

(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 9 日 (09.08.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/103807 A1

(51) 国际专利分类号:

C07H 19/167 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/070804

(22) 国际申请日: 2012 年 1 月 31 日 (31.01.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201110034492.2 2011 年 2 月 1 日 (01.02.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **复旦大学 (FUDAN UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国上海市杨浦区邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **丁忠仁 (DING, Zhongren)** [CN/CN]; 中国上海市徐汇区东安路 130 号, Shanghai 200032 (CN)。 **胡亮 (HU, Liang)** [CN/CN]; 中国上海市徐汇区东安路 130 号, Shanghai 200032 (CN)。 **张思 (ZHANG, Si)** [CN/CN]; 中国上海市徐汇东安路 130 号, Shanghai 200032 (CN)。 **杜洪光 (DU, Hongguang)** [CN/CN]; 中国上海市徐汇东安路 130 号, Shanghai 200032 (CN)。

(74) 代理人: **上海东亚专利商标代理有限公司 (SHANGHAI EAST ASIA PATENT & TRADEMARK**

AGENCY CO., LTD.); 中国上海市静安长乐路 672 弄 33 号 A/4F 董梅, Shanghai 200040 (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, 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。

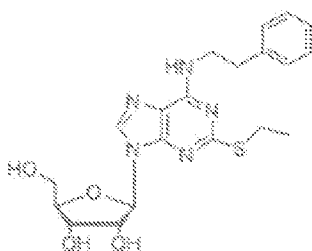
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: BIFUNCTIONAL ANTI-PLATELET AGGREGATION MEDICAMENT AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 一种双功能抗血小板聚集药物及其用途



(I)

(57) Abstract: The present invention belongs to the technical field of pharmaceuticals. Disclosed are a bifunctional anti-platelet aggregation medicament represented by formula (I) and its uses for preventing and treating arterial thrombotic diseases. The medicament of the present invention has P2Y₁₂ receptor-antagonist activity and phosphodiesterase-inhibiting activity at the same time. The anti-platelet mechanism of the medicament is provided by the experimental results of anti-platelet aggregation activity in vivo and in vitro. The structure and anti-platelet mechanism of the medicament are different from known anti-platelet medicaments Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel, Cilostazol and platelet fibrinogen receptor antagonist. The medicament of the present invention shows good inhibiting effects on platelet aggregation induced by many kinds of agonists. The experimental results of the arterial thrombotic model of mice in vivo shows that the medicament has excellent anti-thrombus activity similar to Clopidogrel without any obvious side-effect of bleeding. The medicament of the present invention can be used as anti-thrombus medicines for treating arterial thrombotic diseases such as coronary heart disease, stroke, and so on. Said formula (I) is as follows.

(57) 摘要:

[见续页]



WO 2012/103807 A1



本发明属于药物技术领域，涉及一种具有式（I）结构的双功能抗血小板聚集药物及其在预防和治疗动脉血栓性疾病中的应用。本发明药物同时具有 P2Y₁₂ 受体拮抗和磷酸二酯酶抑制活性。该药物的体内和体外的抗血小板聚集活性实验结果，提供了该药物的抗血小板机制，该药物的结构式和抗血小板机制不同于已知的抗血小板药物阿司匹林、氯比格雷、普拉格雷、西洛他唑及血小板纤维蛋白原受体拮抗剂，本发明药物对于多种激动剂诱导的血小板聚集具有良好的抑制效果；小鼠体内动脉血栓模型实验结果表明该药物具有显著的与氯吡格雷相似的抗血栓活性，而出血副作用不明显。本发明药物可以作为抗血栓药物用于治疗冠心病、中风等动脉血栓性疾病，其中式（I）如下：

一种双功能抗血小板聚集药物及其用途

技术领域

本发明属于药物技术领域，具体涉及一种抗血小板药物及其在预防和治疗动脉血栓性疾病中的应用。

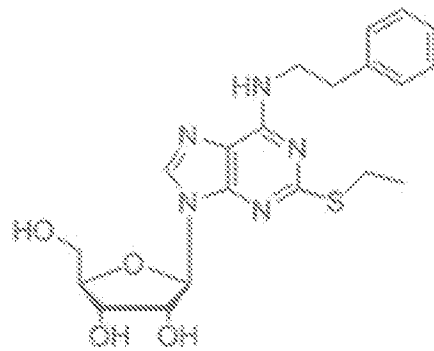
技术背景

随着生活水平的提高，中风、冠心病等动脉血栓性疾病已成为威胁我国和发达国家人民健康的头号杀手。研究显示，血小板异常激活引起的血管内血栓形成是动脉血栓性疾病冠心病和中风的病理基础，故抑制血小板激活的抗血小板药成为预防与治疗这类疾病的主要手段。有关研究表明了抗血小板药对冠心病和中风的疗效是肯定的，但实践显示，冠心病和中风的治疗效果仍未尽如人意。目前临床上广泛应用的抗血小板药包括有环氧化酶抑制剂，如阿司匹林，噻吩吡啶类P2Y₁₂受体拮抗剂，如氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、血小板纤维蛋白原受体拮抗剂和磷酸二酯酶抑制剂。但上述药物或具有胃肠道毒性，或具有出血倾向等副作用，且在临床应用中有耐受和抵抗现象，故，上述存在的缺陷局限了它们的应用。更重要的是，这些药物都是通过单一的机制抑制血小板激活，因此具有对抗单一的血小板激动剂的局限性。临床上多把不同作用机制的抗血小板药二联或三联应用，用于达到增加疗效、降低副作用的临床效果。综上，对心脑血管血栓性疾病的防治显得十分重要。迄今为止，尚无有关同时具有P2Y₁₂受体拮抗和磷酸二酯酶抑制双重功能的药物报道。

发明内容

本发明的目的是为克服现有技术的缺陷，提供一种具有双功能抗血小板药物，具体涉及一种双功能抗血小板聚集药物及其用途。本发明的抗血小板药物同时具有P2Y₁₂受体拮抗和磷酸二酯酶抑制双重活性。

具体而言，本发明的双功能抗血小板聚集药物（简称BF061），其具有式（I）的结构，其化学式为： $C_{20}H_{25}N_5O_4S$ ，分子量为：431.51



(I)

本发明的式 (I) 化合物 BF061 进行了体外体内试验, 结果表明, 本发明的式 (I) 化合物 BF061 同时具有 P2Y₁₂ 受体拮抗和磷酸二酯酶抑制双重活性; 本发明的 BF061 对于多种激动剂诱导的血小板聚集具有良好的抑制效果; 小鼠体内动脉血栓模型实验结果表明该 BF061 具有显著的与氯吡格雷相似的抗血栓活性, 而出血副作用不明显。

(1) 对 BF061 的抗磷酸二酯酶活性进行研究, 结果表明: BF061 10 μ M 对血小板磷酸二酯酶活性的抑制率为 6.7 $\pm$ 1.2%, 30 μ M 对磷酸二酯酶活性的抑制率为 24.9 $\pm$ 0.8%, 100 μ M 对磷酸二酯酶活性的抑制率为 53.3 $\pm$ 2.0%, 明显高于 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX, 非特异性磷酸二酯酶抑制剂) 100 μ M 对磷酸二酯酶活性的抑制率 33.3 $\pm$ 3.3%。与之相比, 坎格雷洛 (Cangrelor, 新一代 P2Y₁₂ 受体拮抗剂) 100 nM 对磷酸二酯酶活性无抑制效果 (如表 1 所示)。

(2) 对 BF061 的 P2Y₁₂ 受体拮抗作用进行研究, 结果表明: BF061 30 μ M 时将 P2Y₁₂ 受体与其配体 ADP 之间的结合力由 76.7 $\pm$ 1.3 pN 降至 51.2 $\pm$ 1.4 pN, 与坎格雷洛 100nM 时的拮抗作用相似, 坎格雷洛 100 nM 时将 P2Y₁₂ 受体与其配体 ADP 之间的结合力由 74.9 $\pm$ 0.7 pN 降至 44.6 $\pm$ 0.9 pN。与之相比, MRS2179 (P2Y₁ 受体拮抗剂) 在 300 nM 时则对 P2Y₁₂ 受体与其配体 ADP 之间的结合力无明显影响, 其结合力仅由 82.6 $\pm$ 1.5 pN 变为 84.1 $\pm$ 1.4 pN (如表 2 所示)。

(3) 对 BF061 对 ADP 诱导的人血小板聚集的抑制效果进行研究, 结果表明: BF061 浓度依赖性抑制 ADP 10 μ M 诱导的人血小板聚集, 其 IC₅₀ 为 3.2 $\pm$ 1.5 μ M。(如表 3 所示)。

(4) 对 BF061 10 μ M 对其他多种激动剂诱导的人血小板聚集的抑制效果

进行研究,结果表明:10 μ M 时 BF061 可完全抑制 U46619 1 μ M,花生四烯酸 0.5mM 诱导的血小板聚集,对胶原 2 μ M 诱导的血小板聚集的抑制率为 90%(如表 4 所示)。

(5) 对 BF061 的体内抗血栓效果进行研究,结果表明:在 10%三氯化铁诱导的小鼠血栓模型中,BF061 25mg/kg 尾静脉注射给药显著延长肠系膜小动脉的栓塞时间,给药后形成直径 30 μ M 稳定血栓所需时间栓塞时间为 418.7 $\pm$ 55.2 秒,较对照组栓塞时间 116.4 $\pm$ 10.0 明显延长,而氯比格雷给药组栓塞时间为 702.7 $\pm$ 81.4 (如图 1 所示)。

(6) 对 BF061 静脉给药后的出血倾向进行研究,结果表明:与氯比格雷口服有较强的出血倾向相比,BF061 静脉给药后的出血倾向较弱。具体为剪尾后测量小鼠尾静脉 10 分钟内出血量,对照组出血量为 7.6 $\pm$ 1.4 μ L,氯比格雷 30mg/kg 口服给药出血量为 18.6 $\pm$ 2.5 μ L, BF061 25mg/kg 尾静脉注射给药出血量为 10.5 $\pm$ 1.2 μ L (如表 5 所示)。

实验结果证实,本发明的式 (I) 化合物 BF061 同时具有 P2Y₁₂受体拮抗和磷酸二酯酶抑制双重活性;实验结果提供了该药物的抗血小板机制,其不同于已知的抗血小板药物阿司匹林、氯比格雷、普拉格雷、西洛他唑及血小板纤维蛋白原受体拮抗剂,本发明药物可以作为抗血栓药物用于预防和治疗冠心病、中风等动脉血栓性疾病。

附图说明

图1是BF061在三氯化铁诱导的小鼠血栓模型中显示与氯比格雷类似的体内抗栓效果,

其中显示了,记录三氯化铁诱导血栓0分钟,3.5分钟,5.5分钟时血管影像资料,对照组3.5分钟时可见血管小血栓出现,5.5分钟时可见明显大范围血栓将血管阻塞,BF061和氯比格雷给药组3.5分钟和5.5分钟均未见小血栓或大范围血栓形成。

具体实施方式

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件如Alan D.Michelson等人,在血小板第二版(New York: Elsevier Press, 2007)中所述的条件,或按照制造厂商所建议的条

件。除非另外说明，文中所使用试剂来自国药试剂有限公司，百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 1. BF061 的抑制磷酸二酯酶活性

本实施例的目的是为了证明 BF061 的抗磷酸二酯酶活性。

在本实施例中，磷酸二酯酶纯化自人血小板，酶反应在 200 μ L PBS 缓冲液 (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.8 mM Na_2HPO_4 , 1.5 mM KH_2PO_4 , 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 μ M cAMP, pH 7.4) 中完成，底物为 25 μ M 的 cAMP (sigma 公司)，体系中含有磷酸二酯酶 10 μ L，通过测量 30 分钟酶反应后的残余底物浓度计算磷酸二酯酶的活性。残余底物浓度用高压液相色谱测定，色谱柱为 C18 柱 (Kromasil 4.6 $\times$ 150 mm, Eka-chemicals, Bohns, Sweden)。结果如表 1 所示，显示 BF061 有明显的磷酸二酯酶活性抑制效果。

表 1: BF061 抑制磷酸二酯酶活性

药物处理名称 (剂量)	磷酸二酯酶活性抑制率 (n = 3)
对照组	3.6 $\pm$ 0.7 %
坎格雷洛 Cangrelor (100 nM)	3.5 $\pm$ 0.9 %
BF061 (10 μ M)	6.7 $\pm$ 1.2 %
BF061 (30 μ M)	24.9 $\pm$ 0.8 %
BF061 (100 μ M)	53.3 $\pm$ 2.0 %
3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 IBMX (100 μ M)	33.3 $\pm$ 3.3 %

实施例 2. BF061 的 P2Y₁₂ 受体拮抗作用

本实施例的目的是证明 BF061 具有 P2Y₁₂ 受体拮抗作用。

在本实施例中，配体 ADP 和 P2Y₁₂ 受体之间的结合力通过原子力显微镜 (Asylum Research, Santa Barbara, CA) 测定，探针预先在 ADP (500 ng/ μ L, 20 μ L) 中包被过夜，最终将 ADP 偶联在探针上，P2Y₁₂ 受体表达于 CHO-K1 细胞，探针与细胞表面受体的结合力的测定条件：压力速度 3 μ m/s，接触时间

0.2 s, 接触力 100 pN, 悬臂矫正系数约 20 pN/nm。结果如表 2 所示, BF061 处理后, 配体 ADP 和 P2Y₁₂ 受体之间的结合力明显减弱, 显示 BF061 具有明显的 P2Y₁₂ 受体拮抗作用。

表2: BF061拮抗P2Y₁₂受体与其配体结合

药物处理名称 (剂量)	处理前配体和受体结合力 (pN) (n = 100)	处理后配体和受体结合力 (pN) (n = 100)
对照组 MRS2179, P2Y ₁ 受体拮抗剂 (300 nM)	82.6 ± 1.5	84.1 ± 1.4
BF061 (30 μM)	76.7 ± 1.3	51.2 ± 1.4
坎格雷洛 Cangrelor (100 nM)	74.9 ± 0.7	44.6 ± 0.9

实施例 3. BF061 对 ADP 诱导的人血小板聚集的抑制效果

本实施例的目的是证明 BF061 可以抑制 ADP 诱导的人血小板聚集

血小板的制备: 血小板来自于签订知情同意书的健康志愿者, 志愿者在取血前 20 天内未服用阿司匹林, 氯比格雷等任何抗血小板药物。抗凝剂采用 ACD (85 mmol L⁻¹ sodium citrate, 71.38 mmol L⁻¹ citric acid, and 27.78 mmol L⁻¹ glucose)。300 x g 离心 20 分钟得到富血小板血浆, 取上清后 900 x g 进一步离心 10 分钟得到血小板, 最终用 Tyrode' s buffer 重悬 (138 mmol L⁻¹ NaCl, 2.7 mmol L⁻¹ KCl, 2 mmol L⁻¹ MgCl₂, 0.42 mmol L⁻¹ NaH₂PO₄, 5 mmol L⁻¹ glucose, 10 mmol L⁻¹ HEPES, 0.2% bovine serum albumin, and 0.02 unit mL⁻¹ apyrase, pH 7.4), 得到洗过的血小板, 血小板数目调整为 2.5×10⁸ 个血小板/ mL。

血小板的聚集测定: 血小板的聚集在血小板聚集仪 (Model 400VS, Chrono-Log, Haverston, PA), 参数设定: 搅拌速度 900 rpm, 温度 37°C, 在加入激动剂 ADP 之前, 血小板用溶剂或药物预处理 3 分钟, 血小板聚集曲线监测时间为 5 分钟, 聚集率定义以溶剂对照组为 100%。

聚集抑制结果如表 3 所示, BF061 浓度依赖性抑制 10 μM ADP (Chrono-log 公司) 诱导的人血小板聚集, 其 IC₅₀ 为 3.2 ± 1.5 μM。

表3: BF061浓度依赖性抑制ADP诱导的人血小板聚集

BF061 剂量 (μ M)	血小板聚集率 (n = 3)
0.1	96.0 $\pm$ 4.0%
0.3	76.3 $\pm$ 2.7%
1	60.4 $\pm$ 2.1%
3	46.1 $\pm$ 3.7%
10	26.2 $\pm$ 5.8%
30	5.4 $\pm$ 4.8%
100	-0.9 $\pm$ 2.4%

实施例 4. BF061 10 μ M 对其他多种激动剂诱导的人血小板聚集的抑制效果
本实施例的目的是证明 BF061 可以抑制 U46619, 花生四烯酸和胶原诱导的人血小板聚集。

血小板的制备和血小板的聚集测定方法同实施例 3。结果如表 4 所示,
BF061 在 10 μ M 时明显抑制 U46619 (Chrono-log 公司), 花生四烯酸
(Chrono-log 公司) 和胶原 (Chrono-log 公司) 诱导的人血小板聚集。

表4: BF061抑制U46619、花生四烯酸和胶原诱导的人血小板聚集

BF061 浓度 (μ M)	激动剂名称 (浓度)	血小板聚集率
10	U46619 (1 μ M)	0%
10	花生四烯酸 (0.5 mM)	0%
10	胶原 (2 μ M)	10%

实施例 5. BF061 的体内抗血栓效果

体外获取小鼠 (C57BL/6J) 血小板, 标记绿色荧光后通过尾静脉注入正常小鼠血液循环系统。分离出小鼠肠系膜动脉, 用 10% 三氯化铁处理, 损伤血管壁诱发血栓, 在荧光显微镜 (Leica DM5500) 下观察血栓形成过程, 使用共聚焦扫描显微镜 (Leica TCS SPE) 实时记录血栓形成影像资料。实验分为溶剂对照静脉给药组、BF061 静脉给药组, 氯吡格雷口服给药组。BF061 给药 30 分钟后 (氯吡格雷组为氯吡格雷 30 mg/kg 灌胃, 每天一次, 第二天给药后 2 小时) 用 10% 三氯化铁诱发血栓并录血栓形成影像资料。结果如图 1 所示, BF061 静脉给药显著抑制三氯化铁诱发的体内血栓形成过程, 抑制

效果类似与氯比格雷给药组。

实施例 6. BF061 静脉给药后的出血倾向

6 到 8 周龄的小鼠 (BALB/C) 腹腔注射 10% 水合氯醛 (400 mg kg^{-1}) 麻醉, 尾部离远端 1 厘米处截断, 迅速将断尾远端浸入 1 毫升 37°C 的生理盐水中, 保持 10 分钟, 采用比色法 (Beckman 公司, DU800) 测定含小鼠血液的生理盐水的吸光度, 波长为 560 纳米, 标准曲线为不同稀释度含小鼠血液的生理盐水, 根据标准曲线计算出血量。实验分为溶剂对照组, 氯比格雷口服给药组, BF061 静脉给药组, 给药时间同实施例 5, 结果如表 5 所示, BF061 静脉给药后未见明显的出血倾向。

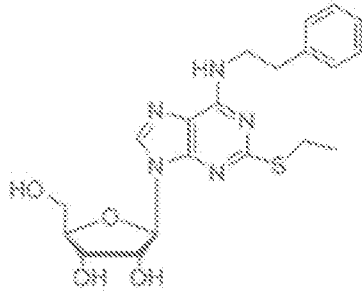
表 5: BF061 副作用明显弱于氯比格雷

给药分组	出血量 (μL)
对照组 ($n = 9$)	3.36 ± 0.45
BF061 (25 mg/kg, 静注) ($n = 8$)	$10.5 \pm 1.2^{**\#}$
氯比格雷 (30 mg/kg, 灌胃, 每天一次, 共两天) ($n = 8$)	$18.6 \pm 2.5^{**}$

** $p < 0.01$ 与对照组相比; # $p < 0.05$ 与氯吡格雷组相比。

1. 一种双功能抗血小板聚集药物，其特征在于，其具有式（I）的化合物结构，

其化学式为： $C_{20}H_{25}N_5O_4S$ ，分子量为：431.51，



(I)。

2、按权利要求1所述的双功能抗血小板聚集药物，其特征在于，所述的双功能是 P2Y₁₂ 受体拮抗和磷酸二酯酶抑制双重活性。

3、权利要求1或2的双功能抗血小板聚集药物在制备抗血栓药物中的用途。

4、权利要求1或2的双功能抗血小板聚集药物在制备预防和/或治疗动脉血栓性疾病药物中的用途。

5、按权利要求4的用途，其特征在于，所述的动脉血栓性疾病是冠心病或中风。

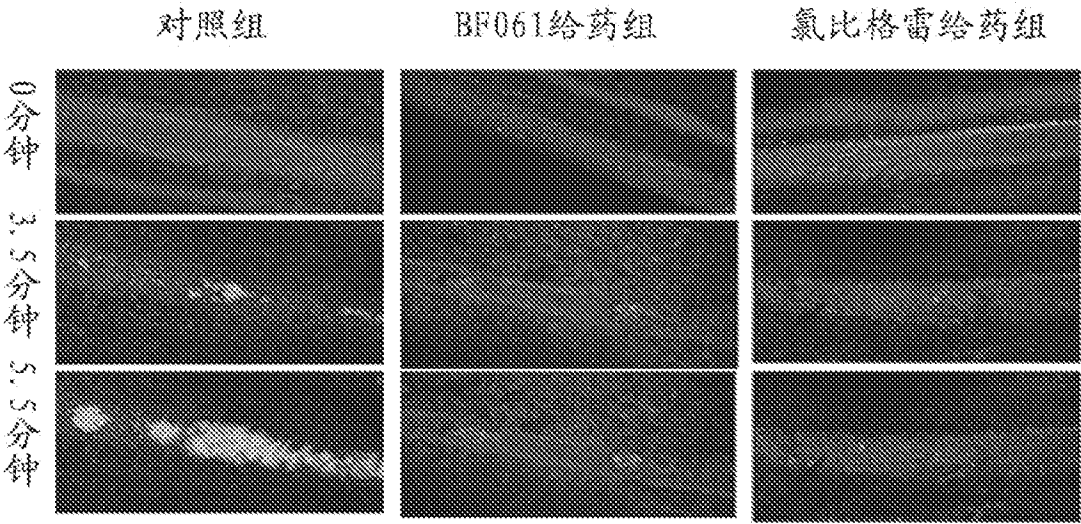


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/070804**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: C07H 19/167

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)

CNABS, CJFD, CNKI, VEN, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY, carboxamidoadenosine, nucleoside, adenosine, platelet, thrombus, P2Y₁₂, phosphodiesterase, anti-platelet aggregation, P2y12 receptor, phosphodiesterase, cardiocerebral vessel, platelet activation, coronary disease, apoplexy, substructure searching according to the structural formula of formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9502604 A1 (US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICES), 26 January 1995 (26.01.1995), see embodiments, and pages 10 and 36	1-5
A	WO 2010130233 A1 (BIOPATTERNS SRO et al.), 18 November 2010 (18.11.2010), see the whole document	1-5
A	WO 2004058791 A2 (USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKYAKAD VED et al.), 15 July 2004 (15.07.2004), see the whole document	1-5

☐ 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 08 February 2012 (08.02.2012)	Date of mailing of the international search report 05 April 2012 (05.04.2012)
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, Shaohua Telephone No.: (86-10) 62086353

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/070804

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 9502604 A1	26.01.1995	DE 69428536 D1	08.11.2001
		EP 0708781 A1	01.05.1996
		AU 7331094 A	13.02.1995
		EP 0708781 B1	04.10.2001
WO 2010130233 A1	18.11.2010	CZ 20090298 A3	24.11.2010
WO 2004058791 A2	15.07.2004	AU 2003294608 A8	03.11.2005
		CZ 294538 B6	12.01.2005
		EP 1575973 A2	21.09.2005
		ZA 200506074 A	31.05.2006
		US 2006166925 A1	27.07.2006
		CZ 20024273 A3	18.08.2004
		AU 2003294608 A1	22.07.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/070804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to the international patent classification (IPC) or simultaneously according to both classifications of the country classification and IPC

C07H 19/167 (2006.01) i

A61K 31/7076 (2006.01) i

A61P 7/02 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07H19/167

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))

CNABS, CJFD, CNKI, VEN, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY, carboxamidoadenosine, nucleoside, adenosine, platelet, thrombus, P2Y₁₂, phosphodiesterase, 抗血小板聚集, P2y₁₂ 受体, 磷酸二酯酶, 血栓, 心脑血管, 血小板激活, 冠心病, 中风, 腺苷, 血小板, 根据式 (I) 的结构式进行的子结构检索。

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
X	WO9502604A1 (US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICES), 26.1 月 1995(26.01.1995), 参见实施例和第 10、36 页	1-5
A	WO2010130233 A1 (BIOPATTERNS SRO 等), 18.11 月 2010 (18.11.2010), 参见全文	1-5
A	WO2004058791A2 (USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKY AKAD VED 等) 15.7 月 2004 (15.07.2004), 参见全文	1-5



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

08.2 月 2012(08.02.2012)

国际检索报告邮寄日期

05.4 月 2012 (05.04.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

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

受权官员

王少华

电话号码: (86-10) 62086353

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/070804

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO9502604A1	26.01.1995	DE69428536D1	08.11.2001
		EP0708781A1	01.05.1996
		AU7331094A	13.02.1995
		EP0708781B1	04.10.2001
WO2010130233A1	18.11.2010	CZ20090298A3	24.11.2010
WO2004058791A2	15.07.2004	AU2003294608A8	03.11.2005
		CZ294538B6	12.01.2005
		EP1575973A2	21.09.2005
		ZA200506074A	31.05.2006
		US2006166925A1	27.07.2006
		CZ20024273A3	18.08.2004
		AU2003294608A1	22.07.2004

A. 主题的分类

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

C07H 19/167(2006.01)i

A61K 31/7076(2006.01)i

A61P 7/02(2006.01)i

A61P 9/10(2006.01)i