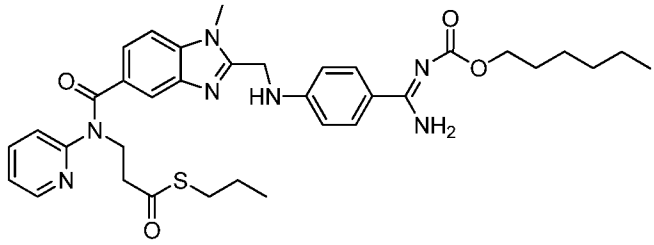
LCMS m/z =672.33. [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, 1H)，7.77 – 7.70 (m, 2H)，7.69 (s, 1H)，7.32 (m, 1H)，– 7.22 (m, 1H)，7.08 (d, 1H)，6.97 (dd, 1H)，6.71 (d, 1H)，6.65 (d, 2H)，5.37 (s, 1H)，4.54 – 4.32 (m, 4H)，4.13 (t, 2H)，3.69 (s, 3H)，3.06 (t, 2H)，2.83 (t, 2H)，1.71 (dd, 2H)，1.51 (m, 2H)，1.46 – 1.35 (m, 2H)，1.30 (m, 6H)，0.95 – 0.78 (m, 6H)。

实施例 4

丙硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲脒基]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯 (化合物 4)

S-propyl 3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanethioate



制备方法参见实施例 2。

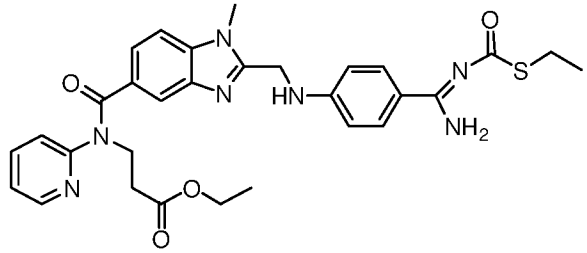
LCMS m/z =658.31. [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, 1H)，7.76 – 7.62 (m, 3H)，7.33 (t, 1H)，7.18 ((m, 1H)，7.09 (d, 1H)，6.97 (dd, 1H)，6.71 (d, 1H)，6.66 (d, 2H)，5.43 (s, 1H)，4.57 – 4.35 (m, 4H)，4.13 (dd, 2H)，3.70 (s, 3H)，3.06 (t, 2H)，2.81 (t, 2H)，1.71 (dd, 2H)，1.55 (m, 2H)，1.46 – 1.35 (m, 2H)，1.30 (dd, 4H)，0.94 (t, 3H)，0.88 (t, 3H)。

实施例 5

3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲脒基]苯氨基]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸乙酯 (化合物 5)

Ethyl 3-[[2-[[4-[N`-ethylsulfanylcarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanoate



制备方法参见实施例 1。

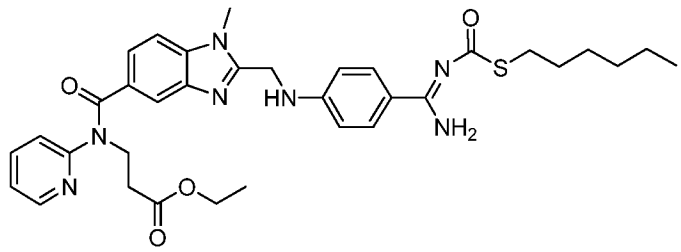
LCMS m/z =588.23[M+1]。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.53 – 4.31 (m, 4H), 4.07 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.92 – 2.72 (m, 4H), 1.32 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)。

实施例 6

3-(2-(((4-(N'-((己硫基)羰基)甲脒基)苯基)氨基)甲基)-1-甲基-N-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰氨基)丙酸乙酯 (化合物 6)

Ethyl 3-(2-(((4-(N'-((hexylthio)carbonyl)carbamimidoyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-N-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamido)propanoate



制备方法参见实施例 1。

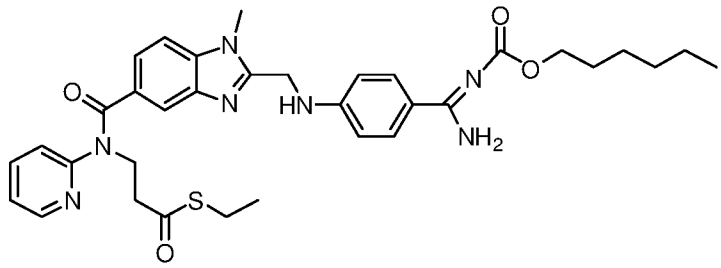
LCMS m/z =644.2 [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s,1H)，8.75 (s, 1H)，8.39 (dd, 1H)，7.80 (d, 2H)，7.54 (m, 1H)，7.47 (d, 1H)，7.40 (d, 1H)，7.16 (dd, 1H)，7.11 (m, 1H)，7.02 (t, 1H)，6.89 (d, 1H)，6.77 (d,2H)，4.60 (d, 2H)，4.22 (t, 2H)，3.97 (q, 2H)，3.76 (s, 3H)，2.73 (t, 2H)，2.68 (t, 2H)，1.54 (dd, 2H)，1.34 (dd, 2H)，1.31 – 1.24 (m, 4H)，1.12 (t, 3H)，0.86 (dd, 3H)。

实施例 7

乙硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲眯]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯(化合物 7)

S-ethyl 3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanethioate



制备方法参见实施例 1。

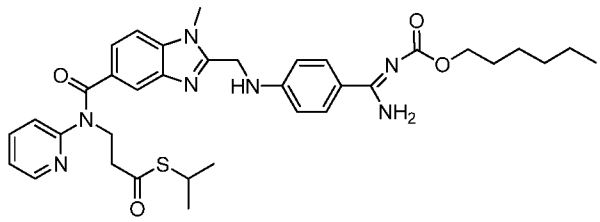
LCMS m/z =644.29 [M+1]。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, 1H), 7.79 – 7.56 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.82 (q, 2H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 1.38 (dd, 2H), 1.30 (dd, 4H), 1.20 (t, 3H), 0.88 (t, 3H)。

实施例 8

异丙硫基 3-[[2-[[4-[N`-己氧羰基甲脒基]苯胺]甲基]-1-甲基-苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶基)氨基]丙酸酯 (化合物 8)

S-isopropyl 3-[[2-[[4-[N`-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methyl-benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanethioate



制备方法参见实施例 2。

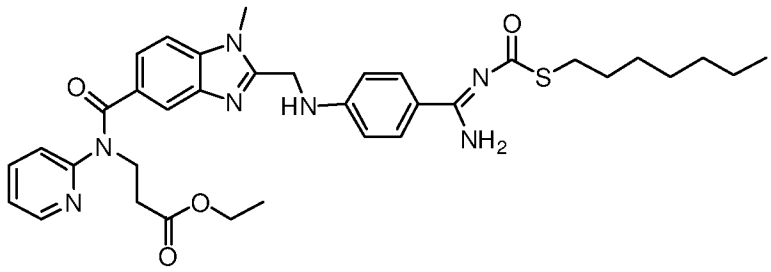
LCMS m/z =658.31 [M+1]。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, 1H)，7.76 (d, 2H)，7.71 (s, 1H)，7.32 (dd, 2H)，7.12 (d, 1H)，6.98 (dd, 1H)，6.71 (t, 3H)，5.34 (s, 1H)，4.50 (d, 2H)，4.44 (t, 2H)，4.14 (t, 2H)，3.73 (s, 3H)，3.59 (m, 1H)，3.03 (t, 2H)，1.78 – 1.68 (m, 2H)，1.40 (dd, 2H)，1.36 – 1.28 (m, 4H)，1.27 (s, 3H)，1.25 (s, 3H)，0.89 (t, 3H)。

实施例 9

3-[[1-甲基-2-[[4-[N`-庚基硫基羰基甲眯基]苯胺基]甲基] 苯并咪唑-5-羰基]-(2-吡啶)氨基]丙酸乙酯 (化合物 9)

Ethyl 3-[[1-methyl-2-[[4-[N`-heptylsulfanylcarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]benzimidazole-5-carbonyl]-(2-pyridyl)amino]propanoate



制备方法参见实施例 1。

测试例

1、药代动力学评价

健康成年 SD 大鼠 (雌雄各半，购自北京维通利华实验动物中心，动物生产许可证号 SCXK(京)2012-0001)，给药前一天禁食不禁水。6 只大鼠灌胃给药 5mg/kg (以达比加群原形药物计)，化合物以 0.5% CMC-Na (含 1%吐温 80)配制成 0.5 mg×mL^{-1} (以达比加群原形药物计) 的混悬液，于给药前(0 h)及给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 24.0 h 由眼眶采血，肝素抗凝，4℃ 3000 rpm 离心 10 min 后分离血浆，于-80℃保存待测。取 30 ul 各时间点大鼠血浆，加入内标溶液(7.5ng/ml 维拉帕米) 200 ul，涡流混合 1 min，于 4℃ 13000 rpm 离心 10 min，取上清液 190 ul 进行 LC-MS/MS(岛津公司 lc-20A 科技有限公司，API4000+)分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 6.3 软件非房室模型分析，结果如表 1 所示。

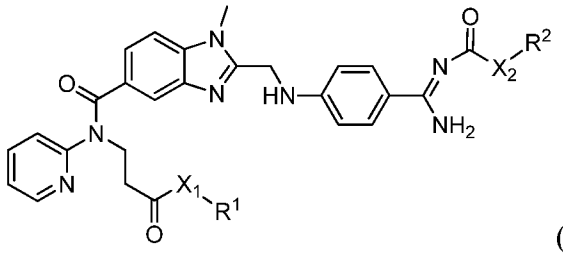
表 1：药代动力学参数结果

化合物编号	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml·h)	$t_{1/2}$ (h)
达比加群酯	0.44	210	349	0.99
6	0.50	401	768	3.08
8	0.69	477	635	0.71

结论：本发明化合物与达比加群酯相比，具有良好的药代动力学特征，特别是化合物 6、8 明显优于达比加群酯。

权利要求书

1、一种通式 (I) 所示的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：



(I)

R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基或 C_{6-10} 碳环，所述烷基或碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-10} 碳环的取代基所取代；

X_1 和 X_2 各自独立的选自 O 或 S，条件是 X_1、X_2 中至少有一个为 S。

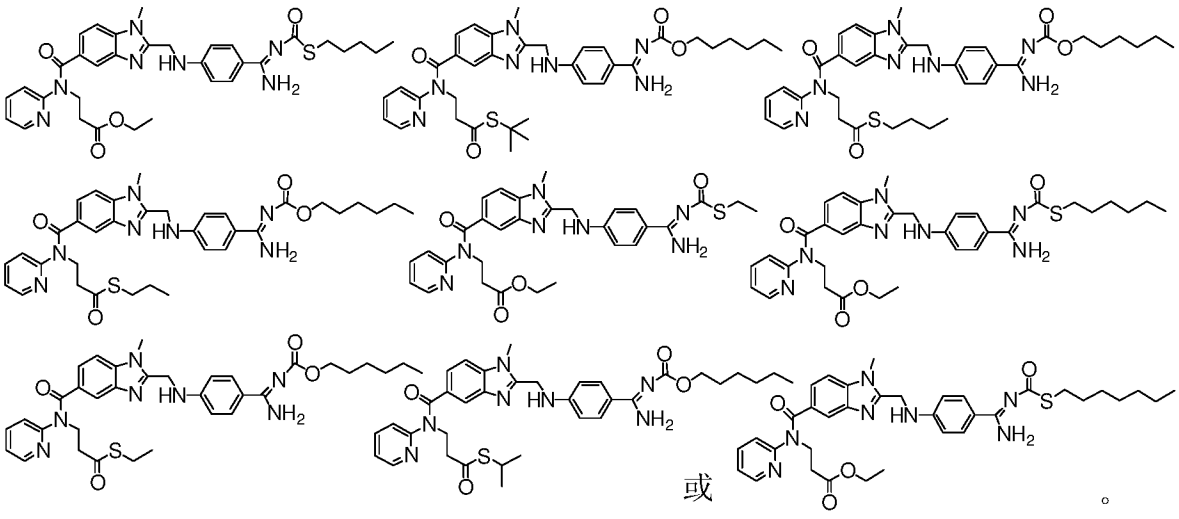
2、根据权利要求 1 所述的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：

R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 碳环的取代基所取代。

3、根据权利要求 2 所述的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中：

R^1 和 R^2 各自独立的选自 C_{1-10} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环戊基的取代基所取代。

4、根据权利要求 3 所述的化合物及其立体异构体和药学上可以接受的盐，其中该化合物选自如下结构之一：



或

。

5、根据权利要求 1~4 中任一项所述的化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐，其中所述的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、阿魏酸盐或它们的组合。

6、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~5 中任意一项所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

7、权利要求 1~5 中任意一项所述的化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐，以及权利要求 6 所述的组合物在制备治疗与凝血酶抑制剂相关疾病药物中的用途。

8、根据权利要求 7 所述的用途，其中所述的与凝血酶抑制剂相关疾病选自血栓栓塞疾病。

9、根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的血栓栓塞疾病选自静脉血栓和动脉栓塞。

10、一种治疗与凝血酶抑制剂相关疾病的方法，其中所述方法包括给药权利要求 1~5 中任意一项所述的化合物或其立体异构体、或药学上可接受的盐，或权利要求 6 所述的组合物。

11、根据权利要求 10 所述的方法，其中所述的与凝血酶抑制剂相关疾病选自血栓栓塞疾病。

12、根据权利要求 11 所述的方法，其中所述的血栓栓塞疾病选自静脉血栓和动脉栓塞。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i; A61P 7/02 (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 401/-; A61K 31/-; A61P 7/-; 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)

Databases: CNABS, VEN, STN (REG, CAP), CNKI

Key Words: thioester, dabigatran, ester, inhibitor, derivative

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103554087 A (NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY et al.), 05 February 2014 (05.02.2014), claims 1-7	1-9
A	WO 2012174856 A1 (HEFEI INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL INSTITUTE CO., LTD. et al.), 27 December 2012 (27.12.2012), claims 1-8	1-9
A	CN 1675193 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG), 28 September 2005 (28.09.2005), claims 1-13	1-9
A	CN 1248251 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG), 22 March 2000 (22.03.2000), claims 1-15	1-9

☐ 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	Date of mailing of the international search report
29 October 2015 (29.10.2015)	**24 November 2015 (24.11.2015)**
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 **TIAN, Dingding** Telephone No.: (86-10) **62086305**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086021

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 10-12 is a method for treating a disease. The subject matter of these claims relates to a method for treatment of a living human body or animal body by surgery or therapy, and thus does not comply with the provisions of PCT Rule 39.1. Therefore, no international search report has been made for claims 10-12.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086021

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103554087 A	05 February 2014	None	
WO 2012174856 A1	27 December 2012	CN 102838588 A	26 December 2012
		CN 102838588 B	19 March 2014
CN 1675193 A	28 September 2005	HK 1081553 A1	29 August 2008
		US 6900229 B2	31 May 2005
		US 2004059118 A1	25 March 2004
		AU 2003255304 B2	01 October 2009
		IL 166584 A	29 December 2011
		DE 50305374 D1	23 November 2006
		JP 2005536528 A	02 December 2005
		DE 10235639 A1	19 February 2004
		CN 100391957 C	04 June 2008
		AR 040763 A1	20 April 2005
		DK 1529041 T3	08 January 2007
		EP 1529041 B1	11 October 2006
		CA 2494024 A1	19 February 2004
		IL 166584 D0	15 January 2006
		ES 2274300 T3	16 May 2007
		JP 4230453 B2	25 February 2009
		CA 2494024 C	21 December 2010
		MX PA04012945 A	16 May 2005
		BR 0313179 A	14 June 2005
		US 7189743 B2	13 March 2007
		TW I313682 B	21 August 2009
		TW 200408636 A	01 June 2004
		ZA 200409940 A	28 June 2006
		AU 2003255304 A1	25 February 2004
		KR 101110088 B1	15 February 2012
		EA 008249 B1	27 April 2007
		WO 2004014894 A1	19 February 2004
		US 2005137233 A1	23 June 2005
		KR 20050026565 A	15 March 2005
		AT 342265 T	15 November 2006
		EP 1529041 A1	11 May 2005
		PL 373088 A1	08 August 2005
		PT 1529041 E	31 January 2007
		PL 218430 B1	31 December 2014
CN 1248251 A	22 March 2000	EA 003697 B1	28 August 2003
		NL 300349 I2	01 October 2008
		TR 9902017 T2	21 October 1999
		BR 9807843 B1	29 June 2010
		RS 49686 B	31 December 2007
		EG 24144 A	06 August 2008
		BG 64558 B1	29 July 2005
		CZ 297768 B6	28 March 2007
		NO 993945 A	15 October 1999
		CA 2277949 C	03 October 2006
		HU 223754 B1	28 January 2005
		PE 121699 A1	08 December 1999
		AT 239712 T	15 May 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086021

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		SI 0966454 T1	31 October 2003
		HR P980082 B1	31 August 2003
		DK 0966454 T3	01 September 2003
		IL 130812 D0	28 January 2001
		DE 122008000020 I1	07 August 2008
		EP 0966454 B1	07 May 2003
		CZ 9902915 A3	14 June 2000
		PL 195551 B1	31 October 2007
		CN 1088702 C	07 August 2002
		NO 993945 D0	17 August 1999
		CA 2277949 A1	27 August 1998
		NZ 337323 A	24 November 2000
		SK 285432 B6	04 January 2007
		MY 129408 A	30 March 2007
		IL 130812 A	18 December 2005
		WO 9837075 A1	27 August 1998
		NO 313879 B1	16 December 2002
		PT 966454 T	30 September 2003
		NO 2008012 I1	25 August 2008
		AU 742593 B2	10 January 2002
		JP 2001509815 A	24 July 2001
		HU 0001116 A3	30 July 2001
		CO 4920237 A1	29 May 2000
		HU 0001116 A2	28 May 2001
		EE 04716 B1	16 October 2006
		AR 010896 A1	12 July 2000
		SK 112199 A3	16 May 2000
		NO 2008012 I2	25 May 2010
		HR P980082 A2	31 October 1998
		LU 91437 I2	14 July 2008
		HK 1025096 A1	01 November 2002
		BR 9807843 A	19 June 2001
		TW 588047 B	21 May 2004
		EP 0966454 A1	29 December 1999
		PL 335154 A1	10 April 2000
		PT 966454 E	30 September 2003

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/086021

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i；A61K 31/4439(2006.01)i；A61P 7/02(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)

C07D 401/-;A61K 31/-;A61P 7/-;A61P 9/-;

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））

数据库：CNABS,VEN,STN(REG,CAP),CNKI 关键词:硫酯,达比加群,酯,抑制剂,衍生物,thioester,dabigatran,ester,inhibitor,derivative

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
X	CN 103554087 A (南京工业大学，等) 2014年 2月 5日 (2014-02-05) 权利要求1-7	1-9
A	WO 2012174856 A1 (合肥医工医药有限公司，等) 2012年 12月 27日 (2012-12-27) 权利要求1-8	1-9
A	CN 1675193 A (贝林格尔英格海姆法玛两合公司) 2005年 9月 28日 (2005-09-28) 权利要求1-13	1-9
A	CN 1248251 A (贝林格尔英格海姆法玛两合公司) 2000年 3月 22日 (2000-03-22) 权利要求1-15	1-9

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2015年 10月 29日	2015年 11月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	田丁丁 电话号码 (86-10)62086305

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/086021

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 10-12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求10-12的主题是治疗疾病的方法。这些权利要求的主题都涉及了人类或动物体的外科手术或治疗方法，因此不符合PCT细则39.1的规定。因此不对权利要求10-12做出国际检索报告。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/086021

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	103554087	A	2014年 2月 5日	无			
WO	2012174856	A1	2012年 12月 27日	CN	102838588	A	2012年 12月 26日
				CN	102838588	B	2014年 3月 19日
CN	1675193	A	2005年 9月 28日	HK	1081553	A1	2008年 8月 29日
				US	6900229	B2	2005年 5月 31日
				US	2004059118	A1	2004年 3月 25日
				AU	2003255304	B2	2009年 10月 1日
				IL	166584	A	2011年 12月 29日
				DE	50305374	D1	2006年 11月 23日
				JP	2005536528	A	2005年 12月 2日
				DE	10235639	A1	2004年 2月 19日
				CN	100391957	C	2008年 6月 4日
				AR	040763	A1	2005年 4月 20日
				DK	1529041	T3	2007年 1月 8日
				EP	1529041	B1	2006年 10月 11日
				CA	2494024	A1	2004年 2月 19日
				IL	166584	D0	2006年 1月 15日
				ES	2274300	T3	2007年 5月 16日
				JP	4230453	B2	2009年 2月 25日
				CA	2494024	C	2010年 12月 21日
				MX	PA04012945	A	2005年 5月 16日
				BR	0313179	A	2005年 6月 14日
				US	7189743	B2	2007年 3月 13日
				TW	I313682	B	2009年 8月 21日
				TW	200408636	A	2004年 6月 1日
				ZA	200409940	A	2006年 6月 28日
				AU	2003255304	A1	2004年 2月 25日
				KR	101110088	B1	2012年 2月 15日
				EA	008249	B1	2007年 4月 27日
				WO	2004014894	A1	2004年 2月 19日
				US	2005137233	A1	2005年 6月 23日
				KR	20050026565	A	2005年 3月 15日
				AT	342265	T	2006年 11月 15日
				EP	1529041	A1	2005年 5月 11日
				PL	373088	A1	2005年 8月 8日
				PT	1529041	E	2007年 1月 31日
				PL	218430	B1	2014年 12月 31日
CN	1248251	A	2000年 3月 22日	EA	003697	B1	2003年 8月 28日
				NL	300349	I2	2008年 10月 1日
				TR	9902017	T2	1999年 10月 21日
				BR	9807843	B1	2010年 6月 29日
				RS	49686	B	2007年 12月 31日
				EG	24144	A	2008年 8月 6日
				BG	64558	B1	2005年 7月 29日
				CZ	297768	B6	2007年 3月 28日
				NO	993945	A	1999年 10月 15日
				CA	2277949	C	2006年 10月 3日
				HU	223754	B1	2005年 1月 28日
				PE	121699	A1	1999年 12月 8日
				AT	239712	T	2003年 5月 15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/086021

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)
		SI	0966454	T1	2003年 10月 31日
		HR	P980082	B1	2003年 8月 31日
		DK	0966454	T3	2003年 9月 1日
		IL	130812	D0	2001年 1月 28日
		DE	122008000020	I1	2008年 8月 7日
		EP	0966454	B1	2003年 5月 7日
		CZ	9902915	A3	2000年 6月 14日
		PL	195551	B1	2007年 10月 31日
		CN	1088702	C	2002年 8月 7日
		NO	993945	D0	1999年 8月 17日
		CA	2277949	A1	1998年 8月 27日
		NZ	337323	A	2000年 11月 24日
		SK	285432	B6	2007年 1月 4日
		MY	129408	A	2007年 3月 30日
		IL	130812	A	2005年 12月 18日
		WO	9837075	A1	1998年 8月 27日
		NO	313879	B1	2002年 12月 16日
		PT	966454	T	2003年 9月 30日
		NO	2008012	I1	2008年 8月 25日
		AU	742593	B2	2002年 1月 10日
		JP	2001509815	A	2001年 7月 24日
		HU	0001116	A3	2001年 7月 30日
		CO	4920237	A1	2000年 5月 29日
		HU	0001116	A2	2001年 5月 28日
		EE	04716	B1	2006年 10月 16日
		AR	010896	A1	2000年 7月 12日
		SK	112199	A3	2000年 5月 16日
		NO	2008012	I2	2010年 5月 25日
		HR	P980082	A2	1998年 10月 31日
		LU	91437	I2	2008年 7月 14日
		HK	1025096	A1	2002年 11月 1日
		BR	9807843	A	2001年 6月 19日
		TW	588047	B	2004年 5月 21日
		EP	0966454	A1	1999年 12月 29日
		PL	335154	A1	2000年 4月 10日
		PT	966454	E	2003年 9月 30日