

(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
2020年1月23日 (23.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/015669 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/096323

(22) 国际申请日: 2019年7月17日 (17.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810785083.8 2018年7月17日 (17.07.2018) CN
201811416150.5 2018年11月26日 (26.11.2018) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公室218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 王晶晶(WANG, Jingjing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。熊剑(XIONG, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。胡伯羽(HU, Boyu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。谢程(XIE, Cheng); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈新海(CHEN, Kevin, X); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。龚珍(GONG, Zhen); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。胡国平(HU, Guoping); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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。

(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)。

根据细则4.17的声明:

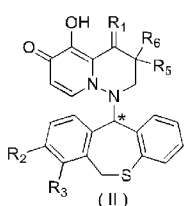
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: ANTI-INFLUENZA VIRUS TRICYCLIC DERIVATIVE

(54) 发明名称: 抗流感病毒三并环衍生物



(57) Abstract: Provided are a class of anti-influenza virus compounds and the use of same in the preparation of drugs for treating diseases related to influenza viruses. Specifically, provided are a compound as shown in formula (II) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 提供了一类抗流感病毒化合物, 及其在制备治疗与流感病毒相关疾病的药物中的应用, 具体提供了式(II)所示化合物及其药学上可接受的盐。



WO 2020/015669 A1

抗流感病毒三并环衍生物

相关申请的引用

本申请主张如下优先权：

CN201810785083.8，申请日为 2018 年 07 月 17 日；

CN201811416150.5，申请日为 2018 年 11 月 26 日。

技术领域

本发明涉及一类抗流感病毒化合物，及其在制备治疗与流感病毒相关疾病的药物中的应用，具体涉及式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体。

背景技术

流行性感冒病毒，即流感病毒 (influenza virus, IFV)，是一种能够导致人和动物患流行感冒的分节状单链反义 RNA 病毒。流感病毒可引起非常高的发病率和死亡率，尤其 A 型流感病毒还能够导致全球性的大流行，比如 1918~1920 年的“西班牙流感”(H1N1 亚型)、1957~1958 年“亚洲流感”(H2N2 亚型)、1968~1969 年“亚洲流感”(H3N2 亚型)、1977~1978 年“香港流感”(H1N1 亚型) 以及 2009 年 3 月在墨西哥首先暴发的甲型 H1N1 流感。流感大爆发导致成千上万人死亡，引起巨大社会恐慌并增加社会不稳定因素。

A 型流感病毒为单负链 RNA 病毒，基因组分为 8 个片段，编码 8 个蛋白。流感病毒基因组片段 5' 末端和 3' 末端高度保守，这两个末端的序列互补而形成柄环状结构，该结构在启动病毒 RNA 复制时发挥重要作用。病毒各个基因片段编码的蛋白大小不同，而且在流感病毒的生命周期中发挥着不同的作用，先将几种主要的蛋白的基本功能介绍如下。流感病毒的 HA 是流感病毒识别宿主受体的配体，与细胞表面病毒特异性受体结合，介导病毒外膜与细胞内小体膜融合释放病毒核衣壳进入胞浆。流感病毒的受体具有特异性，A 型流感病毒的受体为唾液酸糖蛋白。流感病毒的 NA 蛋白在复制过程中可除去病毒颗粒表面的唾液酸，使病毒颗粒不能继续在宿主细胞表面聚集，从而有利于病毒子的释放并进一步感染更多的宿主细胞。

流感病毒的 M2 蛋白的作用：流感病毒的 HA 蛋白和唾液酸结合，流感病毒被宿主细胞内吞。吞噬泡中的酸碱度对于病毒脱衣壳起着至关重要的作用，病毒膜上的 M2 蛋白的离子通道可以使吞噬泡的 pH 值逐步降低，当 pH 值降至 5.0-6.0 时，导致 HA2 蛋白的发生变构，位于 HA2 蛋白氨基末端的融合肽移位，进而激活融合过程，导致病毒的双层类脂膜与细胞膜融合，释放出病毒颗粒内部的 RNPs 到宿主细胞浆。M2 蛋白是一个跨膜的离子通道，仅在 A 型流感病毒中被发现，它有一部分延伸至病毒外膜表面。

流感病毒蛋白的合成也是利用宿主细胞翻译机制，甚至病毒可以暂停宿主蛋白的翻译，加快自身蛋白的合成。宿主细胞 mRNA 的多聚腺苷酸化是通过特异的腺苷酸化酶完成的，与之不同的是，病毒 mRNA 的腺苷酸尾是由负链的 vRNA 上连续的 5-7 个尿嘧啶转录形成的。病毒各个信使 RNA (mRNA) 的加帽是以相似的方式完成的：PA 和 PB2 蛋白攫取宿主 pre-mRNA 转录体的 5' 加帽引物，并进而启动病毒 mRNA

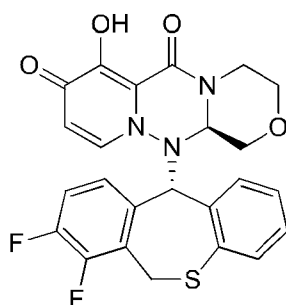
合成，这个过程被称为“cap snatching”。在完成了多聚腺苷酸化过程和加帽过程，病毒的 mRNA 即出核，进入细胞质，并像宿主细胞的 mRNA 一样进行翻译，病毒 vRNA 片段的核输出是由病毒的 M1 蛋白和 NS2 蛋白介导的，M1 蛋白可以与 vRNA 和 NP 蛋白相互作用时，同时也与核输出蛋白 NS2 作用；由此，核输出蛋白 NS2 介导 M1-RNP 以核蛋白形式出核进入宿主细胞的细胞质。

流感会产生由于丧失生产力和相关医疗资源的直接成本以及预防措施的间接成本。在美国，流感累计每年大约造成 100 亿美元的损失，据估计未来的流感大流行可引起数千亿美元的直接和间接成本。预防成本也非常高，全球各国政府已花费数十亿美元为可能的 H5N1 禽流感大流行做准备和计划，成本和购买药物和疫苗，以及发展灾难演练和提高边境管制的策略相关。

目前的流感治疗选择包括接种疫苗和用抗病毒药物进行化疗和化学预防。经常向高危群体，例如儿童和老年人，或有哮喘、糖尿病或心脏病的人推荐接种抗流感的流感疫苗，但是，即使接种疫苗也不能完全避免患流感。每个季节重新制备一些特定流感株的疫苗，但不可能涵盖该季节时全球主动感染人的各种病毒株。另外，由于流感病毒会发生一定程度的抗原漂移，如果超过一种病毒感染了单个细胞，则基因组中 8 个单独的 vRNA 片段发生混合或重配，所导致的病毒遗传学上的快速变化可产生抗原转变并使得病毒能感染新宿主物种并迅速克服保护性免疫。

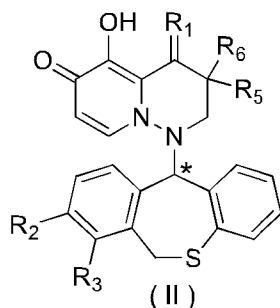
抗病毒药物也可以用于治疗流感，其中神经氨酸酶抑制剂，如奥司他韦（达菲），对于甲型流感病毒效果明显，但是经过临床观察发现，对于该类神经氨酸酶抑制剂已经出现了耐药的病毒株。在抗流感病毒领域，临床上亟需全新作用机制的抗流感病毒药物，能够支持单药使用治疗甲型流感，或者通过和已上市的其他作用机制的抗流感病毒药物联用，用于甲型流感的预防和治疗。

其中 WO2016175224 报道了如下化合物及其前药：



发明内容

本发明提供了式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，



其中,

R₁ 选自 O 和 N(R₄);

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₄ 选自 H、OH 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₅ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₆ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

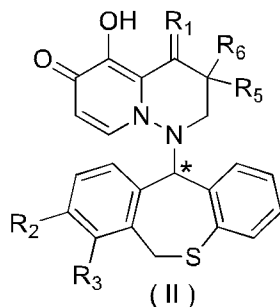
或者 R₅、R₆ 连接在一起与其相连的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、OH 和 NH₂;

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CN;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明提供了式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体,



其中,

R₁ 选自 O 和 N(R₄);

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₄ 选自 H、OH 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₅ 选自 H;

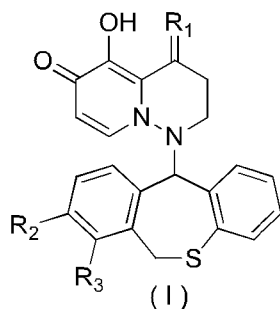
R₆ 选自 H;

或者 R₅、R₆ 连接在一起形成 C₃₋₅ 环烷基;

R 选自 F、Cl、Br、OH 和 NH₂;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体,



其中,

R₁ 选自 O 和 N(R₄);

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

R₄ 选自 H、OH 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 选自 F、Cl、Br、OH 和 NH₂。

本发明的一些方案中, 上述 R₄ 选自 H、OH 和 -O- , 所述 -O- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₄ 选自 H、OH 和 -O- , 其它变量如本发明所定义。

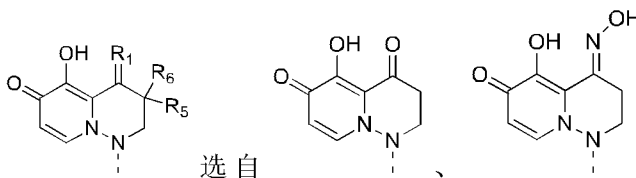
本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 O、N(OH)和 N(OCH₃) , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₅ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₅ 选自 H 和 CH₃, 其它变量如本发明所定义。

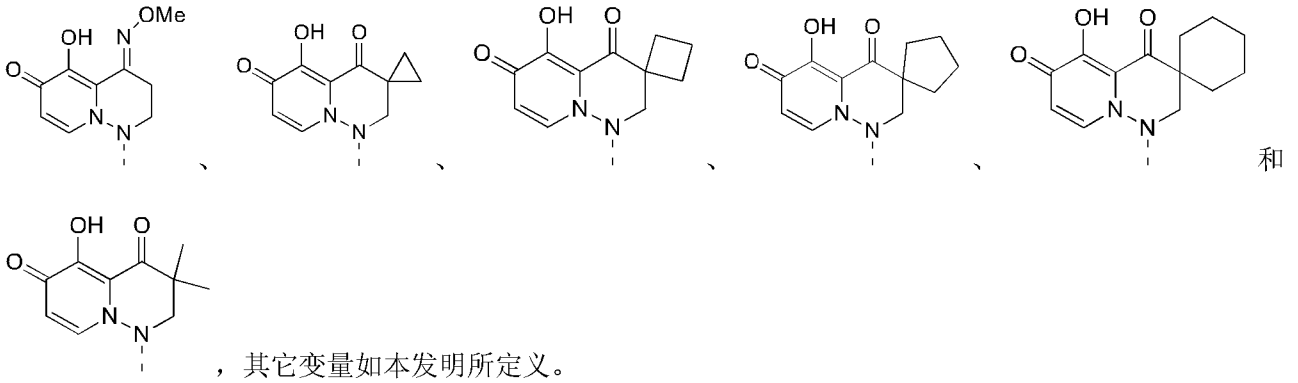
本发明的一些方案中, 上述 R₆ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₆ 选自 H 和 CH₃, 其它变量如本发明所定义。



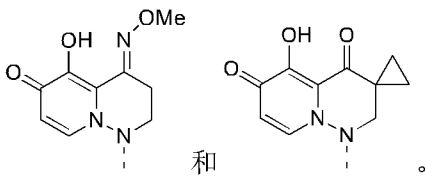
本发明的一些方案中, 上述结构单元

选自

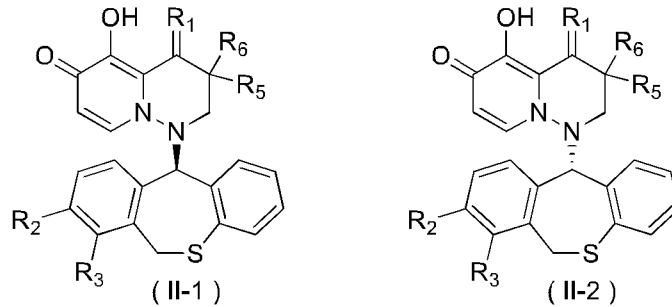


本发明的一些方案中，上述其中结构单元选自

和



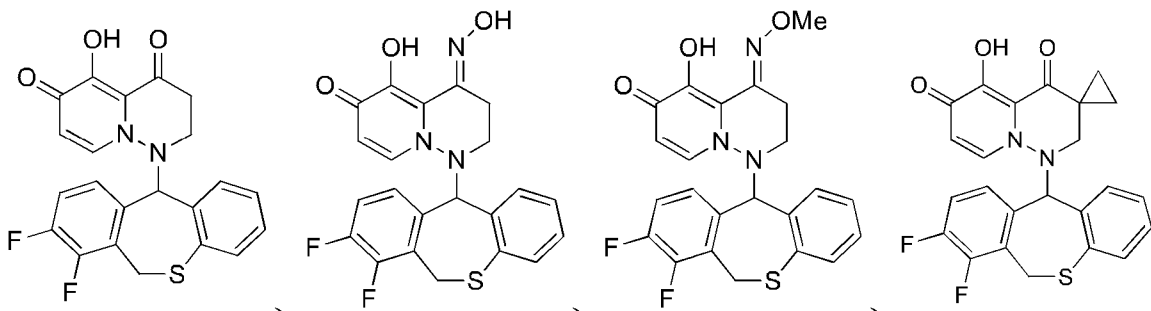
在本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其选自

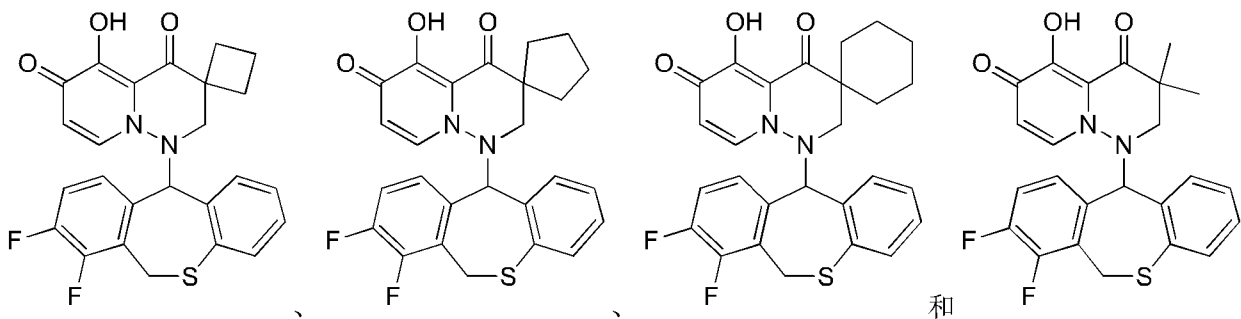


R₁、R₂、R₃、R₅和R₆如权利要求1~5任意一项所定义；

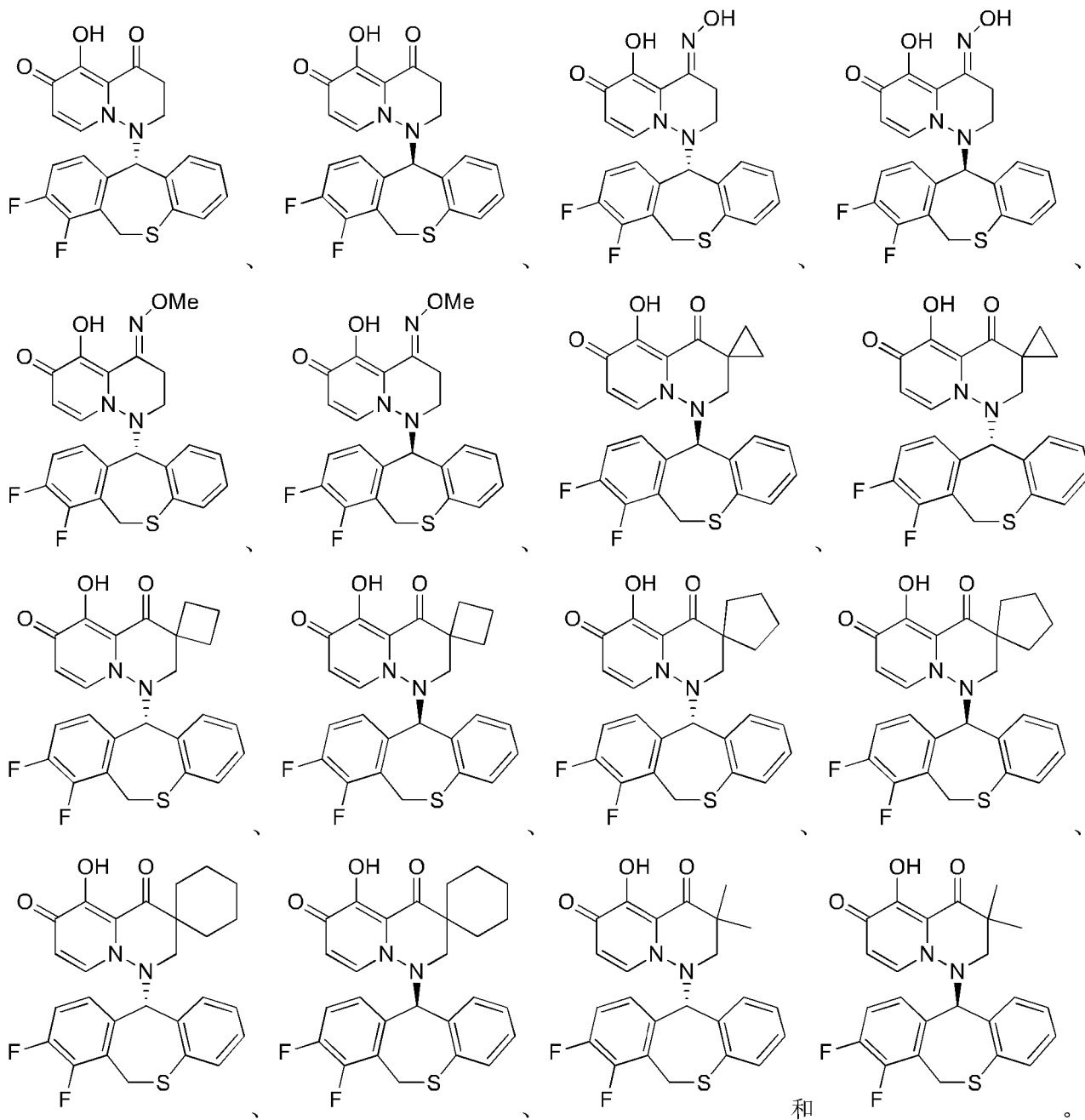
本发明还有一些方案可由上述变量任意组合而来。

本发明提供了下式化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，





本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其选自



本发明还提供一种药物组合物，包含治疗有效量的上述的化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体以及药学上可接受的载体。

本发明还提供上述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体或者上述组合物在制备治疗与流感病毒相关疾病的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物，在细胞水平抑制流感病毒复制试验中展示出积极效应

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具有下列含义。一个特定的术语或短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。当本文中出现了商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。











这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。


术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

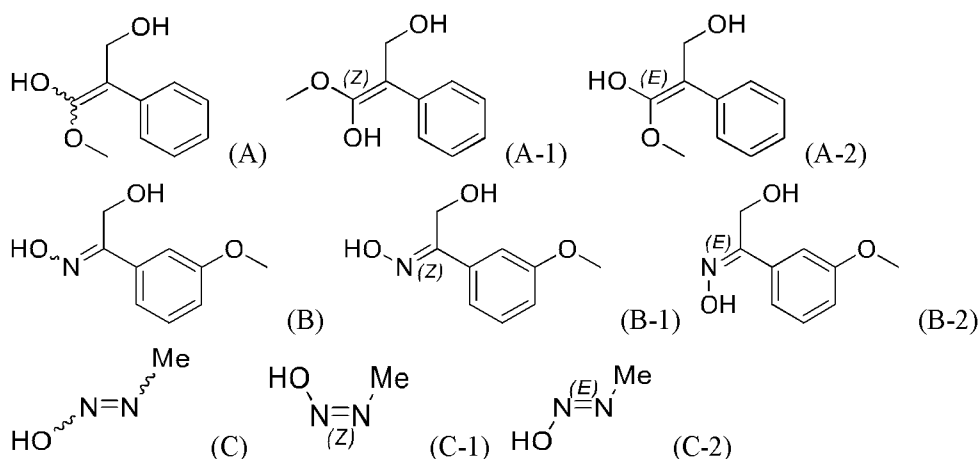
本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括、(R)-和(S)-对映体及其混合物和其他混合物，例如、(R)-和(S)-对映体的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“光学异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时（包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基），如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线（）连接，则表示该化合物的 (Z) 型异构体、(E) 型异构体或两种异构体的混合物。例如下式 (A) 表示该化合物以式 (A-1) 或式 (A-2) 的单一异构体形式存在或以式 (A-1) 和式 (A-2) 两种异构体的混合物形式存在；下式 (B) 表示该化合物以式 (B-1) 或式 (B-2) 的单一异构体形式存在或以式 (B-1) 和式 (B-2) 两种异构体的混合物形式存在。下式 (C) 表示该化合物以式 (C-1) 或式 (C-2) 的单一异构体形式存在或以式 (C-1) 和式 (C-2) 两种异构体的混合物形式存在。



除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法

相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，“C₃₋₅ 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

本发明的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。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：CAN 代表；TFA 代表三氟乙酸；M 代表 mol/L；aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

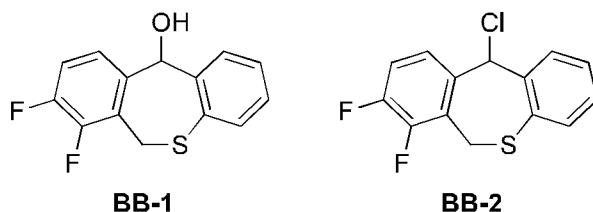
化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

硅胶柱纯化如无特殊说明，本发明所述硅胶柱纯化、硅胶柱层析、制备型高效液相、超临界流体色谱柱中所用溶剂的比例均为体积比。

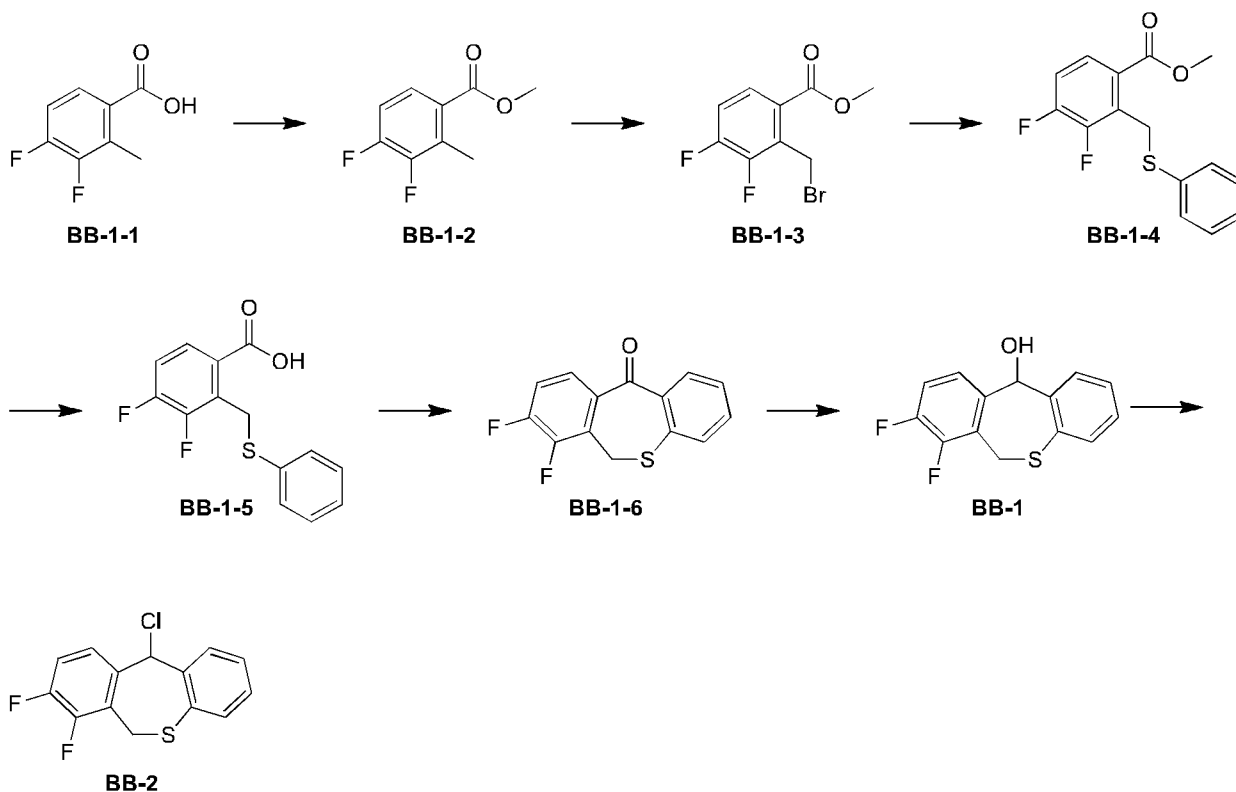
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

参考例 1：片段 BB-1 和 BB-2



合成路线：



步骤 1: 化合物 BB-1-2 的合成

将BB-1-1 (10 g, 58.10 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 加入氯化亚砷 (13.82 g, 116.19 mmol), 反应液在 80°C 下搅拌3小时。将反应液浓缩干得到粗品BB-1-2, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 BB-1-3 的合成

将化合物 BB-1-2 (10 g, 53.72 mmol) 溶于二氯乙烷 (150 mL), 加入溴代丁二酰亚胺 (10.52 g, 59.09 mmol) 和过氧化苯甲酰 (390.36 mg, 1.61 mmol), 反应液于 80°C 下搅拌 12 小时。将反应液分别用氢氧化钠水溶液 (0.1 M, 200 mL) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品 BB-1-3 直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 BB-1-4 的合成

将化合物 BB-1-3 (14 g, 36.97 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入苯硫酚 (4.41 g, 40.03 mmol) 和 DBU (6.19 g, 40.67 mmol), 反应液在 25°C 搅拌 12 小时。将反应液中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品经硅胶柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=50:1 至 20:1) 得化合物 BB-1-4。

步骤 4: 化合物 BB-1-5 的合成

将化合物 BB-1-4 (6 g, 20.39 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (1.63 g, 40.77 mmol), 反应液在 25°C 搅拌 12 小时。将反应液用稀盐酸 (2M) 调节 pH 至 5, 所得溶液用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品 BB-1-5, 直接用于下一步

反应。

步骤 5: 化合物 BB-1-6 的合成

将混合物 BB-1-5 (1 g, 3.57 mmol) 和多聚磷酸 (10 g, 23.78 mmol) 在 120℃ 下搅拌 12 小时。将反应液加入冰水 (20 mL) 中搅拌 10 分钟, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=50:1 至 20:1, 体积比) 纯化得 BB-1-6。

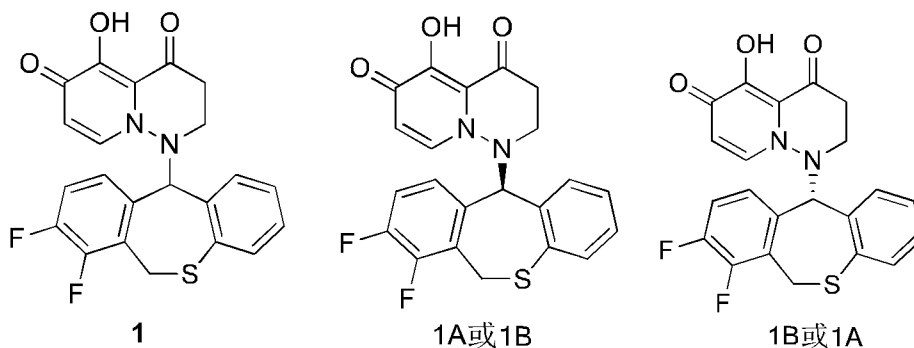
步骤 6: 化合物 BB-1 的合成

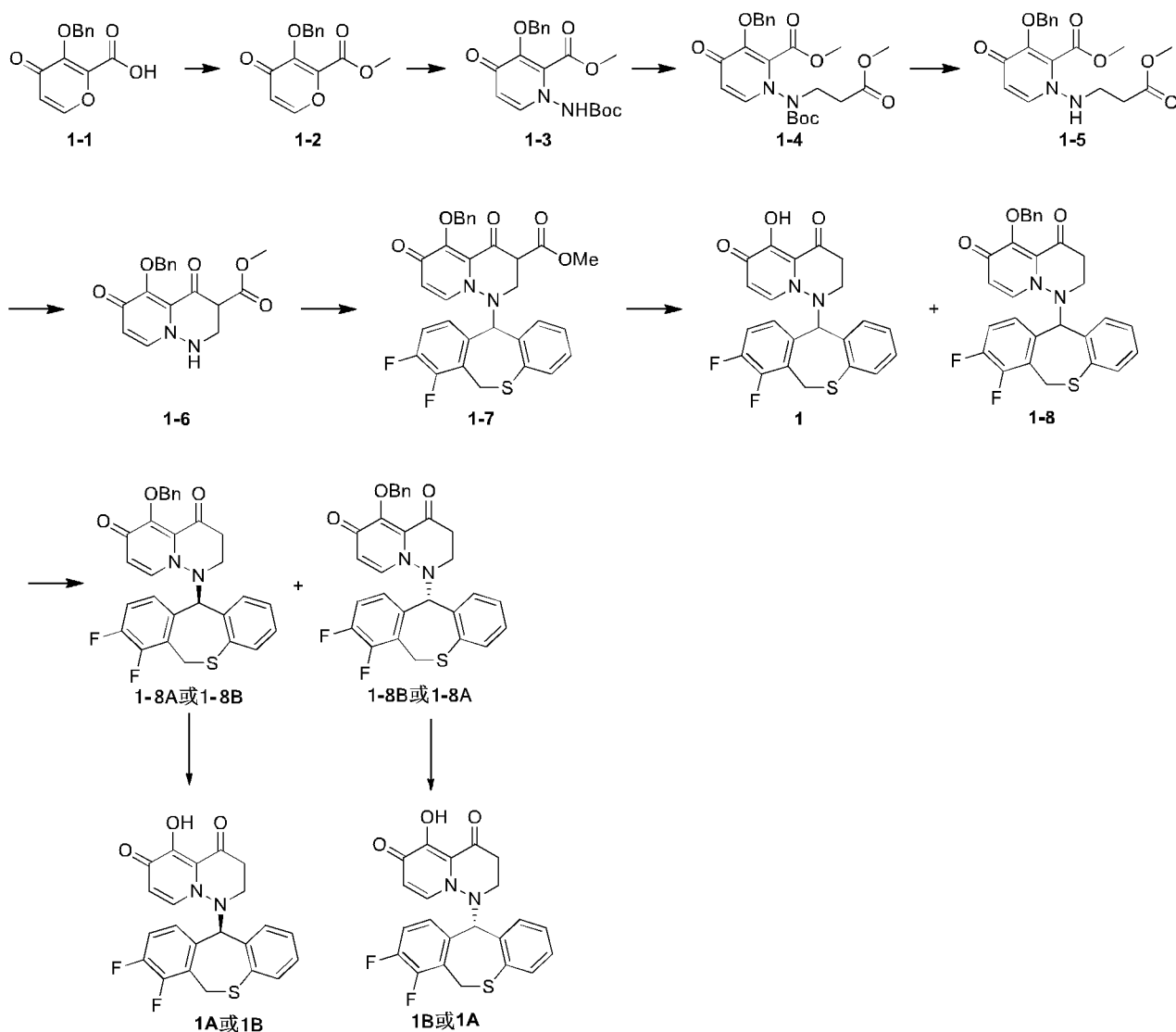
将化合物 BB-1-6 (3 g, 11.44 mmol) 溶于乙醇 (60 mL), 在 0℃ 下分批加入硼氢化钠 (865.49 mg, 22.88 mmol), 然后将反应液在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸 (1M) 在 ℃ 下淬灭, 然后用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 BB-1。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 7.46-7.47 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.00-7.14 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 2.79 (s, 1H)。

步骤 7: 化合物 BB-2 的合成

将化合物 BB-1 (0.3 g, 1.14 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 缓慢滴加氯化亚砷 (675.22 mg, 5.68 mmol, 411.72 μL), 反应液在室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩得粗品 BB-2, 直接用于下一步反应。

实施例 1





步骤 1: 化合物 1-2 的合成

在冰浴下，向化合物 1-1 (3.35 g, 13.61 mmol) 的甲醇 (8 mL) 和四氢呋喃 (32 mL) 溶液中滴加三甲基硅烷重氮甲烷溶液 (2 M, 13.61 mL, 27.22 mmol)，滴加完后将反应液升温至 20 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和柠檬酸溶液 (100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，分别用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到化合物 1-2 粗品，直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 1-3 的合成

将化合物 1-2 (3.98 g, 15.29 mmol)，胍基甲酸叔丁酯 (2.02 g, 15.29 mmol) 和对甲苯磺酸吡啶盐 (3.84 g, 15.29 mmol) 加入 N, N-二甲基乙酰胺 (80 mL)，反应液于 60 °C 反应 12 小时。将反应液冷却至室温，加入水 (200 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，分别用水 (200 mL) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。粗品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1 至 1:2) 纯化得到化合物 1-3。

步骤 3: 化合物 1-4 的合成

将化合物 1-3 (2.7 g, 7.21 mmol), 丙烯酸甲酯 (1.24 g, 14.42 mmol, 1.30 mL), N,N-二异丙基乙基胺 (2.80 g, 21.64 mmol, 3.77 mL) 溶于乙腈 (35 mL), 反应液于 50 °C 反应 12 小时。将反应液浓缩旋干, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=4:1 至 1:2, 体积比) 纯化得到化合物 1-4。

步骤 4: 化合物 1-5 的合成

向化合物 1-4 (1.6 g, 3.47 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4 M, 10 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液旋干得到粗品 1-5, 直接用于下一步反应。

步骤 5: 化合物 1-6 的合成

将化合物 1-5 (1.18 g, 3.27 mmol) 和叔丁醇钾 (955.32 mg, 8.51 mmol) 加入乙腈 (20 mL), 反应液于 25°C 搅拌 1 小时。加入甲醇 (30 mL), 浓缩, 旋干。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1 至 0:1, 体积比, 然后二氯甲烷: 甲醇=10:1 至 0:1) 分离纯化, 得到化合物 1-6。

步骤 6: 化合物 1-7 的合成

在 25°C 下, 将化合物 1-6 (0.485 g, 1.48 mmol), BB-1 (390.42 mg, 1.48 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (1.41 g, 2.22 mmol, 1.32 mL, 50% w/w) 溶于乙酸乙酯 (5 mL), 然后加入甲烷磺酸 (283.95 mg, 2.95 mmol, 210.33 μ L), 反应液于 70°C 搅拌反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (10 mL \times 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1 至 0:1, 然后 乙酸乙酯: 甲醇=25:1 至 10:1, 体积比), 得到化合物 1-7。

步骤 7: 化合物 1 的合成

将化合物 1-7 (0.460 g, 800.57 μ mol), 氯化钠溶液 (116.96 mg, 2.00 mmol 溶于水 0.25 mL) 加入二甲亚砜 (7 mL), 反应液于 110°C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加水 (15 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (15 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。粗品经硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1 至 0:1, 然后二氯甲烷: 甲醇=10:1 至 0:1), 得到化合物 1-8 和粗品化合物 1, 粗品化合物 1 经制备高效液相分离 (柱: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25mm \times 10 μ m; 流动相: [A-水 (0.225% TFA), B-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min), 得到化合物 1。MS (ESI) m/z: 427.1 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.30 - 7.47 (m, 2H), 7.15 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 6.68 - 6.92 (m, 2H), 5.83 - 5.93 (m, 1H), 5.56 - 5.71 (m, 1H), 5.42 - 5.51 (m, 1H), 4.02 - 4.18 (m, 1H), 3.76 - 3.96 (m, 1H), 3.41 - 3.60 (m, 1H), 3.01 - 3.21 (m, 1H), 2.53 - 2.76 (br s, 1H)。

步骤 8: 化合物 1-8A 和 1-8B 的合成

化合物 1-8 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: Chiralpak AD-3 50 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺乙醇溶液, 梯度: B%: 40%]; 流速: 3 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm) 分析为外消旋化合物, 分离得到 1-8A (保留时间 0.914 min) 和 1-8B (保留时间 1.085 min)。

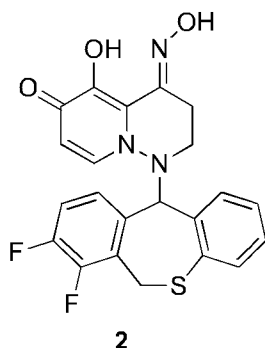
步骤 9: 化合物 1A 的合成

将化合物 1-8A(0.1 g, 193.59 μmol) 和氯化锂(82.06 mg, 1.94 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺溶液(3 mL)置于 80°C 搅拌反应 12 小时。反应液加水(10mL)稀释, 乙酸乙酯(15mL \times 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(15mL \times 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。粗品经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30mm \times 4 μm ;流动相: [A:水(0.225%甲酸), B: 乙腈]; 梯度: B%: 36%-66%,保留时间: 10min), 得到化合物 1A。MS (ESI) m/z: 427.2 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH) δ = 7.40 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.28-7.37(m, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 6.74-6.89(m, 2H), 5.87 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.09 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.78-3.94(m, 1H), 3.44-3.56(m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.58-2.74(m, 1H)。

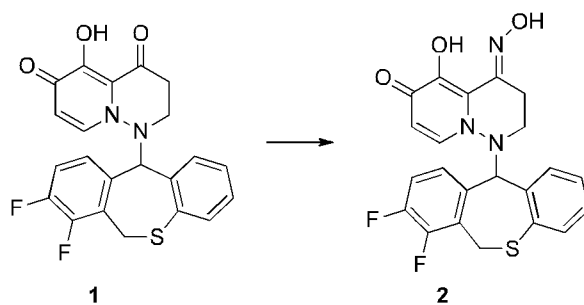
步骤 10: 化合物 1B 的合成

将化合物 1-8B(0.1 g, 193.59 μmol)和氯化锂(82.06 mg, 1.94 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺溶液(3 mL)置于 80°C 搅拌反应 12 小时。反应液加水(10mL)稀释, 乙酸乙酯(15mL \times 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(15mL \times 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。粗品经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30mm \times 4 μm ;流动相: [A:水(0.225%甲酸), B: 乙腈]; 梯度: B%: 36%-66%,保留时间: 10min), 得到化合物 1B。MS (ESI) m/z: 427.2 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH) δ = 7.40 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 6.75-6.89(m, 2H), 5.87 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.52 (m, 1H), 4.09 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.83-3.99(m, 1H), 3.44-3.58(m, 1H), 3.07-3.25 (m, 1H), 2.55-2.76(m, 1H)。

实施例 2



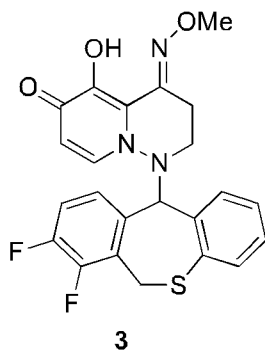
合成路线:



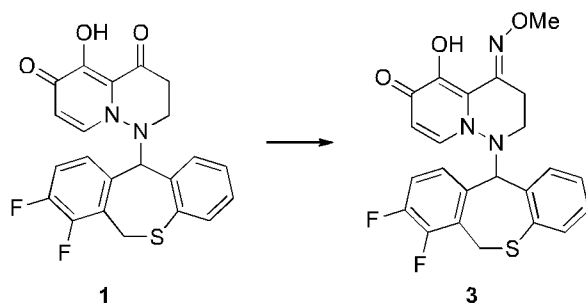
步骤 1: 化合物 2 的合成

将化合物 1 (20mg, 46.90 μ mol, 1eq), 盐酸羟胺(16.30mg, 234.50 μ mol, 5eq)和乙酸钠(19.24mg, 234.50 μ mol, 5eq)溶于乙醇(2mL)中, 反应液于 70 °C 反应 5 小时。将反应液浓缩, 旋干, 粗品经制备型高效液相分离纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μ m; 流动相: [A-水(0.1%TFA), B-乙腈]; B%: 27%-57%, 10min)得到化合物 2。MS (ESI) m/z: 441.8 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.79-6.88 (m, 1H), 6.63-6.75 (m, 1H), 6.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=2.2, 14.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.14 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H)。

实施例 3



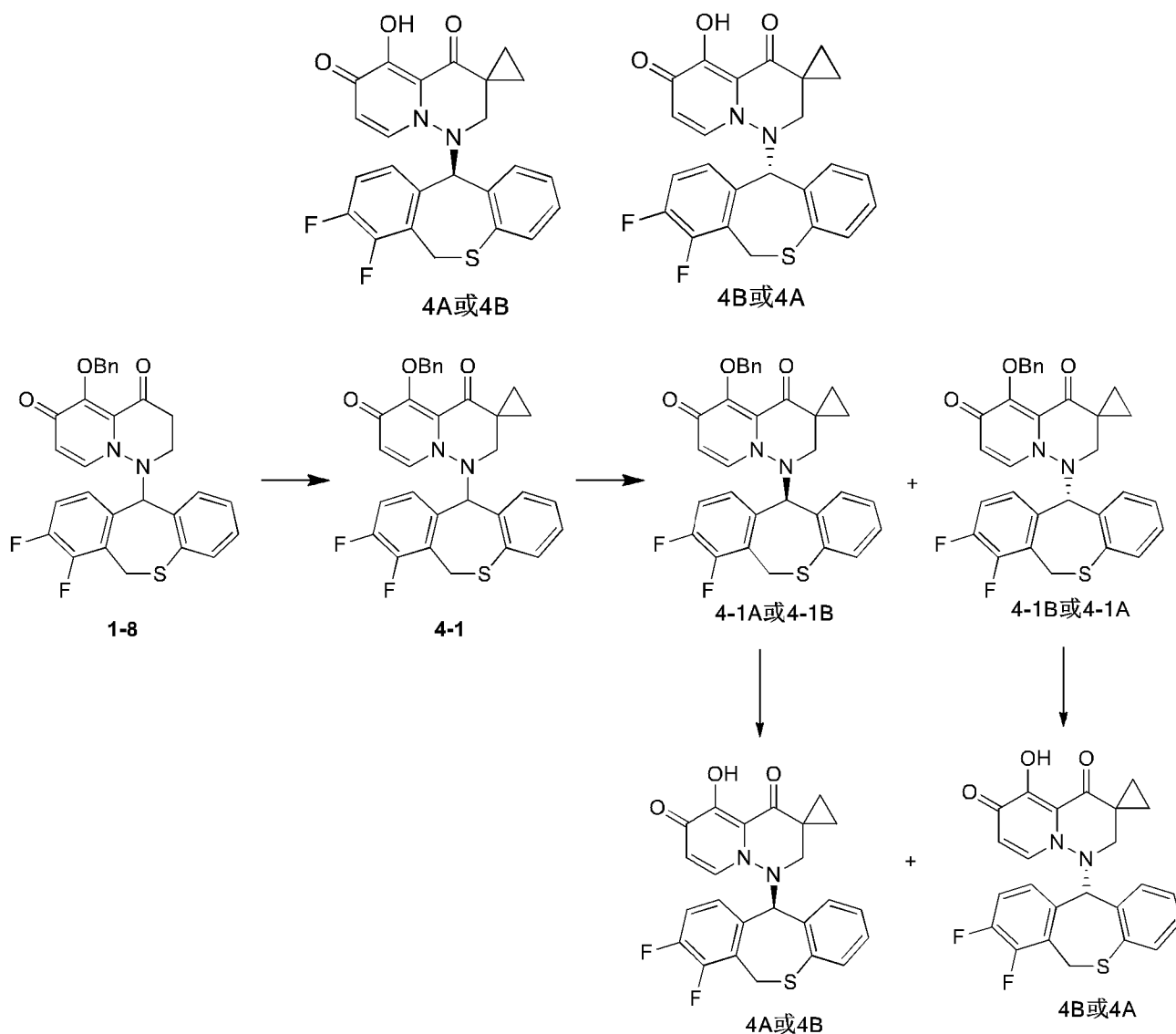
合成路线:



步骤 1: 化合物 3 的合成

将化合物 1 (20 mg, 46.90 μ mol), 甲氧基盐酸羟胺 (19.59 mg, 234.50 μ mol) 和乙酸钠 (19.24 mg, 234.50 μ mol) 溶于乙醇 (2 mL) 中。反应液于 70 °C 反应 5 小时。将反应液浓缩, 旋干, 粗品经制备型高效液相分离纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 流动相: [A-水(0.1%TFA), B-乙腈]; B%: 35%-58%, 9min) 分离得到化合物 3。MS (ESI) m/z: 455.9 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.57 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.03 - 7.25 (m, 2H), 6.73 - 6.94 (m, 2H), 5.91 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J=14.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 1H), 2.64-2.87 (m, 1H)。

实施例 4



步骤 1: 化合物 4-1 的合成

在室温下，将碳酸铯 (776.41mg, 2.38mmol, 2.5eq) 加入叔丁醇 (10ml) 中，向反应液中加入化合物 **1-8** (500mg, 953.19 μ mol)，搅拌 15 分钟后加入化合物 (2-氯乙基) 二甲基亚砷碘化物 (361.08mg, 1.43mmol)，在氮气的保护下继续搅拌 12 小时，升高温度至 60 $^{\circ}$ C 反应 3 小时。反应结束后，冷却至室温，向反应液中加入水 (30ml)，用乙酸乙酯 (30mL \times 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (30mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1 至 0:1)，得到化合物 **4-1**。MS (ESI) m/z : 543.2 ($M+H^+$)。

步骤 2: 化合物 4-1A 和 4-1B 的合成

化合物 **4-1** 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: Chiralcel OD-3 50 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺甲醇溶液, 梯度: B%: 5% 至 40%]; 流速: 3mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 波长: 220 nm) 分析为外消旋化合物，分离得到手性异构体 **4-1A** (保留时间 2.000 min) 和 **4-1B** (保留时间 2.421 min)。

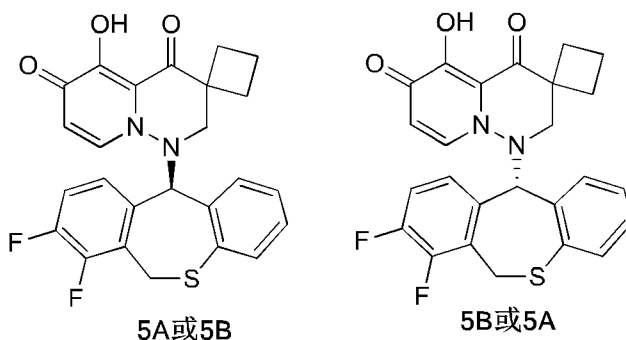
步骤 3: 化合物 4A 的合成

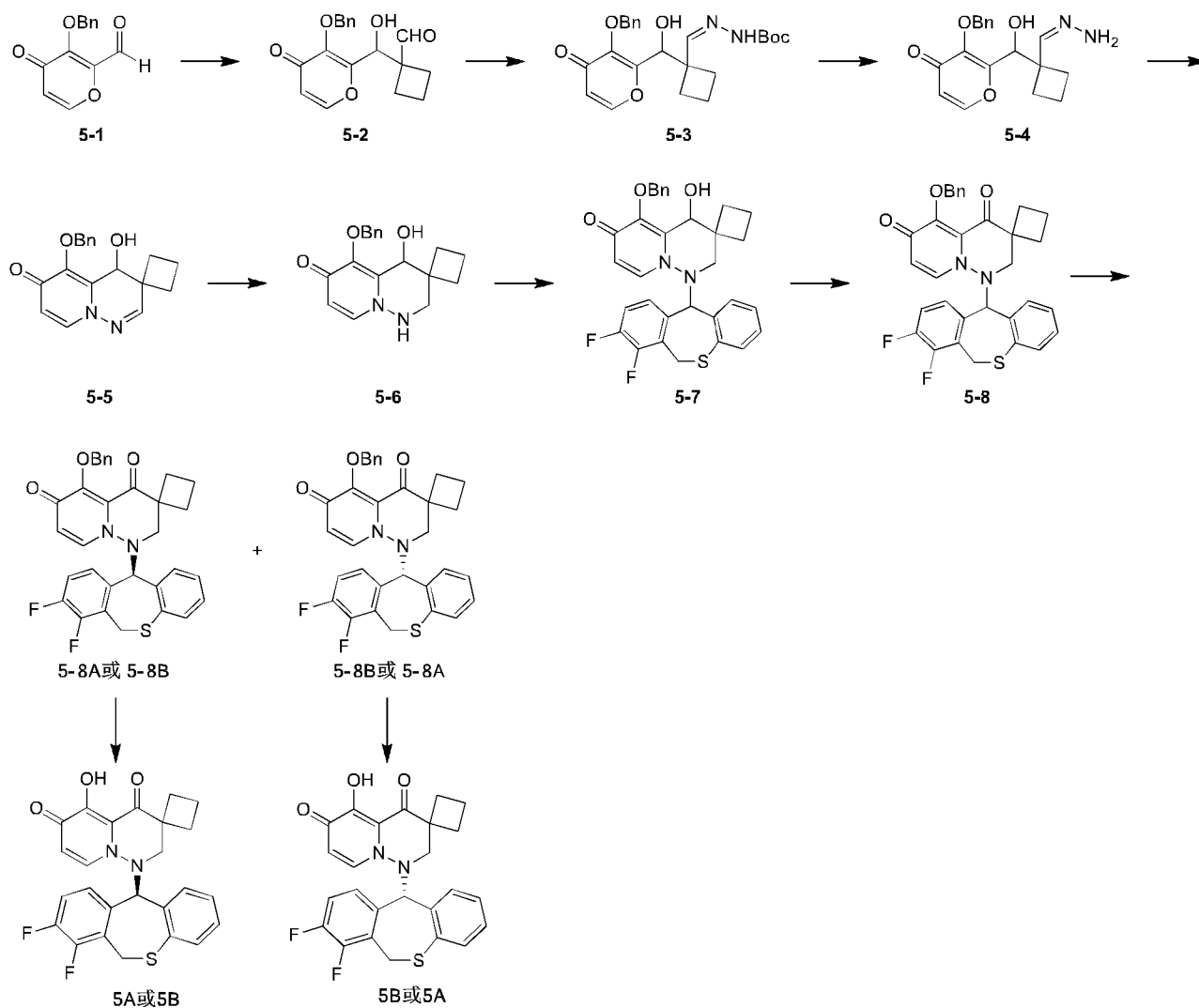
在 25℃下, 将化合物 4-1A (49 mg, 78.22 μmol , 86.612%纯度) 加入到 N, N-二甲基乙酰胺溶液(2ml)中, 加入氯化锂 (33.16mg, 782.16 μmol , 16.02 μL), 将反应液升温至 90℃, 在氮气保护下搅拌 4 小时, 待反应结束后, 冷却至室温。向反应液中加入水(10mL), 乙酸乙酯/四氢呋喃(4:1, 10mL \times 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸), B: 乙腈]; 梯度: B%: 36%-66%, 10min) 分离得到化合物 4A. MS (ESI) m/z : 453.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.09-7.15(m, 2H), 6.78-6.89 (m, 2H), 5.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.12 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.08-1.17 (m, 1H), 0.94-1.03 (m, 1H)。

步骤 4: 化合物 4B 的合成

在 25℃下, 将化合物 4-1B (71 mg, 116.16 μmol , 88.773%纯度) 加入到 N, N-二甲基乙酰胺溶液(2ml)中, 加入氯化锂 (49.24mg, 1.16mmol, 23.79 μL), 将反应液升温至 90℃, 在氮气保护下搅拌 4 小时, 待反应结束后, 冷却至室温。向反应液中加入水(10mL), 乙酸乙酯/四氢呋喃(4:1, 10mL \times 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗(10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸), B: 乙腈]; 梯度: B%: 36%-66%, 10min) 分离得到化合物 4B. MS (ESI) m/z : 453.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOH) δ 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 5.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.58-5.68 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.12 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 1H)。

实施例 5





步骤 1: 化合物 5-2 的合成

将吡咯烷 (278.03 mg, 3.91 mmol, 326.33 μ L) 和醋酸 (1.17 g, 19.55 mmol, 1.12 mL) 分别加入化合物 5-1 (3 g, 13.03 mmol) 和环丁基甲醛 (5.48 g, 65.16 mmol, 7.93 mL) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液中, 反应液在室温下搅拌 4hr。向反应液中加水入 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1) 纯化得化合物 5-2。MS (ESI) m/z: 314.9 (M+H⁺)。

步骤 2: 化合物 5-3 的合成

将化合物 5-2 (2.5 g, 7.95 mmol)溶于甲醇 (20 mL)中, 加入乙酸 (716.40 mg, 11.93 mmol, 682.29 μ L) 和胍基甲酸叔丁酯(1.26 g, 9.54 mmol), 反应液在 30 $^{\circ}$ C下搅拌 2hr。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 进行萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1) 纯化得到化合物 5-3。MS (ESI) m/z: 373.3 (M+H⁺-56)。

步骤 3: 化合物 5-4 的合成

将化合物 5-3(550 mg, 1.28 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL), 反应

液在室温下搅拌 2hr。将反应液减压浓缩得到粗品化合物 **5-4** 直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 328.9 (M+H⁺)。

步骤 4: 化合物 **5-5** 的合成

将化合物 **5-4**(400 mg, 1.22 mmol)溶于乙醇 (10 mL)中, 加入乙酸 (525.00 mg, 8.74 mmol, 0.5 mL), 反应液在 70°C下搅拌 4hr。将反应液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化得到化合物 **5-5**。MS (ESI) m/z: 311.3 (M+H⁺)。

步骤 5: 化合物 **5-6** 的合成

将化合物 **5-5** (200 mg, 644.44 μmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入氰基硼氢化钠(121.49 mg, 1.93 mmol)和一水合对甲苯磺酸 (122.58 mg, 644.44 μmol), 反应液在室温下搅拌 2hr。将反应液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化得到化合物 **5-6**。MS (ESI) m/z: 313.3 (M+H⁺)。

步骤 6: 化合物 **5-7** 的合成

将化合物 **5-6** (110 mg, 352.16 μmol)和 BB-2 (181 mg, 640.17 μmol) 溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三乙胺(79.97 mg, 790.30 μmol, 110.00 μL), 反应液在 15°C下搅拌 15hr。向反应液中加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得粗品经薄层层析制备板 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1)纯化得到化合物 **5-7**。MS (ESI) m/z: 559.2 (M+H⁺)。

步骤 7: 化合物 **5-8** 的合成

将化合物 **5-7**(80 mg, 143.21 μmol)溶于 DCM (2 mL) 中, 加入戴斯马丁试剂 (78.96 mg, 186.17 μmol), 反应液在 20°C条件下搅拌 2hr。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠 (10 mL), 搅拌 10min 后, 加入饱和碳酸氢钠 (10 mL), 搅拌 10min, 反应液变澄清。用二氯甲烷 (20 mL×2) 进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩。粗品经薄层层析制备板 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得化合物 **5-8**。MS (ESI) m/z: 557.2 (M+H⁺)。

步骤 8: 化合物 **5-8A** 和 **5-8B** 的合成

化合物 **5-8** 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05%二乙胺甲醇溶液, 梯度: B%:5%至 40%]; 流速: 3mL/min; 柱温: 40°C; 波长: 220 nm)分析为外消旋化合物, 分离得到手性异构体 **5-8A**(保留时间 1.924 min)和 **5-8B** (保留时间 2.505 min)。

步骤 9: 化合物 **5A** 的合成

将化合物 **5-8A** (16.00 mg, 28.74 μmol,)溶于 DMA (1 mL), 加入 LiCl (2.44 mg, 57.49 μmol), 在 90°C下搅拌 2hr。反应液经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相: [A: 水(0.225% 甲酸), B:乙腈];梯度: B%:50%-80%,8min) 得化合物 **5A**。MS (ESI) m/z: 467.1 (M+H⁺)。

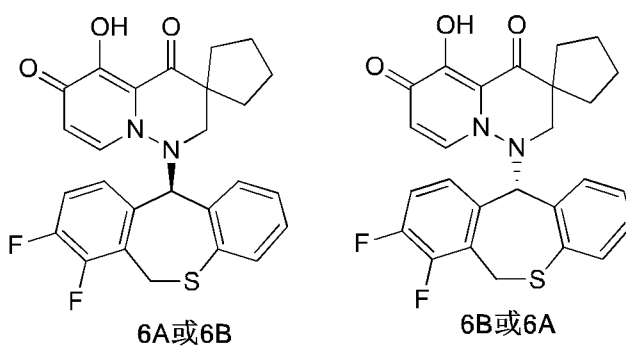
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 6.92 - 7.16 (m, 4 H), 6.51 - 6.76 (m, 2 H), 5.60 - 5.82 (m, 1 H), 5.44 - 5.58 (m, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.03 (br d, J=13.55 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.76 - 2.95 (m, 1 H), 2.31

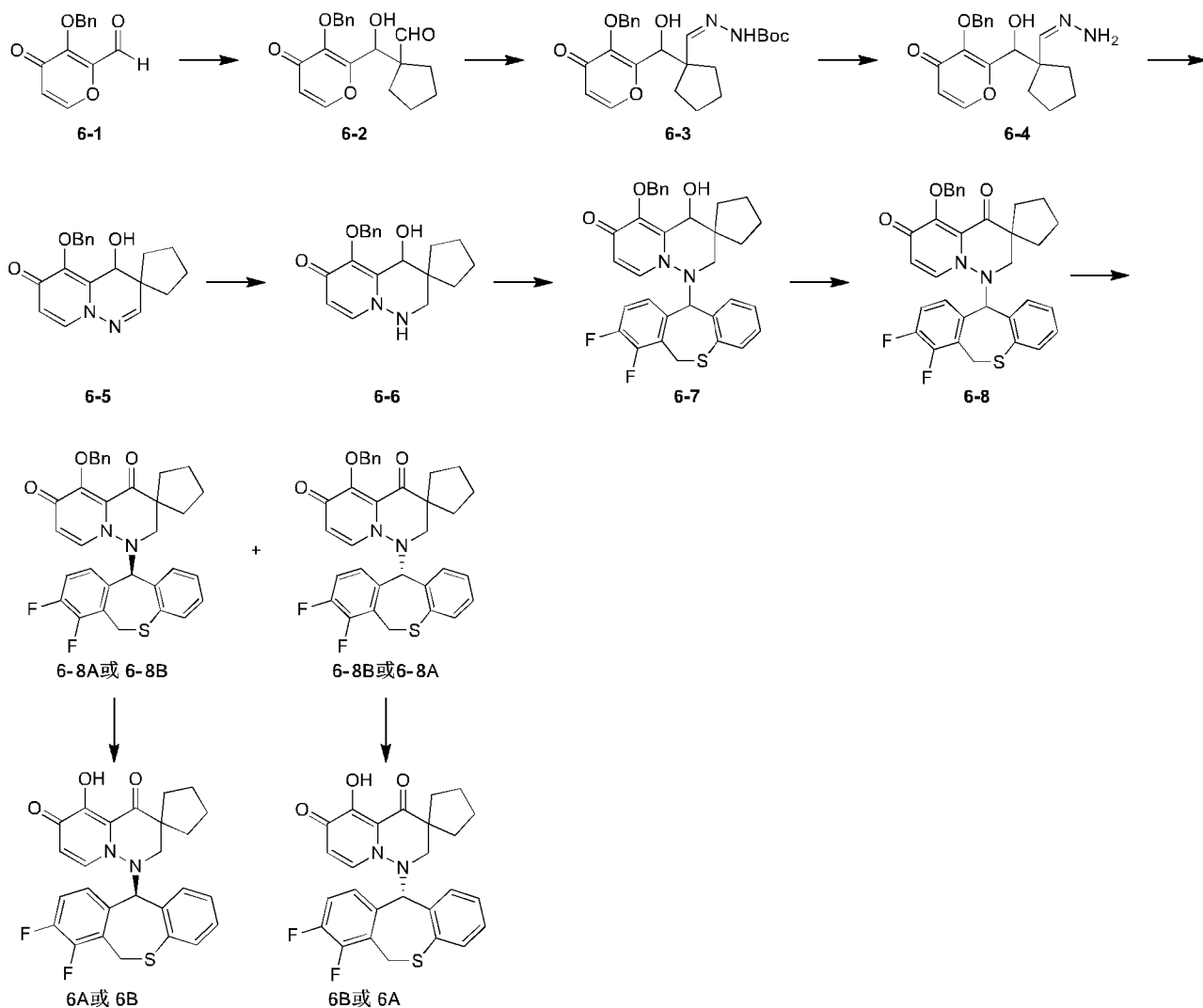
(br s, 2 H) 2.02 - 2.18 (m, 1 H) 1.84-2.03 (m, 2 H)。

步骤 10: 化合物 5B 的合成

将化合物 5-8B (16.00 mg, 28.74 μmol) 溶于 DMA (1 mL), 加入 LiCl (2.44 mg, 57.49 μmol), 在 90°C 条件下搅拌 2hr。反应液经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Xtimate C18 150*40mm*10 μm ; 流动相: [A: 水 (0.225% 甲酸), B: 乙腈]; 梯度: B%:50%-80%, 8min) 得化合物 5B。MS (ESI) m/z: 467.1 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 7.46-7.48 (m, 1 H), 7.05-7.16 (m, 4 H), 6.74 (br s, 2 H), 5.79-5.80 (m, 1 H), 5.59-5.63 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.09 (br d, J=13.80 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.93 (br s, 1 H), 2.38 (br s, 2 H) 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 1.84 - 2.06 (m, 2 H)。

实施例 6





步骤 1: 化合物 6-2 的合成

将化合物 6-1 (4 g, 17.38 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和水(30 mL)中, 加入环戊醛 (2.05 g, 20.85 mmol) 和 2-氨基-3-苯基-丙酸钾 (2.01 g, 12.16 mmol), 反应液在 20°C 搅拌 5 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 至 1/2) 纯化得到化合物 6-2。MS (ESI) m/z: 328.9 (M+H⁺)。

步骤 2: 化合物 6-3 的合成

将化合物 6-2 (2 g, 6.09 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)中, 加入肼基甲酸叔丁酯 (1.05 g, 7.92 mmol) 和乙酸 (182.89 mg, 3.05 mmol, 174.18 μL), 反应液在 20°C 搅拌 3hr。向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯= 2/1 至 1/2) 纯化得化合物 6-3。MS (ESI) m/z: 443.21 (M+H⁺)。

步骤 3: 化合物 6-4 的合成

将化合物 6-3 (1.2 g, 2.71 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL), 反应液在 20°C 搅拌 3hr。将反应液减压浓缩得到粗品化合物 6-4, 直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 343.1 (M+H⁺)。

步骤 4: 化合物 6-5 的合成

将化合物 6-4 (0.9 g, 2.63 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入乙酸 (525.00 mg, 8.74 mmol, 0.5 mL), 反应液在 80°C 搅拌 1.5hr。将反应液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得化合物 6-5。MS (ESI) m/z: 325.3 (M+H⁺)。

步骤 5: 化合物 6-6 的合成

将化合物 6-5 (0.2 g, 616.57 μmol) 溶于 THF (5 mL), 加入氰基硼氢化钠 (77.49 mg, 1.23 mmol) 和一水合对甲苯磺酸 (117.28 mg, 616.57 μmol), 反应液在 20°C 搅拌 1hr。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得化合物 6-6。MS (ESI) m/z: 327.0 (M+H⁺)。

步骤 6: 化合物 6-7 的合成

将化合物 6-6 (0.1 g, 306.38 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入 BB-2 (129.94 mg, 459.57 μmol) 和三乙胺 (93.01 mg, 919.15 μmol, 127.93 μL), 反应液在 20°C 搅拌 12hr。将反应液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得化合物 6-7。MS (ESI) m/z: 573.1 (M+H⁺)。

步骤 7: 化合物 6-8 的合成

将化合物 6-7 (90 mg, 157.16 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入戴斯马丁试剂 (0.1 g, 235.77 μmol, 72.99 μL), 反应液在 20°C 搅拌 2hr。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (5mL) 淬灭后用饱和碳酸氢钠溶液 (5mL) 中和, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 得化合物 6-8。MS (ESI) m/z: 571.1 (M+H⁺)。

步骤 8: 化合物 6-8A 和 6-8B 的合成

化合物 6-8 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05%二乙胺乙醇溶液, 梯度: B%: 40%]; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C; 波长: 220 nm) 分析为外消旋化合物, 分离得到手性异构体 6-8A (保留时间 3.784 min) 和 6-8B (保留时间 6.267 min)。

步骤 9: 化合物 6A 的合成

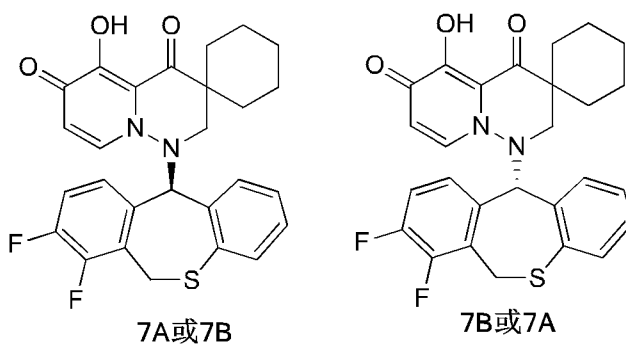
将化合物 6-8A (0.017 g, 26.29 μmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 加入氯化锂 (11.14 mg, 262.86 μmol), 反应液在 80°C 搅拌 12hr。将反应液过滤, 滤液经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [A: 水(0.225%FA), B: ACN]; 梯度: B%: 50%-80%, 7min) 纯化得

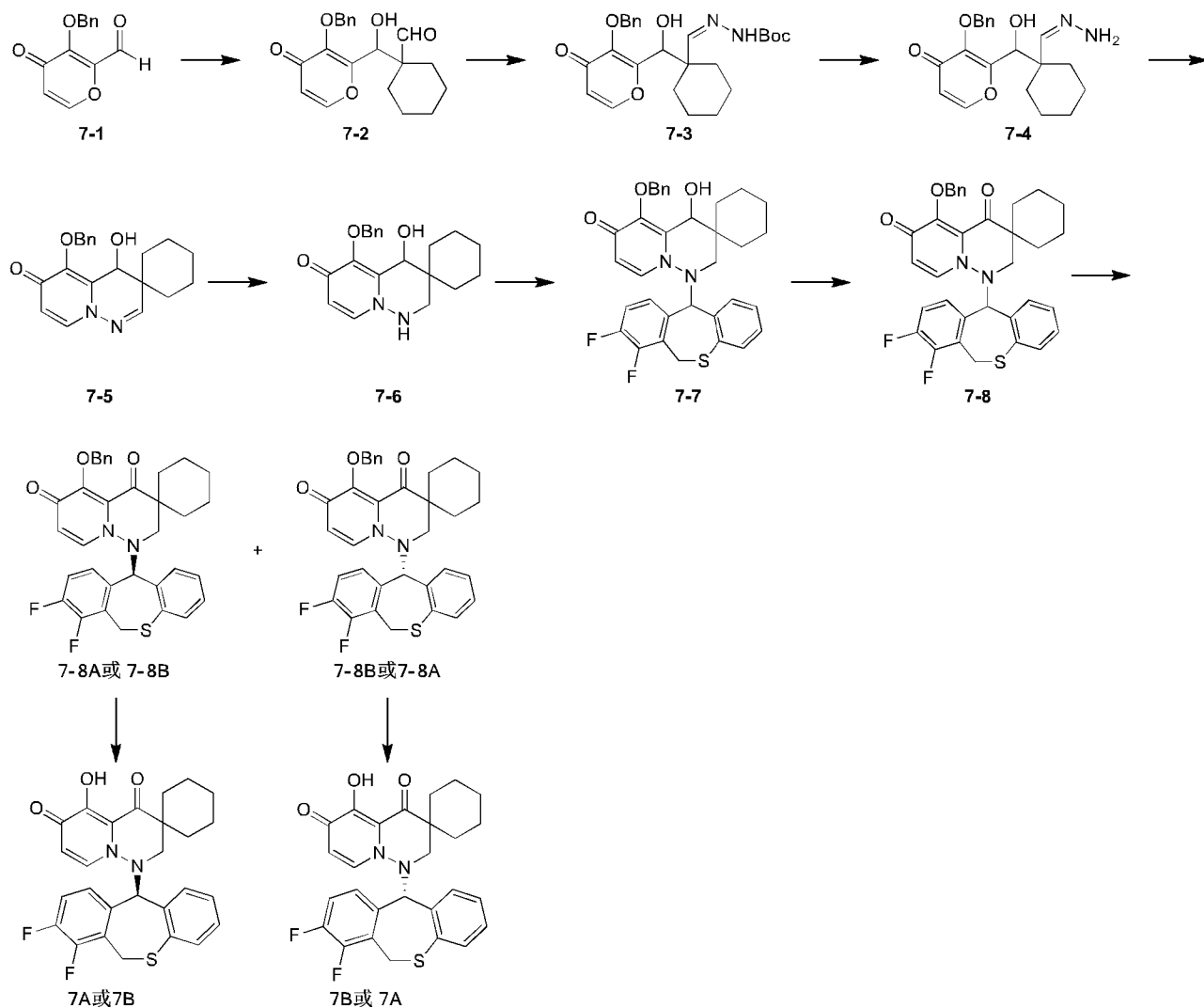
到化合物 6A。MS (ESI) m/z : 481.0 ($M+H^+$)。 1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.57 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.19 (br d, $J=5.02$ Hz, 2H), 7.10 (br d, $J=2.51$ Hz, 2H), 6.81 (br s, 2H), 5.87 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 5.57-5.69 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.12 (d, $J=13.55$ Hz, 1H), 3.87 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=15.06$ Hz, 1H), 2.59-2.73 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.54-1.91 (m, 5H)。

步骤 10: 化合物 6B 的合成

将化合物 6-8B (0.017 g, 26.29 μ mol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 加入氯化锂 (11.14 mg, 262.86 μ mol, 5.38 μ L), 反应液在 80°C 搅拌 12hr。反应液过滤, 滤液经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 流动相: [A: 水(0.225%FA), B: ACN]; 梯度: B%: 50%-80%, 7min) 纯化得到化合物 6B。MS (ESI) m/z : 481.0 ($M+H^+$)。 1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.58 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.20 (br d, $J=4.52$ Hz, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.82 (br s, 2H), 5.87 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 5.64 (br d, $J=13.30$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.13 (d, $J=13.80$ Hz, 1H), 3.87 (br d, $J=14.81$ Hz, 1H), 3.50 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 2.61-2.75 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 2H), 1.53-1.93 (m, 5H)。

实施例 7





步骤 1: 化合物 7-2 的合成

将化合物 7-1 (2 g, 8.69 mmol) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 加入环己基甲醛 (1.95 g, 17.38 mmol, 2.09 mL), 吡咯烷 (185.36 mg, 2.61 mmol, 217.56 μ L) 和乙酸 (782.55 mg, 13.03 mmol, 745.29 μ L), 反应液在 15 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 饱和食盐水 (50 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/2 至 1/1) 得化合物 7-2。MS (ESI) m/z : 343.0 ($M+H^+$)。 1H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 9.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J=5.52$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 6.41 (d, $J=5.52$ Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 2H), 4.71 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.00 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 1.70 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 1.54 (br dd, $J=4.27, 7.78$ Hz, 2H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.12 (ddd, $J=3.76, 10.54, 13.80$ Hz, 1H)。

步骤 2: 化合物 7-3 的合成

将化合物 7-2 (1.9 g, 5.55 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 中, 加入脲基甲酸叔丁酯 (880.08 mg, 6.66 mmol) 和乙酸 (333.24 mg, 5.55 mmol, 317.37 μ L), 反应液在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯稀释 (60 mL), 饱和食盐水 (20 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经快速硅胶柱纯化 (乙酸乙

酯/石油醚=2/1 至 3/2) 得化合物 **7-3**。MS (ESI) m/z: 479.1 (M+Na⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 7.58-7.69 (m, 2H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (d, *J*=5.52 Hz, 1H), 5.22-5.29 (m, 1H), 5.11-5.20 (m, 1H), 4.69 (br d, *J*=5.77 Hz, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H)。

步骤 3: 化合物 **7-4** 的合成

将化合物 **7-3** (2.5 g, 5.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入氯化氢/二氧六环 (4M, 5 mL, 20 mmol), 在 20 °C 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩干, 加甲醇 (30 mL) 溶解, 然后减压浓缩干得粗品 **7-4**, 直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 357.0 (M+H⁺)

步骤 4: 化合物 **7-5** 的合成

将化合物 **7-4** (1.9 g, 5.33 mmol) 溶于乙醇 (80 mL) 中, 加入乙酸 (8 mL), 反应液在 70 °C 下搅拌 12 小时, 减压浓缩干得粗品。粗品经快速硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=1/0 至 10/1) 得化合物 **7-5**。MS (ESI) m/z: 339.0 (M+H⁺)

步骤 5: 化合物 **7-6** 的合成

将化合物 **7-5** (400 mg, 1.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 加入氰基硼氢化钠 (222.84 mg, 3.55 mmol), 然后分批加入一水合对甲苯磺酸 (337.27 mg, 1.77 mmol), 反应液在 20 °C 下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经快速硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=1/0 至 9/1) 得化合物 **7-6**。MS (ESI) m/z: 341.1 (M+H⁺)

步骤 6: 化合物 **7-7** 的合成

将化合物 **7-6** (140 mg, 411.26 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入 BB-2 (174.42 mg, 616.89 μmol) 和三乙胺 (83.23 mg, 822.52 μmol, 114.49 μL), 反应液在 20 °C 下搅拌 12 小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品经快速硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=1/0 至 9/1) 得化合物 **7-7**。MS (ESI) m/z: 587.1 (M+H⁺)。

步骤 7: 化合物 **7-8** 的合成

将化合物 **7-7** (75 mg, 127.84 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入戴斯马丁试剂 (108.44 mg, 255.67 μmol, 79.15 μL), 反应液在 20 °C 下搅拌 2 小时。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (5 mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL), 搅拌 3 分钟, 用二氯甲烷萃取 (5 mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干得粗品。所得粗品经快速硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=1/0 至 9/1) 得化合物 **7-8**。MS (ESI) m/z: 585.1 (M+H⁺)。

步骤 8: 化合物 **7-8A** 和 **7-8B** 的合成

化合物 **7-8** 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm × 30mm, 10 μm); 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.1% 氨水乙醇溶液, 梯度: B%: 55%]) 分析为外消旋化合物, 分离得到手性异构体 **7-8A** (保留时间 0.644 min) 和 **7-8B** (保留时间 0.991 min)。

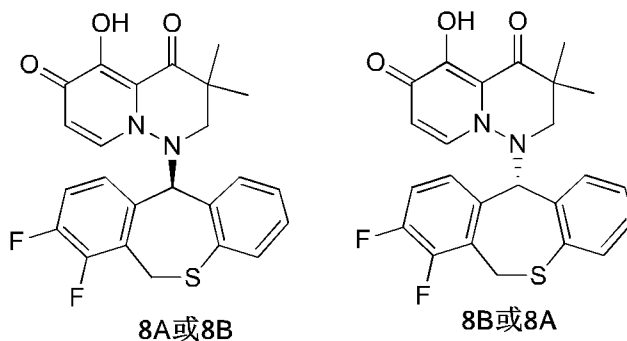
步骤 9: 化合物 **7A** 的合成

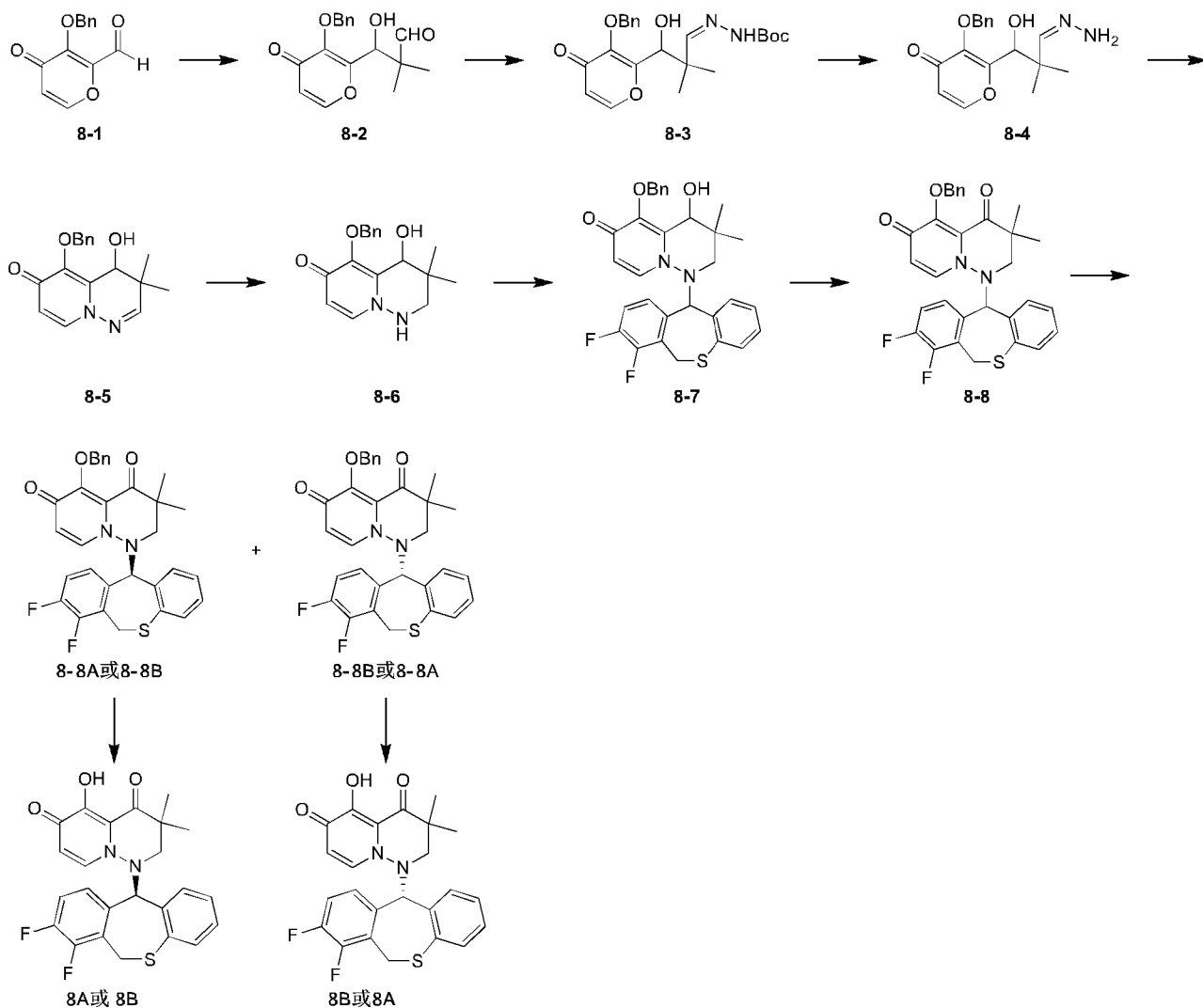
将化合物 **7-8A** (30.00 mg, 51.31 μmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 加入氯化锂(6.53 mg, 153.93 μmol , 3.15 μL), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。取 0.3 mL 反应液, 用乙腈稀释 (1 mL), 过滤得滤液, 经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸); B: 乙腈]; 梯度: B%: 44%-74%, 8.5min) 得化合物 **7A**。MS (ESI) m/z : 495.3 ($M+H^+$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.53 (br d, $J=7.53$ Hz, 1H), 6.99-7.33 (m, 4H), 6.78 (br s, 2H), 5.87 (br d, $J=7.03$ Hz, 1H), 5.67 (br d, $J=14.31$ Hz, 1H), 5.12-5.33 (m, 1H), 4.13 (br d, $J=13.80$ Hz, 1H), 3.55-3.80 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 1H), 1.97 (br d, $J=15.31$ Hz, 1H), 1.41-1.79 (m, 4H), 1.13-1.38 (m, 3H), 0.82-1.09 (m, 1H)

步骤 10: 化合物 **7B** 的合成

将化合物 **7-8B** (30.00 mg, 51.31 μmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 加入氯化锂(6.53 mg, 153.93 μmol , 3.15 μL), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。取 0.3 mL 反应液, 用乙腈稀释 (1 mL), 过滤得滤液, 经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸); B: 乙腈]; 梯度: B%: 44%-74%, 8.5min) 得化合物 **7B**。MS (ESI) m/z : 495.3 ($M+H^+$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.54 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J=4.27$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=3.51$ Hz, 2H), 6.73-6.88 (m, 2H), 5.87 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 5.67 (br d, $J=13.80$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.13 (d, $J=13.80$ Hz, 1H), 3.60-3.76 (m, 2H), 2.25 (br t, $J=13.05$ Hz, 1H), 1.98 (br d, $J=14.81$ Hz, 1H), 1.49-1.74 (m, 4H), 1.16-1.40 (m, 3H), 0.96 (br d, $J=11.80$ Hz, 1H).

实施例 8





步骤 1: 化合物 8-2 的合成

将化合物 8-1 (5 g, 21.72 mmol) 和 2-甲基丙醛 (3.92 g, 54.30 mmol, 4.96 mL) 溶于 DMSO (50 mL), 加入吡咯烷 (463.39 mg, 6.52 mmol, 543.89 μ L) 和醋酸 (1.96 g, 32.58 mmol, 1.86 mL), 反应液在 20°C 下搅拌 4hr。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1) 纯化得化合物 3-苄氧基-2-(1,3-二羟基-2,2-二甲基-3-吡咯烷-1-基-丙基) 吡喃-4-酮。MS (ESI) m/z : 495.3 ($M+H^+$)。将上述化合物用 DMSO (20 mL) 溶解后, 加入醋酸 (4.18 g, 69.62 mmol, 3.98 mL), 反应液在 80°C 条件下搅拌 4hr。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1-1/2) 得到化合物 8-2。MS (ESI) m/z : 303.0 ($M+H^+$)。

步骤 2: 化合物 8-3 的合成

将化合物 8-2 (1 g, 3.31 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入醋酸 (297.94 mg, 4.96 mmol, 283.76 μ L) 和胍基甲酸叔丁酯 (568.30 mg, 4.30 mmol), 反应液在 20°C 下搅拌 2hr。向反应液中加入水 (20 mL \times 3), 用乙酸

乙酯 (20 mL×3) 行萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 =1/0 至 1/1) 纯化得到化合物 8-3。MS (ESI) m/z: 495.3 (M+H⁺-56)。

步骤 3: 化合物 8-4 的合成

将化合物 8-4(660 mg, 1.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.85 g, 16.21 mmol, 1.2 mL) , 反应液在 20°C下搅拌 1hr。将反应液减压浓缩得到化合物 8-4。MS (ESI) m/z: 316.9 (M+H⁺)。

步骤 4: 化合物 8-5 的合成

将化合物 8-4(500 mg, 1.58 mmol) 溶于 EtOH(3.5 mL) 中, 加入乙酸 (681.14 mg, 11.34 mmol, 648.71 μ L) , 反应液在 70°C条件下搅拌 16hr。将反应液浓缩, 加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL×3) 进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1 至 100/4) 纯化化合物 8-5。MS (ESI) m/z: 298.9 (M+H⁺)。

步骤 5: 化合物 8-6 的合成

将化合物 8-5 (130 mg, 435.75 μ mol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL), 加入氰基硼氢化钠 (82.15 mg, 1.31 mmol) 和一水合对甲苯磺酸 (124.33 mg, 653.63 μ mol), 反应液在 20°C条件下搅拌 1hr。向反应液中加入水 (10mL), 用二氯甲烷 (10 mL×3) 进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=1/0 至 100/4)纯化得到化合物 8-6。MS(ESI)m/z: 300.9(M+H⁺)。

步骤 6: 化合物 8-7 的合成

将化合物 8-6(100 mg, 332.94 μ mol) 和 BB-2 (188.27 mg, 665.89 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (75.61 mg, 747.18 μ mol, 104.00 μ L), 反应液在 25°C搅拌 8hr。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得化合物 8-7。MS (ESI) m/z:547.9 (M+H⁺)。

步骤 7: 化合物 8-8 的合成

将化合物 8-7 (90 mg, 164.65 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL)中, 加入戴斯马丁试剂 (104.75 mg, 246.97 μ mol, 76.46 μ L), 反应液在 20°C条件下搅拌 1hr。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠 (5 mL), 搅拌 10min 后加入饱和碳酸氢钠 (5 mL), 搅拌 10min, 反应液澄清。加入二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得化合物 8-8。MS (ESI) m/z:545.3 (M+H⁺)。

步骤 8: 化合物 8-8A 和 8-8B 的合成

化合物 8-8 经超临界流体色谱柱检测 (柱子型号: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm,5 μ m); 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.1%氨水乙醇溶液, 梯度: B%: 40%])分析为外消旋化合物, 分离得到手性异构体 8-8A (保留时间 1.490 min) 和 8-8B (保留时间 1.758 min)。

步骤 9: 化合物 8A 的合成

将化合物 **8-8A** (29.35 mg, 53.90 μmol) 溶于 DMA (1 mL) 中, 加入 LiCl (22.85 mg, 538.97 μmol), 反应液在 90°C 搅拌 6hr。粗品经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸); B: 乙腈]; 梯度: B%: 42%-72%, 8min) 得 **8A**。MS (ESI) m/z: 455.0 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 7.36 (br d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 3 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.65 (br d, J=7.53 Hz, 1 H), 5.86 (br d, J=7.28 Hz, 1 H), 5.48 (br d, J=13.30 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.09 (br d, J=13.30 Hz, 1 H), 3.65 (br d, J=15.31 Hz, 1 H), 3.44 (br d, J=14.81 Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。步骤 10: 化合物 **8B** 的合成

将化合物 **8-8B** (29.35 mg, 53.90 μmol) 溶于 DMA (1 mL) 中, 加入 LiCl (22.85 mg, 538.97 μmol), 反应液在 90°C 搅拌 6hr。粗品经制备型高效液相分离纯化 (柱子型号: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [A: 水(0.225%甲酸); B: 乙腈]; 梯度: B%: 42%-72%, 8min) 得 **8B**。MS (ESI) m/z: 454.9 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 7.37 (br d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 3 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.81 (br s, 1 H), 6.66 (br d, J=7.28 Hz, 1 H), 5.87 (br d, J=7.53 Hz, 1 H), 5.48 (br d, J=12.80 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.09 (br d, J=13.55 Hz, 1 H), 3.65 (br d, J=14.81 Hz, 1 H), 3.44 (br d, J=14.56 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)。

生物学部分

实验例 1: 流感病毒细胞病变 (CPE) 实验

通过测定化合物的半数有效浓度 (EC₅₀) 值来评价化合物对流感病毒 (Influenza virus, IFV) 的抗病毒活性。细胞病变实验被广泛用于测定化合物对病毒感染细胞的保护作用来反映化合物的抗病毒活性。

流感病毒 CPE 实验

将 MDCK 细胞以 2,000 细胞每孔的密度种入黑色 384 孔细胞培养板中, 随后置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养过夜。化合物由 Echo555 非接触式纳升级声波移液系统进行稀释并加入到细胞孔内 (3 倍倍比稀释, 8 个测试浓度点)。流感病毒 A/Weiss/43 (H1N1) 株随后以每孔 1-2 90% 组织培养感染剂量 (TCID₉₀) 加入细胞培养孔中, 培养基中 DMSO 终浓度为 0.5%。设置病毒对照孔 (加入 DMSO 和病毒, 不加化合物), 细胞对照孔 (加入 DMSO, 不加化合物和病毒) 和培养基对照孔 (只有培养基, 不含细胞)。化合物的细胞毒性测定和抗病毒活性测定平行进行, 除了不加病毒, 其它的实验条件和抗病毒活性实验一致。细胞板置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养 5 天。培养 5 天后使用细胞活力检测试剂盒 CCK8 检测细胞活性。原始数据用于化合物抗病毒活性和细胞毒性计算。

化合物的抗病毒活性和细胞毒性由化合物分别对病毒引起的细胞病毒效应的抑制率 (%) 表示。计算公式如下:

$$\% \text{抑制率} = \left(\frac{\text{样品值} - \text{病毒对照平均值}}{\text{细胞对照平均值} - \text{病毒对照平均值}} \right) \times 100$$

使用GraphPad Prism软件对化合物的抑制率和细胞毒性进行非线性拟合分析，得到化合物的EC₅₀值。

实验结果见表1.

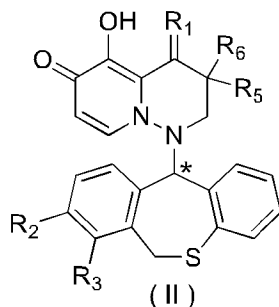
表1

化合物	EC ₅₀ (μm)	化合物	EC ₅₀ (μm)
1	0.018	2	1.01
3	0.77	1A	0.157
1B	0.009	4A	2.483
4B	0.002	5A	1.37
5B	0.004	6A	>10
6B	0.007	7A	>1
7B	0.029	8A	>1
8B	0.005		

结果与讨论：本发明化合物，在细胞水平抑制流感病毒复制试验中展示出积极效应。

权利要求

1. 式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，



其中，

R₁ 选自 O 和 N(R₄)；

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

R₄ 选自 H、OH 和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₅ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₆ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

或者 R₅、R₆ 连接在一起与其相连的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、OH 和 NH₂；

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CN；

带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₄ 选自 H、OH 和 -O- ，所述 -O- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

3. 根据权利要求 2 所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₄ 选自 H、OH 和 -O- 。

4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中 R₁ 选自 O、N(OH) 和 N(OCH₃)。

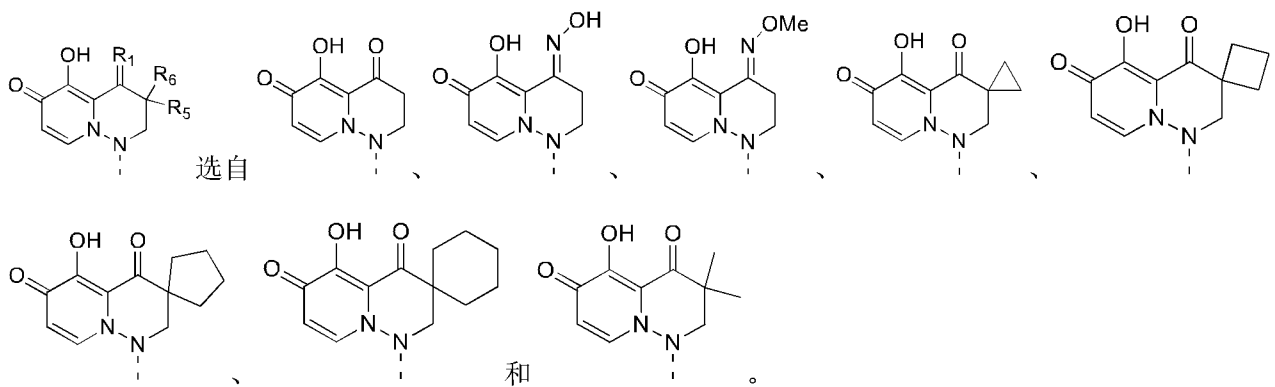
5. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₅ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

6. 根据权利要求 5 所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₅ 选自 H 和 CH₃。

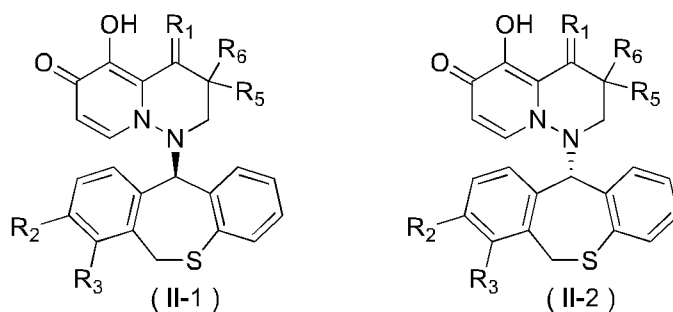
7. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₆ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

8. 根据权利要求 7 所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中，R₆ 选自 H 和 CH₃。

9. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其中结构单元

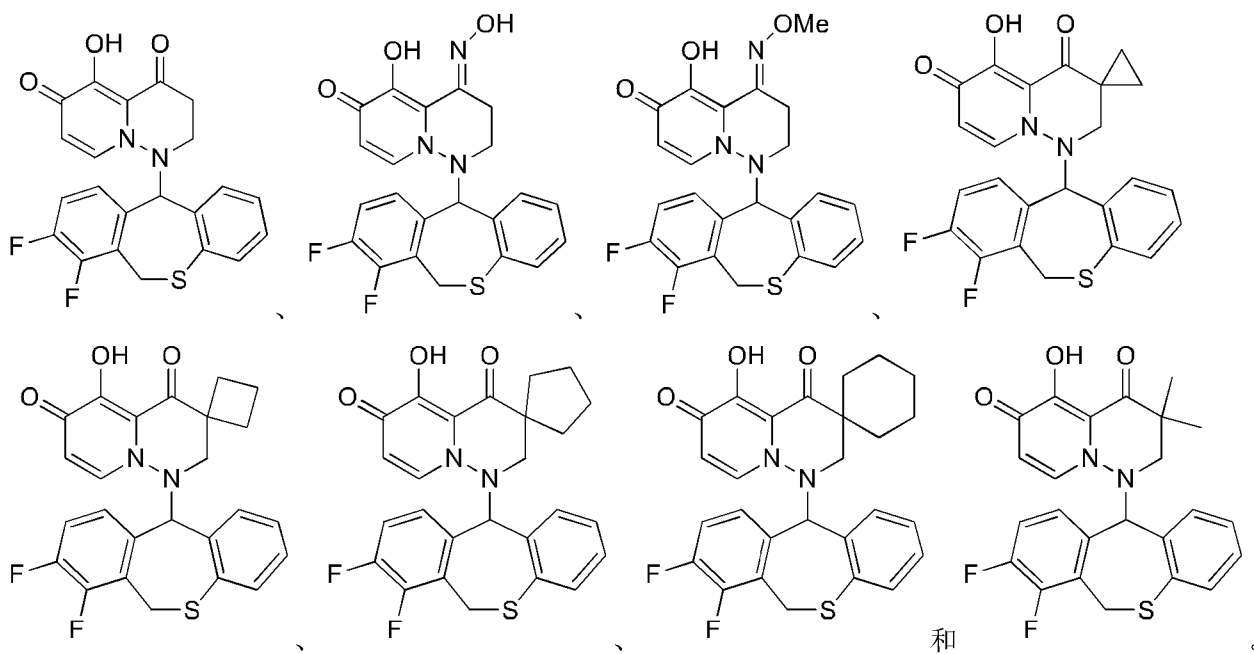


10. 根据权利要求 1~8 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其选自

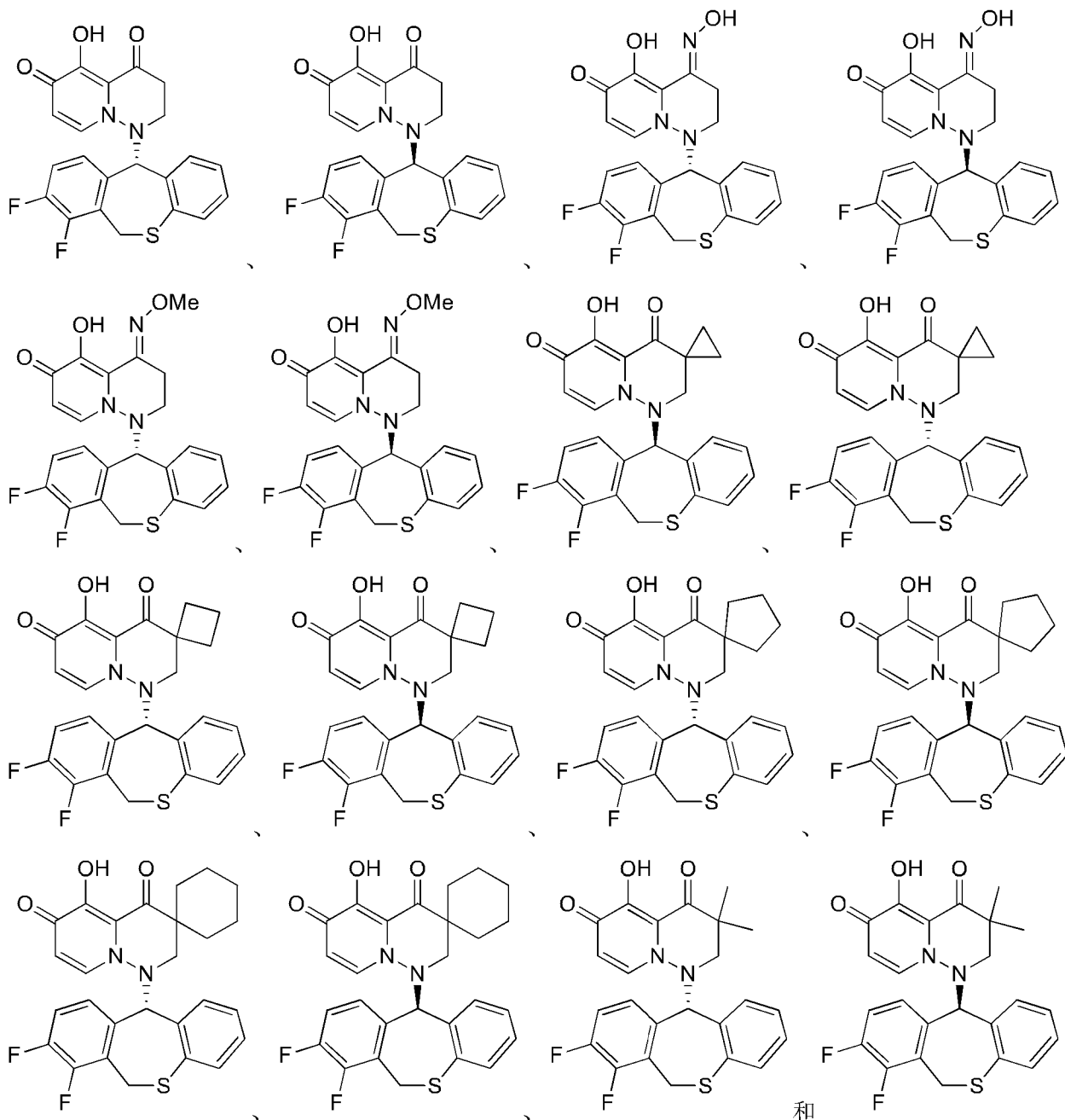


R₁、R₂、R₃、R₅ 和 R₆ 如权利要求 1~8 任意一项所定义；

11. 下式化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，



12. 根据权利要求 11 所述化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体，其选自



13. 一种药物组合物，包含治疗有效量的根据权利要求 1~12 任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体以及药学上可接受的载体。

14. 根据权利要求 1~12 任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐及其光学异构体或者权利要求 13 所述的组合物在制备治疗与流感病毒相关疾病的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/096323

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 31/16(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; A61K; A61P

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, STN; 南京明德, 吡啶, 哒嗪, 流感, pyridin+, diazin+, influenza, 结构检索, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017137291 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 10 August 2017 (2017-08-10) see the abstract, claims 8, 11 and 12, and description, paragraph [0008], page 64, [compound 40], compounds 2, 4 and 6	1-14
A	CN 102803260 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 28 November 2012 (2012-11-28) see the abstract, claim 1, and description, embodiment	1-14
A	CN 103228653 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 31 July 2013 (2013-07-31) see the abstract, claim 1, and description, embodiment	1-14
A	CN 107709321 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 16 February 2018 (2018-02-16) see the abstract, claim 1, and description, embodiment	1-14
E	WO 2019144089 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 25 July 2019 (2019-07-25) see claims 12, 16 and 17	1-4, 9-14

 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

10 September 2019

Date of mailing of the international search report

16 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088**
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/096323

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2017137291	A	10 August 2017	None			
CN	102803260	A	28 November 2012	SI	2444400	T1	29 June 2018
				HR	P20180885	T1	13 July 2018
				CN	102803260	B	10 February 2016
				DK	2444400	T3	18 June 2018
				EP	2444400	B1	28 March 2018
				US	2015065485	A1	05 March 2015
				US	8927710	B2	06 January 2015
				JP	2015145409	A	13 August 2015
				JP	5737691	B2	17 June 2015
				US	9815835	B2	14 November 2017
				JP	WO2010147068	A1	06 December 2012
				HU	E038837	T2	28 November 2018
				ES	2671550	T3	07 June 2018
				PL	2444400	T3	31 August 2018
				EP	2444400	A4	24 December 2014
				WO	2010147068	A1	23 December 2010
				US	9469638	B2	18 October 2016
				US	2016368921	A1	22 December 2016
				US	2012184734	A1	19 July 2012
				TW	201103934	A	01 February 2011
				EP	2444400	A1	25 April 2012
				TW	I520959	B	11 February 2016
				LT	2444400	T	11 June 2018
				PT	2444400	T	06 June 2018
				RS	57244	B1	31 July 2018
				JP	6004552	B2	12 October 2016
				TR	201808501	T4	23 July 2018
CN	103228653	A	31 July 2013	PL	2620436	T3	31 October 2018
				HR	P20181250	T1	05 October 2018
				SI	2620436	T1	31 August 2018
				JP	5777077	B2	09 September 2015
				WO	2012039414	A1	29 March 2012
				RU	2013114189	A	27 October 2014
				RS	57490	B1	31 October 2018
				CN	103228653	B	16 March 2016
				US	2013197219	A1	01 August 2013
				JP	2014167021	A	11 September 2014
				EP	2620436	A1	31 July 2013
				DK	2620436	T3	30 July 2018
				AU	2011307087	A1	11 April 2013
				JP	5553393	B2	16 July 2014
				HU	E039859	T2	28 February 2019
				LT	2620436	T	10 August 2018
				EP	2620436	A4	04 March 2015
				US	2019248785	A1	15 August 2019
				US	10202379	B2	12 February 2019
				JP	WO2012039414	A1	03 February 2014
				TW	201217373	A	01 May 2012
				US	2015111854	A1	23 April 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/096323

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 1518085 B	21 January 2016
		US 8987441 B2	24 March 2015
		CA 2812363 A1	29 March 2012
		RU 2608519 C2	19 January 2017
		CA 2812363 C	02 April 2019
		TR 201810736 T4	27 August 2018
		ES 2683153 T3	25 September 2018
		EP 2620436 B1	09 May 2018
		KR 101773226 B1	12 September 2017
		MX 2013003139 A	18 June 2013
		US 9758515 B2	12 September 2017
		US 2017349587 A1	07 December 2017
		BR 112013006722 A2	14 June 2016
		KR 20140032934 A	17 March 2014
		AU 2011307087 B2	10 November 2016
<hr/>			
CN 107709321 A	16 February 2018	RU 2017137518 A3	17 July 2019
		AU 2016256125 A1	02 November 2017
		KR 101981880 B1	23 May 2019
		EP 3290424 A4	07 March 2018
		CA 2984130 A1	03 November 2016
		SG 11201708721X A	29 November 2017
		TW 201811789 A	01 April 2018
		KR 101981912 B1	23 May 2019
		KR 20190049916 A	09 May 2019
		TW 201825492 A	16 July 2018
		RU 2017137518 A	28 May 2019
		WO 2016175224 A1	03 November 2016
		BR 112017022550 A2	17 July 2018
		CL 2017002711 A1	27 April 2018
		PE 01942018 A1	26 January 2018
		JP 2017105750 A	15 June 2017
		KR 20170131651 A	29 November 2017
		MX 2017013809 A	15 March 2018
		EP 3428170 A1	16 January 2019
		CR 20170530 A	25 January 2018
		US 2018118760 A1	03 May 2018
		ZA 201707111 B	30 January 2019
		PH 12017501909 A1	05 March 2018
		EP 3290424 A1	07 March 2018
		TW 201702245 A	16 January 2017
		KR 20190002742 A	08 January 2019
		IL 255295 D0	31 December 2017
		TW 1625330 B	01 June 2018
		US 2019112315 A1	18 April 2019
<hr/>			
WO 2019144089 A1	25 July 2019	US 2019224198 A1	25 July 2019
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/096323

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, STN: 南京明德, 吡啶, 哒嗪, 流感, pyridin+, diazin+, influenza, 结构检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2017137291 A (盐野义制药株式会社) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 参见摘要、权利要求8, 11-12、说明书第[0008]段、第64页[化40]中第2, 4, 6个化合物</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102803260 A (盐野义制药株式会社) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103228653 A (盐野义制药株式会社) 2013年 7月 31日 (2013 - 07 - 31) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107709321 A (盐野义制药株式会社) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 2019144089 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 参见权利要求12, 16-17</td> <td>1-4, 9-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	JP 2017137291 A (盐野义制药株式会社) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 参见摘要、权利要求8, 11-12、说明书第[0008]段、第64页[化40]中第2, 4, 6个化合物	1-14	A	CN 102803260 A (盐野义制药株式会社) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14	A	CN 103228653 A (盐野义制药株式会社) 2013年 7月 31日 (2013 - 07 - 31) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14	A	CN 107709321 A (盐野义制药株式会社) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14	E	WO 2019144089 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 参见权利要求12, 16-17	1-4, 9-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	JP 2017137291 A (盐野义制药株式会社) 2017年 8月 10日 (2017 - 08 - 10) 参见摘要、权利要求8, 11-12、说明书第[0008]段、第64页[化40]中第2, 4, 6个化合物	1-14																		
A	CN 102803260 A (盐野义制药株式会社) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14																		
A	CN 103228653 A (盐野义制药株式会社) 2013年 7月 31日 (2013 - 07 - 31) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14																		
A	CN 107709321 A (盐野义制药株式会社) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 参见摘要、权利要求1、说明书实施例	1-14																		
E	WO 2019144089 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 参见权利要求12, 16-17	1-4, 9-14																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 9月 10日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 10月 16日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>孙丽丽</p> <p>电话号码 86-(10)-53962159</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096323

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)
JP	2017137291	A	2017年 8月 10日	无			
CN	102803260	A	2012年 11月 28日	SI	2444400	T1	2018年 6月 29日
				HR	P20180885	T1	2018年 7月 13日
				CN	102803260	B	2016年 2月 10日
				DK	2444400	T3	2018年 6月 18日
				EP	2444400	B1	2018年 3月 28日
				US	2015065485	A1	2015年 3月 5日
				US	8927710	B2	2015年 1月 6日
				JP	2015145409	A	2015年 8月 13日
				JP	5737691	B2	2015年 6月 17日
				US	9815835	B2	2017年 11月 14日
				JP	W02010147068	A1	2012年 12月 6日
				HU	E038837	T2	2018年 11月 28日
				ES	2671550	T3	2018年 6月 7日
				PL	2444400	T3	2018年 8月 31日
				EP	2444400	A4	2014年 12月 24日
				WO	2010147068	A1	2010年 12月 23日
				US	9469638	B2	2016年 10月 18日
				US	2016368921	A1	2016年 12月 22日
				US	2012184734	A1	2012年 7月 19日
				TW	201103934	A	2011年 2月 1日
				EP	2444400	A1	2012年 4月 25日
				TW	I520959	B	2016年 2月 11日
				LT	2444400	T	2018年 6月 11日
				PT	2444400	T	2018年 6月 6日
				RS	57244	B1	2018年 7月 31日
				JP	6004552	B2	2016年 10月 12日
				TR	201808501	T4	2018年 7月 23日
CN	103228653	A	2013年 7月 31日	PL	2620436	T3	2018年 10月 31日
				HR	P20181250	T1	2018年 10月 5日
				SI	2620436	T1	2018年 8月 31日
				JP	5777077	B2	2015年 9月 9日
				WO	2012039414	A1	2012年 3月 29日
				RU	2013114189	A	2014年 10月 27日
				RS	57490	B1	2018年 10月 31日
				CN	103228653	B	2016年 3月 16日
				US	2013197219	A1	2013年 8月 1日
				JP	2014167021	A	2014年 9月 11日
				EP	2620436	A1	2013年 7月 31日
				DK	2620436	T3	2018年 7月 30日
				AU	2011307087	A1	2013年 4月 11日
				JP	5553393	B2	2014年 7月 16日
				HU	E039859	T2	2019年 2月 28日
				LT	2620436	T	2018年 8月 10日
				EP	2620436	A4	2015年 3月 4日
				US	2019248785	A1	2019年 8月 15日
				US	10202379	B2	2019年 2月 12日
				JP	W02012039414	A1	2014年 2月 3日
				TW	201217373	A	2012年 5月 1日
				US	2015111854	A1	2015年 4月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096323

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)
		TW I518085 B	2016年 1月 21日
		US 8987441 B2	2015年 3月 24日
		CA 2812363 A1	2012年 3月 29日
		RU 2608519 C2	2017年 1月 19日
		CA 2812363 C	2019年 4月 2日
		TR 201810736 T4	2018年 8月 27日
		ES 2683153 T3	2018年 9月 25日
		EP 2620436 B1	2018年 5月 9日
		KR 101773226 B1	2017年 9月 12日
		MX 2013003139 A	2013年 6月 18日
		US 9758515 B2	2017年 9月 12日
		US 2017349587 A1	2017年 12月 7日
		BR 112013006722 A2	2016年 6月 14日
		KR 20140032934 A	2014年 3月 17日
		AU 2011307087 B2	2016年 11月 10日
CN 107709321 A	2018年 2月 16日	RU 2017137518 A3	2019年 7月 17日
		AU 2016256125 A1	2017年 11月 2日
		KR 101981880 B1	2019年 5月 23日
		EP 3290424 A4	2018年 3月 7日
		CA 2984130 A1	2016年 11月 3日
		SG 11201708721X A	2017年 11月 29日
		TW 201811789 A	2018年 4月 1日
		KR 101981912 B1	2019年 5月 23日
		KR 20190049916 A	2019年 5月 9日
		TW 201825492 A	2018年 7月 16日
		RU 2017137518 A	2019年 5月 28日
		WO 2016175224 A1	2016年 11月 3日
		BR 112017022550 A2	2018年 7月 17日
		CL 2017002711 A1	2018年 4月 27日
		PE 01942018 A1	2018年 1月 26日
		JP 2017105750 A	2017年 6月 15日
		KR 20170131651 A	2017年 11月 29日
		MX 2017013809 A	2018年 3月 15日
		EP 3428170 A1	2019年 1月 16日
		CR 20170530 A	2018年 1月 25日
		US 2018118760 A1	2018年 5月 3日
		ZA 201707111 B	2019年 1月 30日
		PH 12017501909 A1	2018年 3月 5日
		EP 3290424 A1	2018年 3月 7日
		TW 201702245 A	2017年 1月 16日
		KR 20190002742 A	2019年 1月 8日
		IL 255295 D0	2017年 12月 31日
		TW I625330 B	2018年 6月 1日
		US 2019112315 A1	2019年 4月 18日
WO 2019144089 A1	2019年 7月 25日	US 2019224198 A1	2019年 7月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)