

(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
2022年5月27日 (27.05.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/105669 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 517/00 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/130114

(22) 国际申请日: 2021年11月11日 (11.11.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011288166.X 2020年11月17日 (17.11.2020) CN

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

(72) 发明人: 陈新海(CHEN, Kevin X); 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)。王晶晶(WANG, Jingjing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。姜明(JIANG, Ming); 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)。刘金鑫(LIU, Jinxin); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。尧中升(YAO, Zhongsheng); 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: 北京知元同创知识产权代理事务所(普通合伙)(BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW

FIRM); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室刘元霞, Beijing 100085 (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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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:

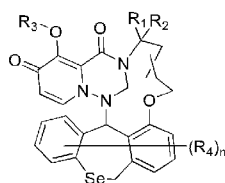
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SE-SE-CONTAINING MACROCYCLIC COMPOUND

(54) 发明名称: 含Se大环类化合物



(II)

(57) Abstract: Se-containing macrocyclic compounds and application thereof. Specifically disclosed are a compound as shown in formula (II) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 一类含Se大环类化合物及其应用, 具体公开了式(II)所示化合物及其药学上可接受的盐。



WO 2022/105669 A1

含 Se 大环类化合物

本发明主张如下优先权：

CN202011288166.X，申请日 2020 年 11 月 17 日。

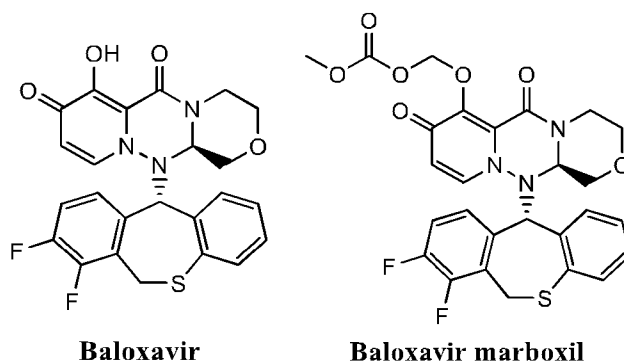
技术领域

本发明涉及一类含 Se 大环类化合物及其应用，具体涉及式 (II) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

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。流感病毒蛋白的合成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。

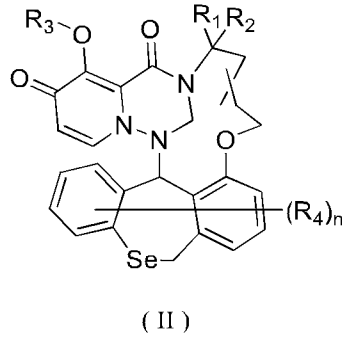
目前的流感治疗选择包括接种疫苗和用抗病毒药物进行化疗和化学预防。经常向高危群体，例如儿童和老年人，或有哮喘、糖尿病或心脏病的人推荐接种抗流感的流感疫苗，但是，即使接种疫苗也不能完全避免患流感。每个季节重新制备一些特定流感株的疫苗，但不可能涵盖该季节时全球主动感染人的各种病毒株。另外，由于流感病毒会发生一定程度的抗原漂移，如果超过一种病毒感染了单个细胞，则基因组中 8 个单独的 vRNA 片段发生混合或重配，所导致的病毒遗传学上的快速变化可产生抗原转变并使得病毒能感染新宿主物种并迅速克服保护性免疫。其中 WO2016175224 报道了如下化合物及其前药：



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。

发明内容

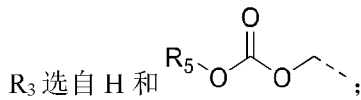
本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

或者，R₁ 和 R₂ 与它们相连的碳原子连接形成 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基；



各 R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

R₅ 选自 C₁₋₃ 烷基和

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 OH；

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 OH；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

所述“3-5 元杂环烷基”包含 1 或 2 个分别独立地选自 O、S、N 和 NH 的杂原子。

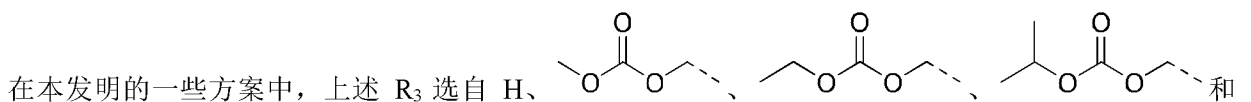
在本发明的一些方案中，上述 R₁ 和 R₂ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

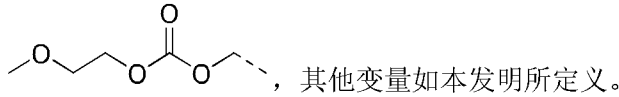
在本发明的一些方案中，上述 R₁ 和 R₂ 与它们相连的碳原子连接形成环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基，其他变量如本发明所定义。

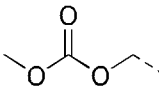
在本发明的一些方案中，上述 R₁ 和 R₂ 与它们相连的碳原子连接形成环丁基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和

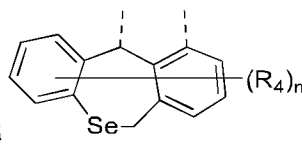
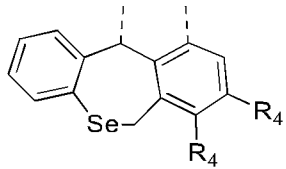
在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和

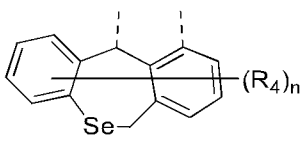
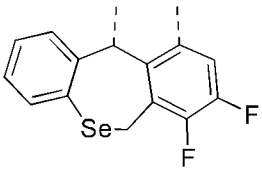




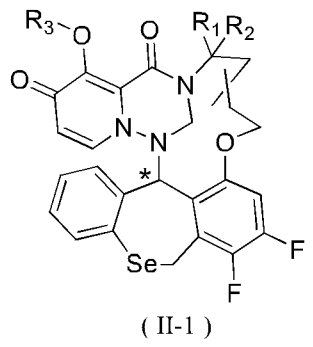
在本发明的一些方案中, 上述 R₃ 选自 H 和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R₄ 分别独立地选自 F, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 , 其他变量如本发明所定义。

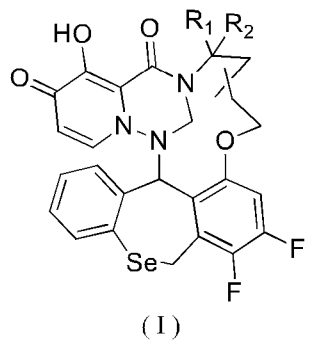
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,



其中, R₁、R₂ 和 R₃ 如本发明所定义;

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。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,



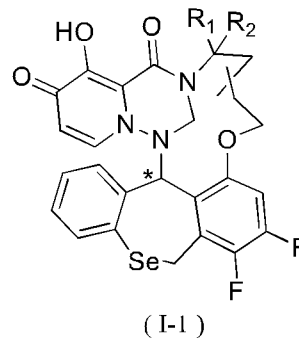
其中，

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H；

或者，R₁ 和 R₂ 与它们相连的碳原子连接形成 C_{3,5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基；

所述“3-5 元杂环烷基”包含 1 或 2 个分别独立地选自 O 和 NH 的杂原子。

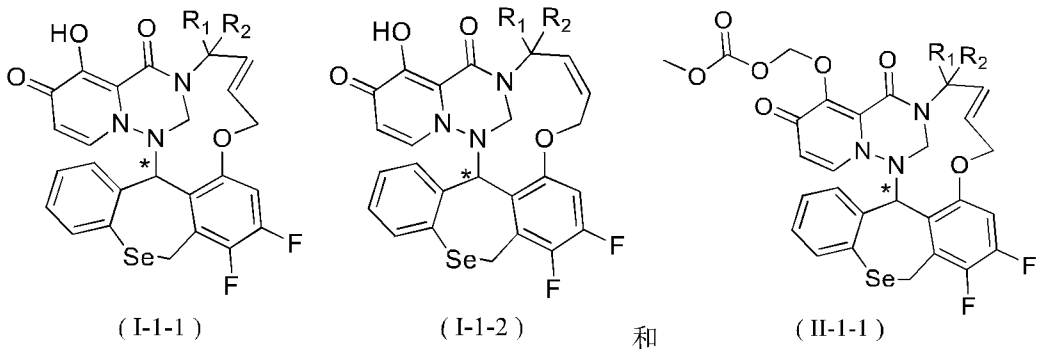
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



其中，R₁ 和 R₂ 如本发明所定义；

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。

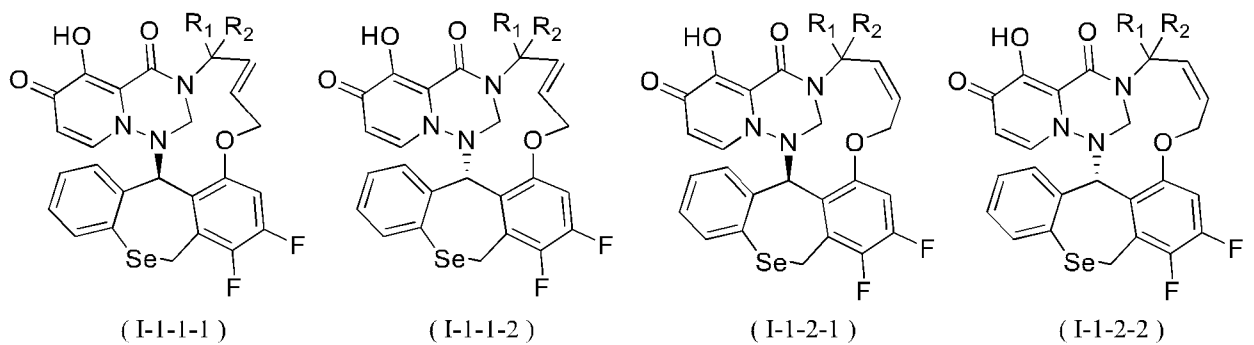
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

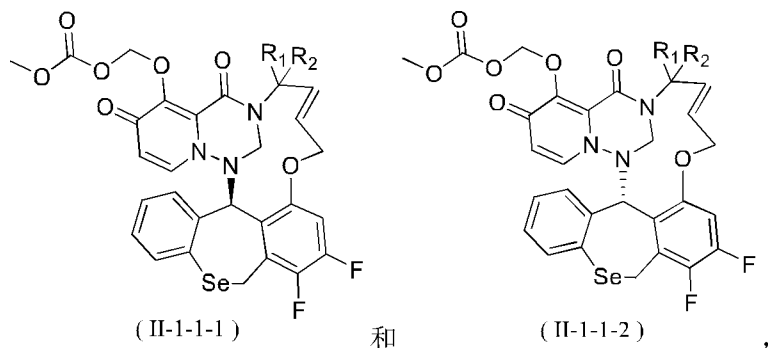


其中，R₁ 和 R₂ 如本发明所定义；

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。

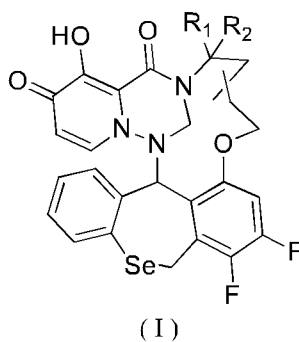
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，





其中, R_1 和 R_2 如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

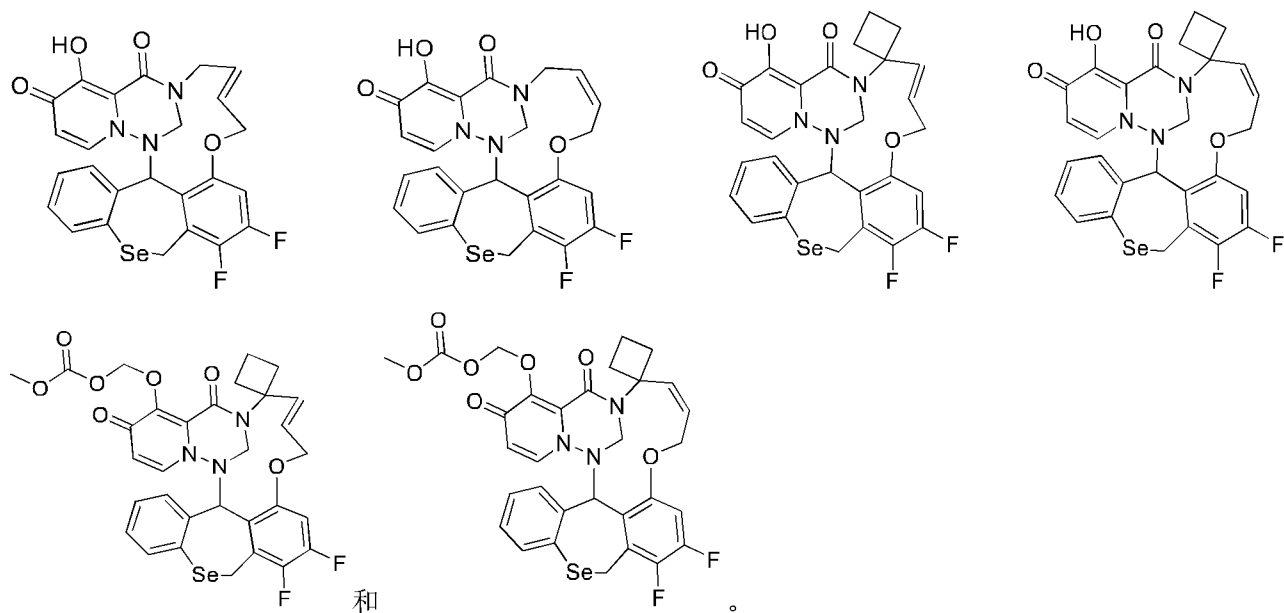
R_1 和 R_2 选自 H;

或者, R_1 和 R_2 与它们相连的碳原子连接形成 C_{3-5} 环烷基环丁基或 3-5 元杂环烷基;

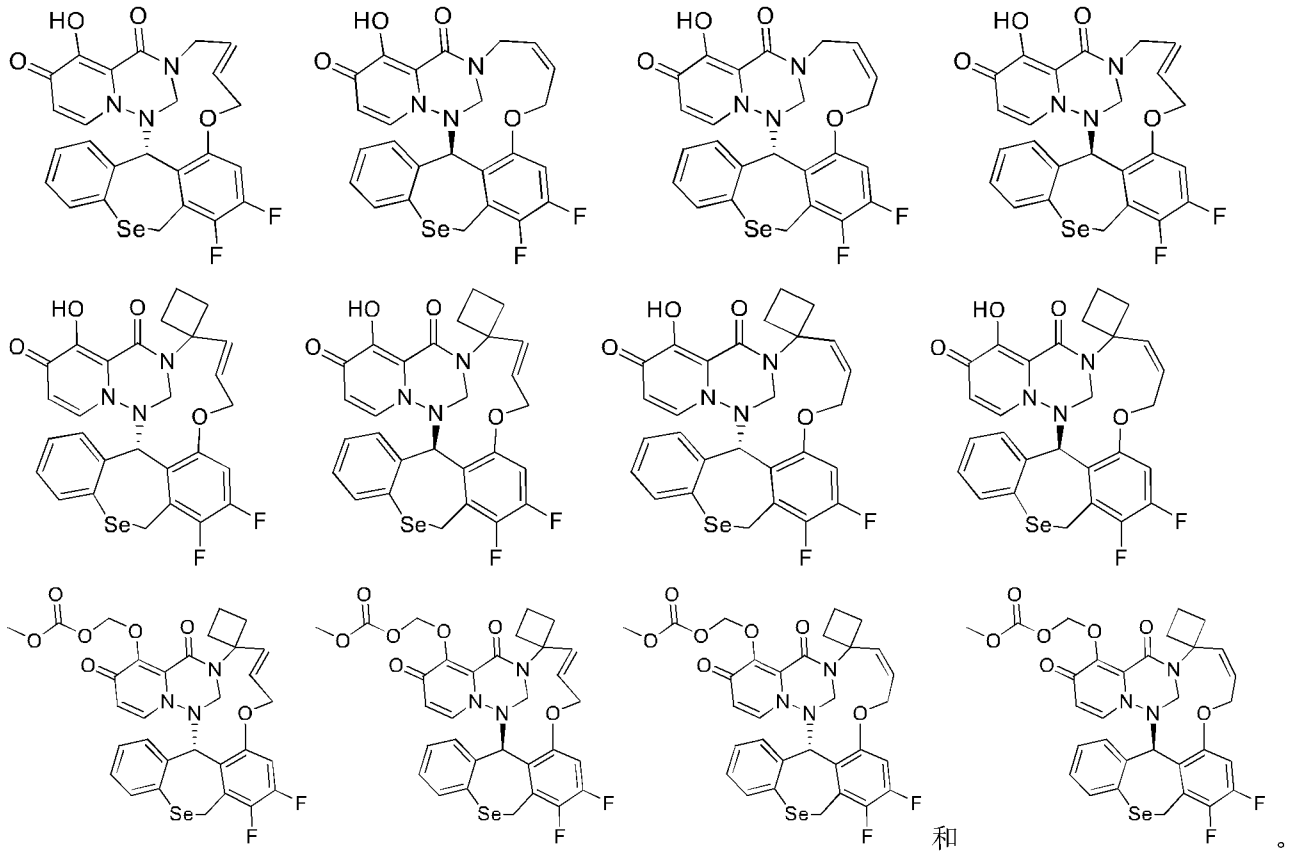
所述“3-5 元杂环烷基”包含 1 或 2 个分别独立地选自 O 和 NH 的杂原子。

本发明还有一些方案, 由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐



在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与流感病毒相关疾病药物中的应用。

本发明还提供了肝微粒体稳定性测试方法：

实验目的：检测化合物肝微粒体稳定性

实验方法：

1. 测试化合物和工作液的配制

用495微升乙腈稀释5微升供试品储备液（10 mM DMSO溶液）（中间工作液浓度：100 μ M, 99% 乙腈）。

2 材料

NADPH 粉末：NADPH·4Na， β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原式四钠盐，供应商：Chem-Impex International, Cat. No. 00616。

HLM：人源肝微粒体，供应商：Corning, Cat No. 452117, Lot No. 38295。

3. NADPH 再生体系工作液的制备

称取适量 NADPH 粉末，稀释成 10 mM 氯化镁溶液（工作液浓度：10mM；反应体系终浓度：1 mM）。

4. 肝微粒体的制备

用 100 mM 磷酸钾盐缓冲液将肝微粒体溶液稀释到 1 mg/mL。

5. 淬灭溶液制备

用含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔作为内标物 (IS) 的冷 (4°C) 乙腈作为淬灭溶液。

6. 试验步骤

- 1) 将空“孵育”板 T60 和 NCF60 预热 10 分钟；
- 2) 用 100 mM 磷酸盐缓冲液将肝微粒体稀释至 0.56 mg/mL；
- 3) 将 445 μ L 微粒体工作溶液 (0.56 mg/mL) 转移到预热的“孵育”板 T60 和 NCF60 中，然后在 37°C 下持续摇动将“孵育”板 T60 和 NCF60 预孵育 10 分钟。将 54 μ L 肝微粒体转移到空白板上，然后在空白板上添加 6 μ L NADPH 辅因子，然后在空白板上添加 180 μ L 淬灭液；
- 4) 向含有微粒体的“孵育”板 (T60 和 NCF60) 中添加 5 μ L 检测化合物的二甲亚砜溶液 (100 μ M)，并充分混合 3 次；
- 5) 对于 NCF60 板，添加 50 μ L 缓冲液并充分混合 3 次。开始计时；平板将在 37°C 下摇动 60 分钟；
- 6) 在“淬灭”板 T0 中，添加 180 μ L 淬灭溶液和 6 μ L NADPH 辅因子。确保冷却盘子以防止蒸发；
- 7) 对于 T60 板，彻底混合 3 次，并立即在 0 分钟时间点将 54 μ L 混合物移到“淬灭”板。然后向培养板 (T60) 中添加 44 μ L NADPH 辅因子。开始计时；平板将在 37°C 下摇动 60 分钟；
- 8) 在 5、15、30、45 和 60 min 时，将 180 μ L 淬灭溶液添加到“淬灭”板中，混合一次，并在每个时间点将 60 μ L 样品从 T60 板连续转移到“淬灭”板中；
- 9) 对于 NCF60：混合一次，并在 60 分钟的时间点将 60 μ L 样品从 NCF60 培养皿转移到含有淬灭溶液的“淬灭”平板上；
- 10) 将所有取样板摇晃 10 分钟，然后在 4°C 下以 4000 rpm 离心 20 分钟；
- 11) 将 80 μ L 上清液移入 240 μ L 高效液相色谱仪水中，用平板摇动器搅拌 10 分钟；
- 12) 在 LC-MS/MS 分析之前，将每个生物分析板密封并摇晃 10 分钟。

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，且药代动力学性质优良，具有优秀的代谢稳定性和良好的肝微粒体稳定性，在动物体内药效模型中表现出优异的体重保护。

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。当本文中出現商品名时，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，以及如葡萄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。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。



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，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，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“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

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 () 或直形虚线键 () 。


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, 比如氚 (^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, 相比于未氘化药物, 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。

术语“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。

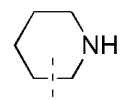
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 取代基可以包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧 (即=O) 时, 意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代, 也可以不被取代, 除非另有规定, 取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

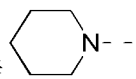
当任何变量 (例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代, 并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

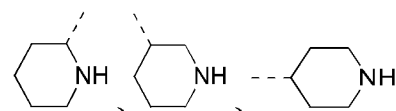
除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的, 且可连接位点存在 H 原子时, 则连接化学键时, 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 ()、直形虚线键 ()、或波浪线 () 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;

 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连;




表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连, 至少包括 、




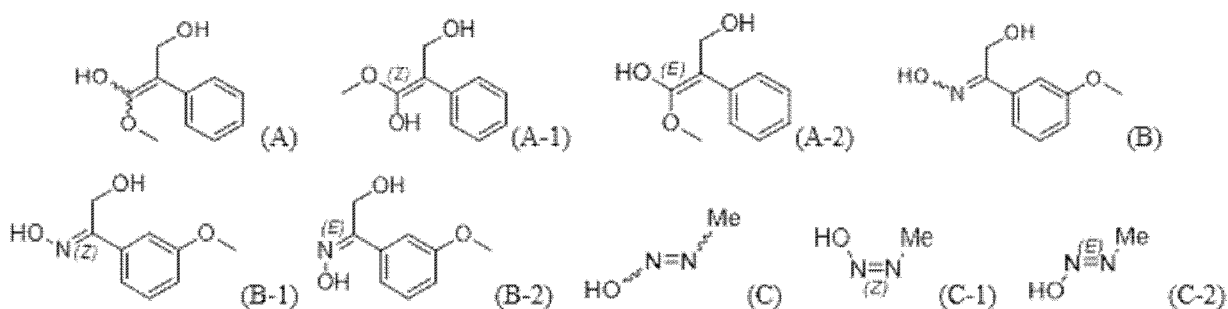
这 4 种连接方式, 即使 -N- 上画出了 H 原子, 但是  仍包括 、

这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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  表示，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。

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%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

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）。

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，“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。

除非另有规定，术语“3-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮原子可任选被氧化（即 NO）。此外，就该“3-5 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-5 元杂环烷基包括 4-5 元、4 元、和 5 元杂环烷基等。3-5 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)或四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲核取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基 (二苯甲基, DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 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上人员所熟知的等同替换方式，优选

的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明采用下述缩略语：DMAC：N,N-二甲基乙酰胺，PG：丙二醇，HP- β -CD：羟丙基- β -环糊精。

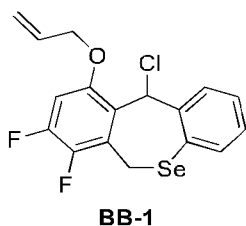
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

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。

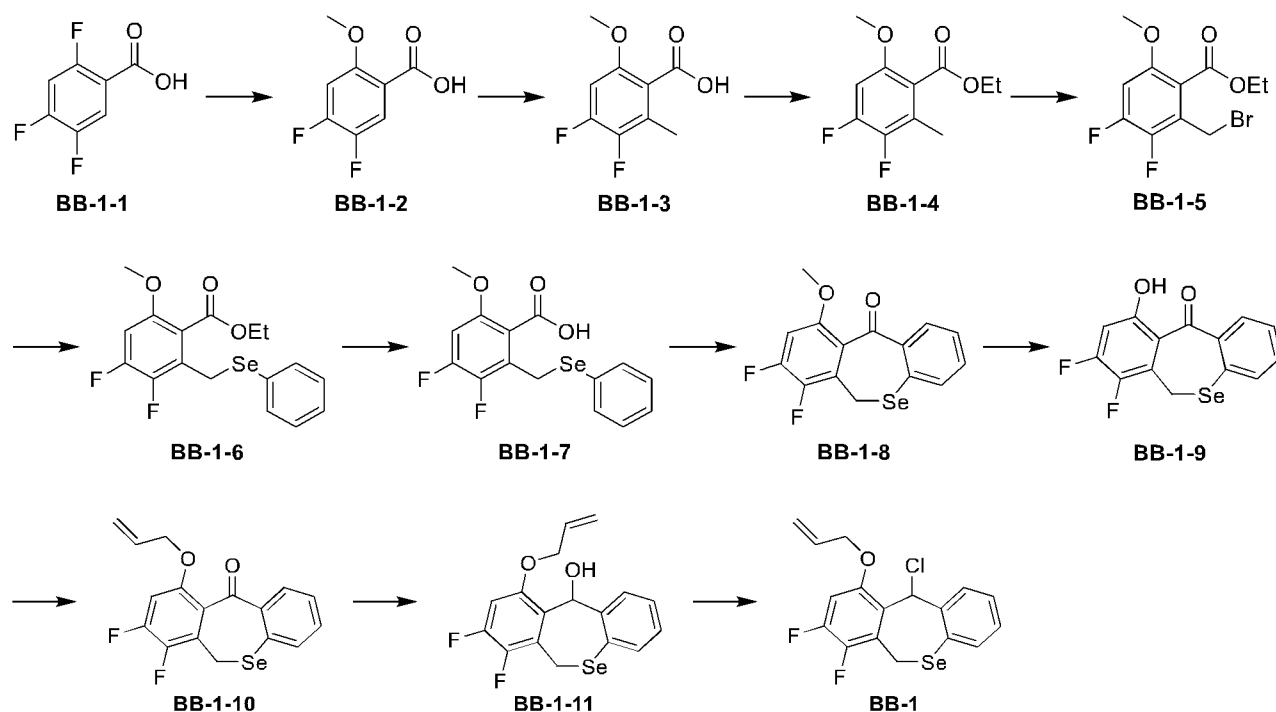
具体实施方式

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行将是显而易见的。

参考例 1：片段 BB-1 的合成



合成路线：



步骤 1：化合物 BB-1-2 的合成

将金属镁 (8.4 g, 345.61 mmol) 和碘 (432.40 mg, 1.70 mmol) 加入三口烧瓶, 加热反应瓶, 使碘蒸汽充满整个反应瓶, 再将甲醇 (60 mL) 和甲苯 (200 mL) 加入反应瓶中, 然后升温至 80°C 直到镁屑溶解。反应液减压蒸馏去除甲醇, 加入甲苯 (200 mL), 然后加入 **BB-1-1** (30 g, 170.36 mmol), 反应液在 110°C 下搅拌 12 小时。将反应液加入盐酸溶液 (10%, 200 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品用石油醚 (100 mL) 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼减压干燥, 得到 **BB-1-2** 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 **BB-1-3** 的合成

在氮气保护下, 将四甲基乙二胺 (37.06 g, 318.93 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 在 -60°C 下滴加仲丁基锂 (1.4 M, 227.81 mL, 318.93 mmol), 然后缓慢滴加 **BB-1-2** (20 g, 106.31 mmol) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液, 反应液在 -60°C 下搅拌 2 小时。加入碘甲烷 (61.38 g, 432.44 mmol, 26.92 mL), 反应液缓慢升温至 20°C, 继续搅拌 2 小时。向反应液中分别加入水 (200 mL) 和氢氧化钠水溶液 (1 N, 100 mL), 用甲基叔丁醚 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用 1 N 的氢氧化钠水溶液 (100 mL×2) 洗涤, 合并 2 次萃取的碱性水相, 用 6 N 盐酸调节 pH 至 3-4, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品 **BB-1-3**, 直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 **BB-1-4** 的合成

在冰浴下, 将 **BB-1-3** (5 g, 24.73 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 滴加草酰氯 (3.77 g, 29.68 mmol, 2.60 mL) 和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺 (90.39 mg, 1.24 mmol), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时, 将反应液减压浓缩, 所得粗品用乙醇 (50 mL) 溶解, 然后在 20°C 下继续搅拌 1 小时。反应液减压浓缩干。所得粗品经硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 至 50:1) 纯化得化合物 **BB-1-4**。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 6.23-6.58 (m, 1 H), 4.39 (q, *J* = 7.06 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H)。

步骤 4: 化合物 **BB-1-5** 的合成

将 **BB-1-4** (3.5 g, 15.20 mmol) 溶于四氯化碳 (50 mL), 加入偶氮二异丁腈 (124.83 mg, 760.18 μmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (2.98 g, 16.72 mmol), 反应液在 80°C 搅拌过夜。将反应液加水 (50 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 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。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 6.74-6.80 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.41-4.46 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 1.39-1.46 (m, 3 H)。

步骤 5: 化合物 **BB-1-6** 的合成

将 **BB-1-5** (4.2 g, 10.87 mmol, 80% 纯度) 溶于乙腈 (60 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶剂中, 加入锌粉 (1.42 g, 21.74 mmol), 磷酸二氢钠 (6.52 g, 54.35 mmol), 二苯基联硒 (2.04 g, 6.52 mmol), 反应液在 25°C 搅拌 2 小时。反应液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗

涂，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=50:1 至 20:1)纯化得 **BB-1-6**。¹HNMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ ppm 7.46-7.49 (m, 2 H), 7.30-7.31 (m, 3 H), 7.18-7.29 (m, 1 H), 4.17-4.27 (m, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 1.25 (q, $J=7.20$ Hz, 3 H)。

步骤 6: 化合物 **BB-1-7** 的合成

将 **BB-1-6** (3.6 g, 9.34 mmol) 溶于乙醇 (50 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 25.05 mL, 50.1 mmol), 反应液在 80°C 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 加入水(20 mL)稀释, 用 1 N 盐酸调节 pH=2-3, 用乙酸乙酯(50 mL \times 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到粗品 **BB-1-7**, 直接用于下一步反应。MS(ESI)m/z: 357.0(M-H)⁺。

步骤 7: 化合物 **BB-1-8** 的合成

将 **BB-1-7**(0.05 g, 139.97 μ mol)溶于 1,2-二氯苯 (1 mL), 加入多聚磷酸 (1 mL), 反应液在 130°C 搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水(10 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL \times 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, 滤液减压浓缩。所得粗品经制备型薄层层析板(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)纯化得 **BB-1-8**。¹HNMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 3 H), 6.60-6.65 (m, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H)。

步骤 8: 化合物 **BB-1-9** 的合成

在冰浴下, 将 **BB-1-8** (0.05 g, 147.41 μ mol)溶于二氯甲烷 (1 mL)中, 滴加三溴化硼 (92.32 mg, 368.52 μ mol) 的二氯甲烷 (1 mL)溶液, 反应液在 25°C 搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水(10 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(30 mL \times 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, 滤液减压浓缩得粗品 **BB-1-9**, 直接用于下一步反应。¹HNMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 12.79 (s, 1 H), 8.07-8.10 (m, 1 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 1 H), 6.72-6.76 (m, 1 H), 4.11 (s, 2 H)。

步骤 9: 化合物 **BB-1-10** 的合成

在冰浴下, 将 **BB-1-9** (0.38 g, 1.17 mmol) 溶于乙腈 (6 mL), 加入碳酸钾 (484.55 mg, 3.51 mmol) 和烯丙基溴 (424.14 mg, 3.51 mmol), 反应液在 50°C 搅拌 12 小时。反应液加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL \times 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, 滤液减压浓缩到粗品 **BB-1-10**, 直接用于下一步反应。MS(ESI) m/z: 367.0(M+H)⁺。

步骤 10: 化合物 **BB-1-11** 的合成

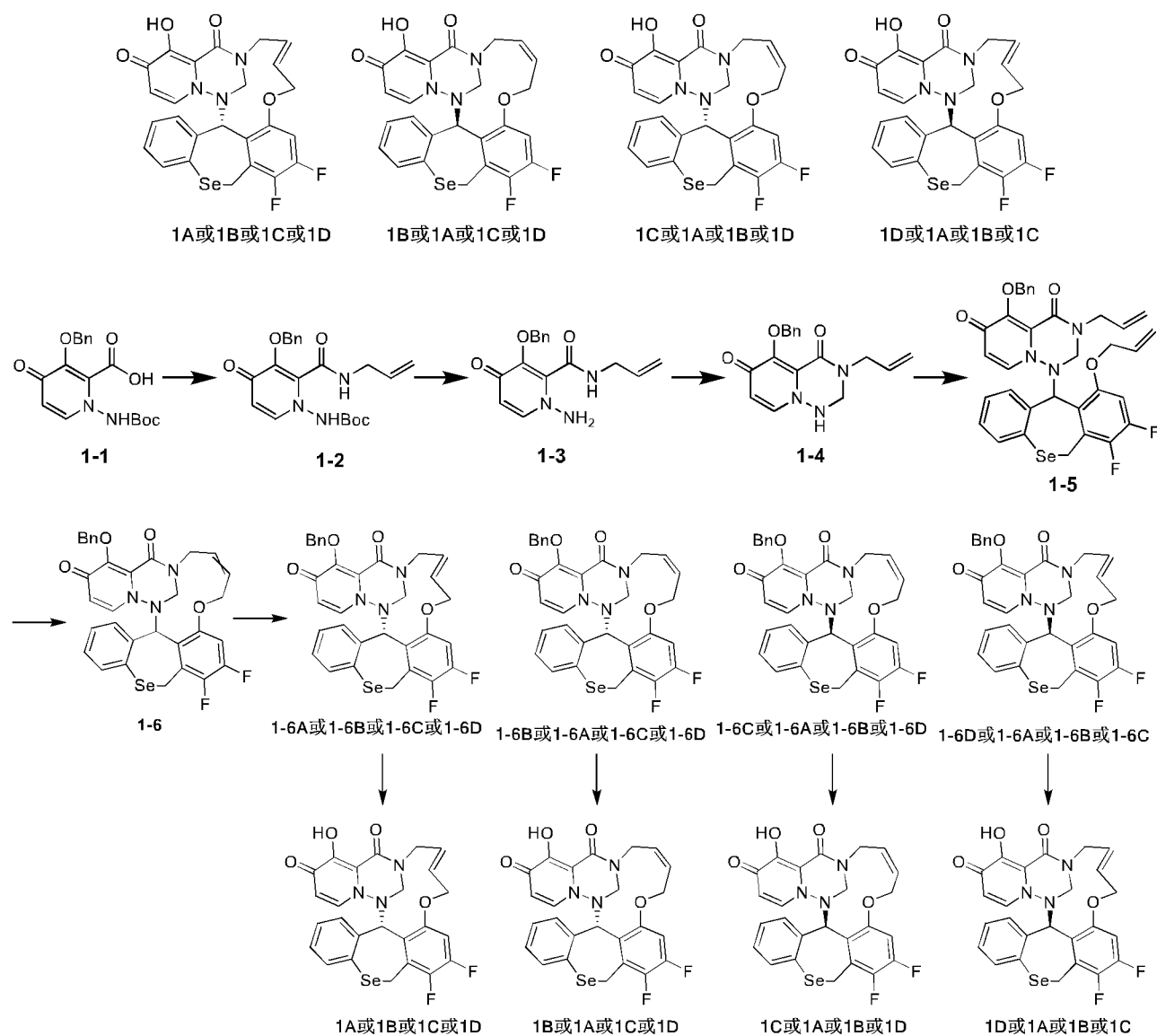
在冰浴下, 将 **BB-1-10** (0.05 g, 136.90 μ mol)溶于二氯甲烷 (1 mL)和甲醇 (0.5 mL) 的混合溶剂中, 加入硼氢化钠(15.54 mg, 410.70 μ mol), 反应液在 25°C 搅拌 12 小时, 补加硼氢化钠 (15.54 mg, 410.70 μ mol), 反应液在 25°C 继续搅拌 2 小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 然后用二氯甲烷(20 mL \times 2)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经过柱硅

胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1 至 10:1) 纯化得到 **BB-1-11**。¹HNMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ ppm 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.10-7.23 (m, 3 H), 6.60-6.63 (m, 1 H), 6.28-6.30 (m, 1 H), 6.05-6.10 (m, 1 H), 5.38-5.46 (m, 2 H), 4.74-4.77 (m, 1 H), 4.15-4.51 (m, 3 H)。

步骤 11: 化合物 **BB-1** 的合成

在冰浴下, 将 **BB-1-11** (0.05 g, 136.15 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入二氯亚砷 (32.40 mg, 272.30 μ mol), 反应液升温至 25°C 继续搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到粗品 **BB-1**, 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, 将 **1-1** (3 g, 8.32 mmol) 加入二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (3.80 g, 9.99 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.15 g, 16.65 mmol, 2.90 mL), 反应液在 25°C 反应 0.5 小时, 将丙烯胺 (0.85 g, 14.89 mmol) 加入反应液中, 继续在 25°C 反应 12 小时。将加水 (30 mL) 加入反应

液, 然后溶液用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=50:1 至 20:1) 纯化, 得到化合物 **1-2**。

MS(ESI) m/z: 399.9(M+H)⁺。

步骤 2: 化合物 **1-3** 的合成

将化合物 **1-2** (0.9 g, 2.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (6.16 g, 54.03 mmol, 4 mL), 反应液在 25°C 搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品 **1-3** 的三氟乙酸盐, 直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 **1-4** 的合成

将化合物 **1-3** 的三氟乙酸盐 (0.9 g, 粗品) 溶于乙醇 (5 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 2.61 mL) 和甲醛水溶液 (353.39 mg, 4.35 mmol, 324.21 μL, 37% 纯度), 反应液在 25°C 搅拌 20 分钟。反应液用二氯甲烷 (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。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=50:1 至 20:1) 纯化得化合物 **1-4**。MS(ESI) m/z: 312.0(M+H)⁺。

步骤 4: 化合物 **1-5** 的合成

在冰浴下, 将化合物 **1-4** (0.16 g, 513.92 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入钠氢 (61.66 mg, 1.54 mmol, 60% 纯度), 将反应液在 0°C 搅拌 0.5 小时, 将 **BB-1** (0.23 g, 596.33 μmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液加入反应液中, 反应液在 25°C 继续搅拌 1 小时。反应液倒入冰水 (10 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (30 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, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100:1 至 50:1) 纯化得到化合物 **1-5**。MS(ESI) m/z: 662.1(M+H)⁺。

步骤 5: 化合物 **1-6** 的合成

将化合物 **1-5** (60 mg, 90.83 μmol) 溶于二氯乙烷 (8 mL) 中, 加入 [1,3-双 (2,4,6-三甲基苯基) 咪唑啉-2-基]-二氯-[(2-异丙氧基苯基) 亚甲基] 钨 (11.38 mg, 18.17 μmol), 反应液在 80°C 搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩。所得粗品经制备薄层层析板 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化 2 次, 得到化合物 **1-6**。MS(ESI) m/z: 634.1(M+H)⁺。

步骤 6: 化合物 **1-6A**、**1-6B**、**1-6C** 和 **1-6D** 的合成

化合物 **1-6** 经超临界流体色谱检测 (柱子型号: Chiralcel OJ-3 (100 mm*4.6 mm, 3 μm); 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺/乙醇]; 梯度: 5% ~ 40% (B%), 4min; 40% (B%), 2.5 min, 5% (B%) 1.5 min) 为 4 个峰的混合物, 混合物经超临界流体色谱 (柱子型号: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 μm); 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1% 氨水/乙醇]; 梯度: B%: 35%-35%) 分离得到 4 个异构体: **1-6A** (保留时间 3.300 min, 手性纯度=90.2%)、**1-6B** (保留时间 3.459 min, 手性纯度=75.0%)、**1-6C** (保留时间 3.781 min, 手性纯度=97.0%) 和 **1-6D** (保留时间 4.146 min, 手性纯度=99.0%)。

步骤 7: 化合物 **1A** 的合成

将化合物 **1-6A** (20 mg, 31.62 μmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺(0.5 mL) 中, 加入氯化锂 (13.40 mg, 316.20 μmol), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。反应液经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm ; 流动相: [A:水(0.075%三氟乙酸)-B:乙腈]; 梯度: B%: 38%-68%)得化合物 **1A**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.72 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.29-6.42 (m, 1H), 5.93-6.03 (m, 2H), 5.60 (dd, J=2.76, 12.55 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.22 (d, J=14.05 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=5.14, 14.43 Hz, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.54 (d, J=13.80 Hz, 1H), 4.39 (br t, J=10.04 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=7.65, 14.18 Hz, 1H)。MS(ESI)m/z: 544.0(M+H)⁺。

步骤 8: 化合物 **1B** 的合成

将化合物 **1-6B** (8 mg, 12.65 μmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (0.5mL) 中, 加入氯化锂 (5.36 mg, 126.48 μmol), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。反应液经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm ; 流动相: [A:水(0.075%三氟乙酸)-B:乙腈]; 梯度: B%: 38%-68%)得化合物 **1B**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.61 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 6.83-6.93 (m, 1H), 6.69 (d, J=6.78 Hz, 1H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.26-6.39 (m, 2H), 6.00-6.08 (m, 1H), 5.64 (dd, J=2.89, 12.92 Hz, 1H), 5.09 (d, J=13.55 Hz, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 2H), 4.41 (dd, J=7.53, 13.80 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.80 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=8.53, 13.55 Hz, 1H)。MS(ESI)m/z: 544.0(M+H)⁺。

步骤 9: 化合物 **1C** 的合成

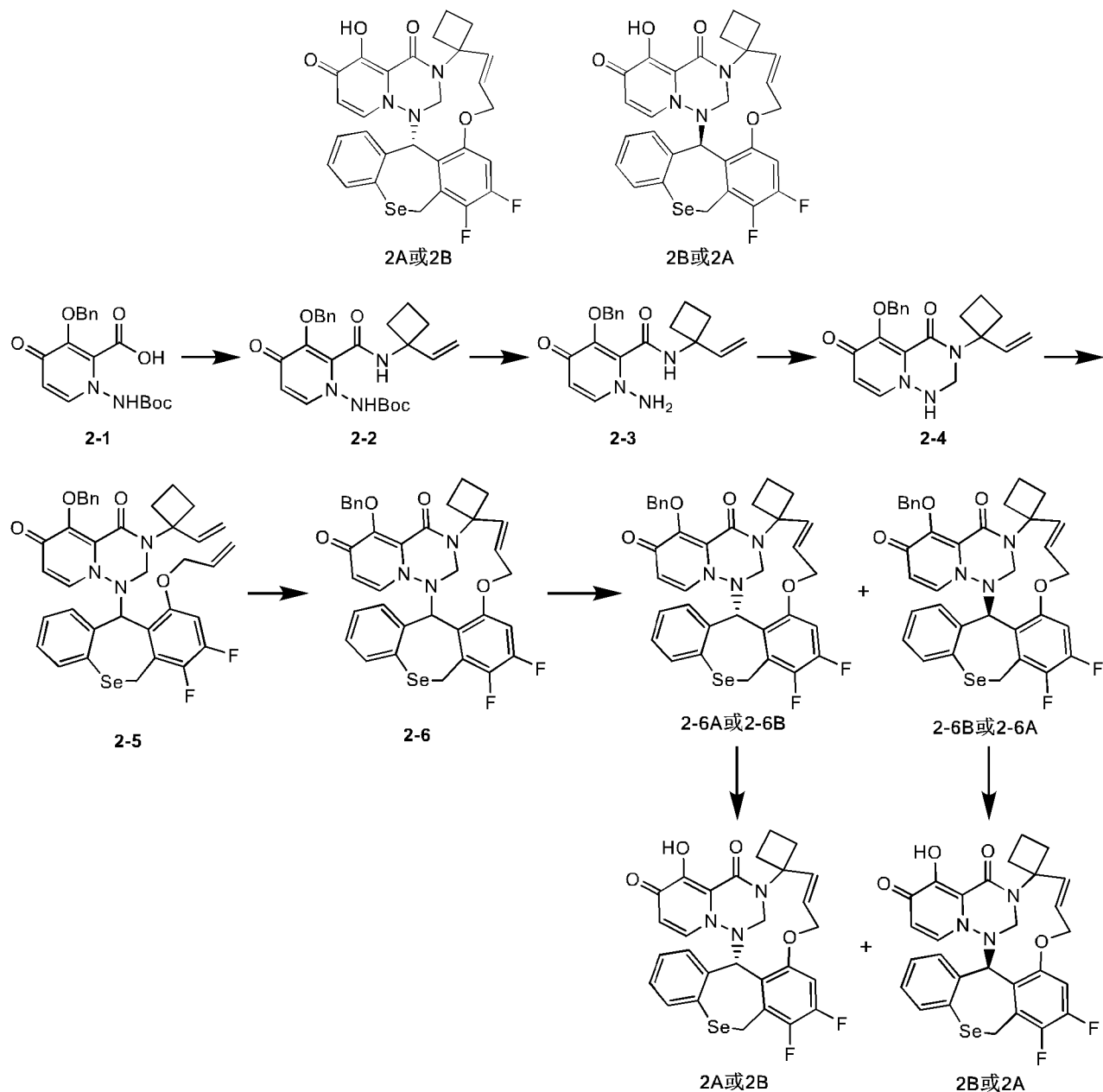
将化合物 **1-6C** (8 mg, 12.65 μmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (0.5 mL) 中, 然后加入氯化锂 (5.36 mg, 126.48 μmol), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。反应液经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm ; 流动相: [A:水(0.075%三氟乙酸)-B:乙腈]; 梯度: B%: 38%-68%)得化合物 **1C**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.63 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.87 (t, J=6.90 Hz, 1H), 6.70 (d, J=6.78 Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.27-6.40 (m, 2H), 6.07 (d, J=7.53 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=2.89, 12.92 Hz, 1H), 5.09 (d, J=13.55 Hz, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.51-4.63 (m, 2H), 4.42 (dd, J=7.53, 13.80 Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.80 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=8.78, 13.80 Hz, 1H)。MS(ESI)m/z: 544.0 (M+H)⁺。

步骤 10: 化合物 **1D** 的合成

将化合物 **1-6D** (20 mg, 31.62 μmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺(0.5 mL) 中, 加入氯化锂 (13.40 mg, 316.20 μmol), 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。反应液经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [A:水(0.075%三氟乙酸)-B:乙腈]; 梯度: B%: 38%-68%)得化合物 **1D**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.73 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.35 (td, J=7.72, 15.18 Hz, 1H), 5.93-6.04 (m, 2H), 5.60 (dd, J=2.51, 12.80 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.22 (d, J=14.05

Hz, 1H), 5.01 (dd, J=4.77, 14.81 Hz, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.54 (d, J=13.80 Hz, 1H), 4.39 (br t, J=10.16 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=7.65, 14.43 Hz, 1H)。MS(ESI)m/z: 544.0 (M+H)⁺。

实施例 2



步骤 1: 化合物 2-2 的合成

在冰浴下, 将化合物 2-1 (10 g, 27.75 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL), 将苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(12.66 g, 33.30 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (17.93 g, 138.75 mmol, 24.17 mL) 加到反应液中, 反应液在 25°C 反应 0.5 小时, 后将 1-乙烯基环丁胺盐酸盐 (4.45 g, 33.30 mmol) 加入反应液中, 反应液在 25°C 继续反应 12 小时。将反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。有机相合并用饱和食盐水 (400 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯

甲烷：甲醇=50:1 至 20:1) 纯化得化合物 **2-2**。MS(ESI) m/z: 440.1(M+H)⁺。

步骤 2: 化合物 **2-3** 的合成

将化合物 **2-2** (4 g, 9.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入三氟乙酸 (11.20 g, 98.20 mmol, 7.27 mL), 反应液在 25°C 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品 **2-3** 的三氟乙酸盐, 直接用于下一步反应。MS(ESI) m/z: 340.1(M+H)⁺。

步骤 3: 化合物 **2-4** 的合成

将化合物 **2-3** 的三氟乙酸盐(4 g, 粗品) 溶于乙醇(40 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (3 M, 3.53 mL)和甲醛水溶液 (859.22 mg, 10.59 mmol, 788.27 μ L, 37%纯度), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。反应液用二氯甲烷 (50 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=50:1 至 20:1) 纯化得化合物 **2-4**。MS(ESI) m/z: 352.1(M+H)⁺。

步骤 4: 化合物 **2-5** 的合成

在冰浴下, 将化合物 **2-4** (0.8 g, 2.28 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入碳酸钾 (943.92 mg, 6.83 mmol) 和 **BB-1** (1.05 g, 2.73 mmol), 反应液在 25°C 继续搅拌 12 小时。反应液加入水 (50 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL \times 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, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100:1 至 50:1) 纯化得到化合物 **2-5**。MS(ESI) m/z: 702.1(M+H)⁺。

步骤 5: 化合物 **2-6** 的合成

将化合物 **2-5** (0.47 g, 670.82 μ mol) 溶于二氯乙烷 (240 mL) 中, 加入 [1,3-双 (2,4,6-三甲基苯基) 咪唑啉-2-基]-二氯-[(2-异丙氧基苯基) 亚甲基] 钨 (84.07 mg, 134.16 μ mol), 反应液在 80°C 搅拌 12 小时。反应液加硅胶 (500 mg), 搅拌 1 小时, 过滤, 将滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100:1 至 50:1) 纯化得到化合物 **2-6**。MS(ESI) m/z: 674.1(M+H)⁺。

步骤 6: 化合物 **2-6A** 和 **2-6B** 的合成

化合物 **2-6** 经超临界流体色谱检测(柱子型号: Chiralcel OJ-3 (100mm \times 4.6mm, 3 μ m); 流动相: [A: 二氧化碳, B: 0.05%二乙胺/乙醇]; 梯度: 5%~40% (B%), 4min; 40%(B%), 2.5 min, 5%(B%) 1.5 min) 为 2 个峰的混合物, 混合物经超临界流体色谱(柱子型号: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm \times 30 mm, 5 μ m), 流动相:[A: 二氧化碳, B: 0.1%氨水/乙醇]; 梯度: B%: 25%-25%) 分离得到 2 个异构体: 化合物 **2-6A**(保留时间 3.295 min, 手性纯度 = 100%) 和化合物 **2-6B**(保留时间 3.931 min, 手性纯度 = 99.3%)。

步骤 7: 化合物 **2A** 的合成

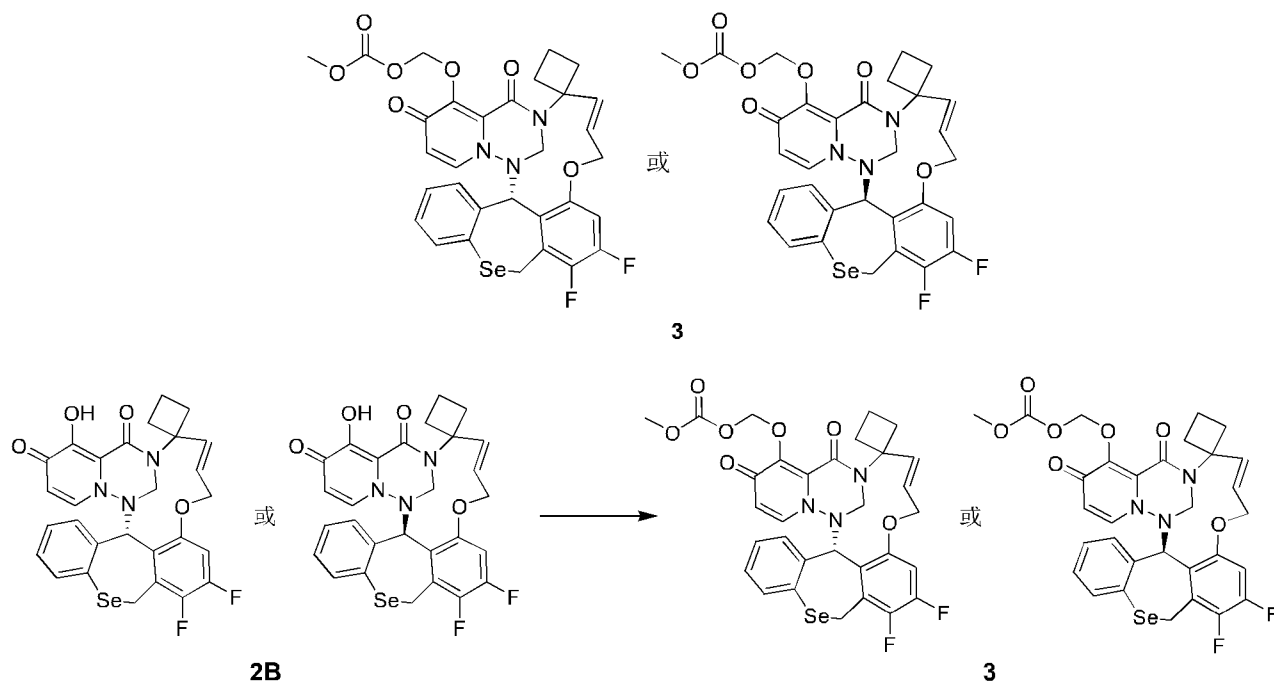
将化合物 **2-6A** (90 mg, 133.81 μ mol) 加入到二氯甲烷(2 mL) 中, 加入氯化镁 (63.70 mg, 669.07 μ mol), 反应液在 25 °C 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Welch Xtimate C18 100 \times 40mm \times 3 μ m; 流动相: [A: 水(0.075%三氟乙酸)-B: 乙腈]; 梯度: B%: 58%-88%) 得化

合物 **2A**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.78 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.06 (t, J=6.90 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.48 (br d, J=15.81 Hz, 1H), 6.23-6.33 (m, 1H), 5.93 (d, J=7.53 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.38, 12.92 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.17 (d, J=13.80 Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.62 (br dd, J=7.03, 11.04 Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.80 Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.55 Hz, 1H), 2.93-3.08 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H)。MS(ESI)m/z: 584.0(M+H)⁺。

步骤 8: 化合物 **2B** 的合成

将化合物 **2-6B** (90 mg, 133.81 μmol) 加入到二氯甲烷(1 mL) 中, 加入氯化锂 (127.41 mg, 1.34 mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经制备型高效液相分离纯化(柱子型号: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm; 流动相: [A:水(0.075%三氟乙酸)-B:乙腈]; 梯度: B%: 45%-75%)得化合物 **2B**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ 7.80 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.06 (br t, J=7.53 Hz, 1H), 6.76-6.95 (m, 2H), 6.48 (br d, J=15.81 Hz, 1H), 6.23-6.37 (m, 1H), 5.97 (d, J=7.53 Hz, 1H), 5.66 (br d, J=14.56 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.18 (br d, J=13.80 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=8.28 Hz, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.11 (br d, J=12.55 Hz, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H)。MS(ESI)m/z: 584.0(M+H)⁺。

实施例 3



步骤 1: 化合物 **3** 的合成

将化合物 **2B** (180.00 mg, 309.04 μmol) 加入到丙酮 (4 mL) 中, 然后加入氯甲基碳酸甲酯 (150.83 mg, 618.07 μmol) 和碳酸铯 (503.45 mg, 1.55 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩至干, 所

得粗品经硅胶柱（二氯甲烷:甲醇=100:1 至 50:1）纯化得化合物 **3**。¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲基亚砜) δ 7.84 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 1H), 6.85-6.98 (m, 2H), 6.50 (br d, J=15.81 Hz, 1H), 6.23-6.39 (m, 1H), 5.99 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 5.63-5.81 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 5.10 (br d, J=13.80 Hz, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 4.54-4.66 (m, 1H), 4.10 (br dd, J=9.66, 12.92 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (q, J=10.54 Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.68-1.92 (m, 2H); MS(ESI) m/z: 672.2 [M+H]⁺。

生物测试数据

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2000 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(4倍倍比稀释，8个测试浓度点)。流感病毒A/PR/8/34 (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：

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

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 化合物对于流感病毒A/PR/8/34(H1N1)的抑制活性

化合物	EC ₅₀ (nM)
1C	7.5
1D	2.9
2B	1.9

结论：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。

实验例 2：小鼠药代动力学研究试验

实验目的：考察本发明化合物单次静脉注射和灌胃给药后雄性 BALB/c 小鼠体内血浆药代动力学。

实验动物：雄性 BALB/c 小鼠，7-9 周龄，体重 17-23 克；

实验过程：注射给药 (i.v.)：剂量为 1 mpk，浓度为 0.50 mg/mL，溶媒为 40% DMAC+40% PG+20% (20% HP- β -CD 的水溶液)；口服给药 (po)：剂量为 10 mpk，浓度为 1 mg/mL，溶媒为 3% DMSO+10% solutol HS+87%水。

样品采集：从隐静脉穿刺采集血液后，血浆基质当中添加敌敌畏做稳定剂 (血浆：敌敌畏溶液=40:1，敌敌畏溶液为 40 mM 敌敌畏的乙腈：水=1:1 溶液)，在半小时内，于 4 °C、3000 g 离心 10 分钟吸取上清血浆，迅速至于干冰中，于 -80 °C 冰箱保存，用于 LC-MS/MS 分析。

数据分析：采用 Phoenix WinNonlin 6.3 药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形方法计算药动学参数 Cl, $T_{1/2}$, C_{max} , AUC_{0-last} ，结果见表 2。

表 2 本发明化合物的 PK 结果

化合物	Cl (mL/Kg/min)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (nM)	AUC_{0-last} (nM·h)
化合物 2B (i.v.)	20	3.6	/	1386
化合物 3 (po)	/	4.2	681	4379

注：Cl：表观清除率； $T_{1/2}$ ：清除一半化合物所需时长； C_{max} ：达峰浓度； AUC_{0-last} ：0-末次取样时间内的浓度积分面积。

实验结论：小鼠药代动力学研究结果显示，本发明化合物的清除率低，其前药的口服血浆暴露量高，具有良好的药代动力学性质。

实验例 3：大鼠药代动力学研究试验

实验目的：考察本发明化合物单次静脉注射和灌胃给药后雄性 SD 大鼠体内血浆药代动力学。

实验动物：雄性 SD 大鼠，6-8 周龄，体重 200-300 克；

实验过程：注射给药 (i.v.)，剂量为 1 mpk，浓度为 0.50 mg/mL，溶媒为 40%DMAC+40%PG+20%(20%HP- β -CD+H₂O)；口服给药 (po)，剂量为 10 mpk，浓度为 1 mg/mL，溶媒为 3%DMSO+10%solutol HS+87% H₂O)。

样品采集：实验动物每个时间点从隐静脉穿刺采集血液样本 0.03 mL，记录实际采血时间。所有血样均加入规格为 1.5 mL 的商品化 EDTA-K2 抗凝管中。血样采集后，血浆基质当中添加 DDV 做稳定剂 (血浆：敌敌畏溶液 (40 mM，乙腈：水=1:1) 为 40:1)，在半小时内，于 4 °C、3000 g 离心 10 分钟吸取上清血浆，迅速至于干冰中，于 -80 °C 冰箱保存，用于 LC-MS/MS 分析。

数据分析：采用 Phoenix WinNonlin 6.3 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形方法计算药动力学参数 Cl , $T_{1/2}$, C_{max} , AUC_{0-last} ，结果见表 3。

表 3 本发明化合物的 PK 结果

化合物	Cl (mL/Kg/min)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (nM)	AUC_{0-last} (nMh)
化合物 2B (i.v.)	12.9	5.7	/	1948
化合物 3 (po)	/	4.3	490	4089

注： Cl ：表观清除率； $T_{1/2}$ ：清除一半化合物所需时长； C_{max} ：达峰浓度； AUC_{0-last} ：0-末次取样时间内的浓度积分面积。

实验结论：大鼠药代动力学研究结果显示，本发明化合物清除率低，其前药口服血浆暴露量高，具有良好的药代动力学性质。

实验例4：体内药效研究

实验目的：评价本发明化合物在甲型流感病毒H1N1小鼠感染模型中的药效

实验方案：小鼠经滴鼻感染甲型流感病毒A/PR/8/34 (H1N1)，感染后48小时开始用化合物处理，口服给药，连续7天，每天两次。通过观察小鼠体重变化及存活率，来评价化合物在该模型中的抗甲型流感病毒H1N1作用。

实验选用SPF级别的BALB/c小鼠，6-7周，雌性。小鼠到达BSL-2动物房后适应至少3天后开始实验。将感染当天设为实验第0天。小鼠经戊巴比妥钠腹腔注射麻醉（75 mg/kg, 10 mL/kg），待动物进入深麻状态后，经滴鼻感染A/PR/8/34 (H1N1) 病毒，感染体积为50 μ L。从第2天至第8天，每天口服给予5 mg/kg (给药体积10 mL/kg) 待测化合物，每天两次。首次给药时间为感染后48小时。每天观察小鼠状态，并记录小鼠体重及存活率。在第14天时，将所有存活动物进行安乐死。

实验结果：

检测动物存活率及体重下降率，计算公式：第N天的体重下降率=（第N天的体重-第0天的体重）/第0天的体重*100%。结果如表4所示，化合物3在第4天可以实现保护动物体重最大下降率为-9.22%，然后开始恢复，至实验结束小鼠存活率为100%。溶媒组第8天动物体重最大下降率超过-35%，第9天动物全部死亡。

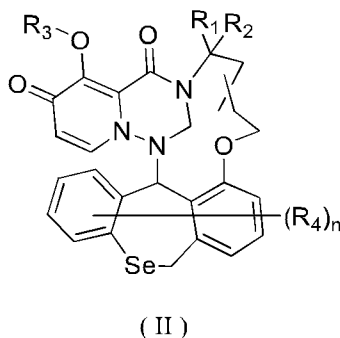
表4 动物存活率及体重下降率结果

化合物	最大体重下降率（第N天）	存活率（百分比）
溶媒组	超过-35%（第8天）	0%
化合物3	-9.22%（第4天）	100%

结论：本发明化合物在动物体内药效模型中表现出优异的体重保护，并且恢复时间早。

权 利 要 求 书

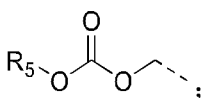
1. 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



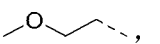
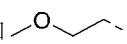
其中,

R_1 和 R_2 分别独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

或者, R_1 和 R_2 与它们相连的碳原子连接形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基;

R_3 选自 H 和 ;

各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ;

R_5 选自 C_{1-3} 烷基和 , 所述 C_{1-3} 烷基和  分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 OH;

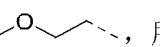
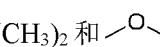
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 OH;

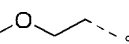
n 选自 0、1、2、3 和 4;

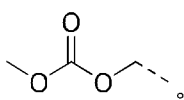
所述“3-5 元杂环烷基”包含 1 或 2 个分别独立地选自 O、S、N 和 NH 的杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 和 R_2 分别独立地选自 H。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 和 R_2 与它们相连的碳原子连接形成环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

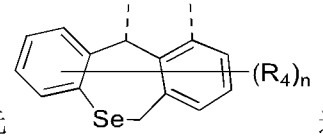
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 和 , 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

5. 根据权利要求 4 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 和 。

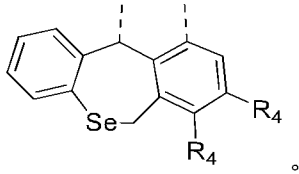
6. 根据权利要求 1 或 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H 和 。

7. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_4 分别独立地选自 F。

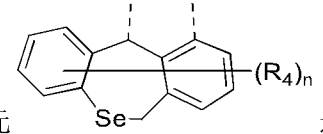
8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



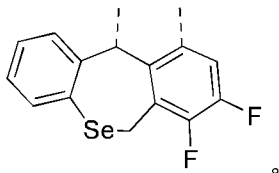
选自



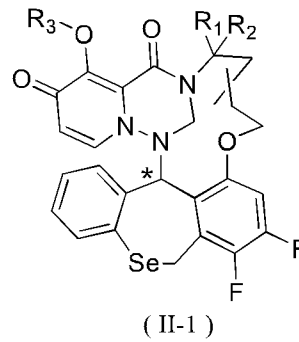
9. 根据权利要求 7 或 8 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



选自



10. 根据权利要求 1~9 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,



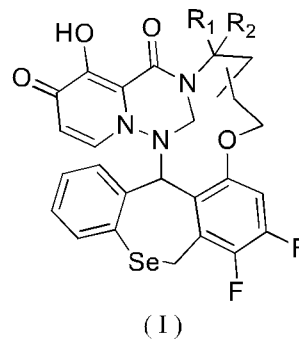
(II-1)

其中,

R_1 、 R_2 和 R_3 如权利要求 1~9 任意一项所定义;

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。

11. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,



(I)

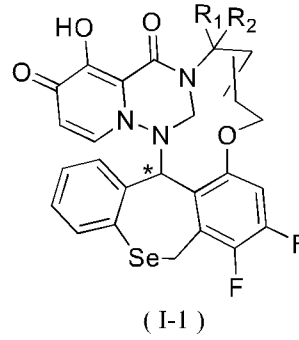
其中,

R₁ 和 R₂ 分别独立地选自 H;

或者, R₁ 和 R₂ 与它们相连的碳原子连接形成 C₃₋₅ 环烷基或 3-5 元杂环烷基;

所述“3-5 元杂环烷基”包含 1 或 2 个分别独立地选自 O 和 NH 的杂原子。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,

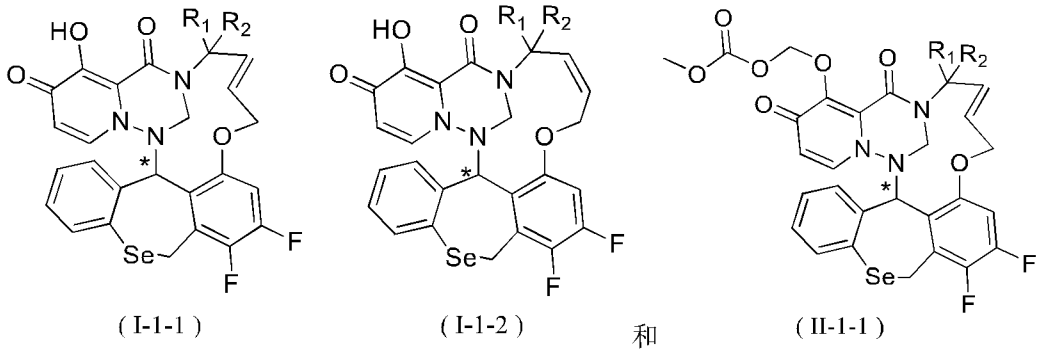


其中,

R₁ 和 R₂ 如权利要求 10 或 11 所定义;

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。

13. 根据权利要求 10 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,

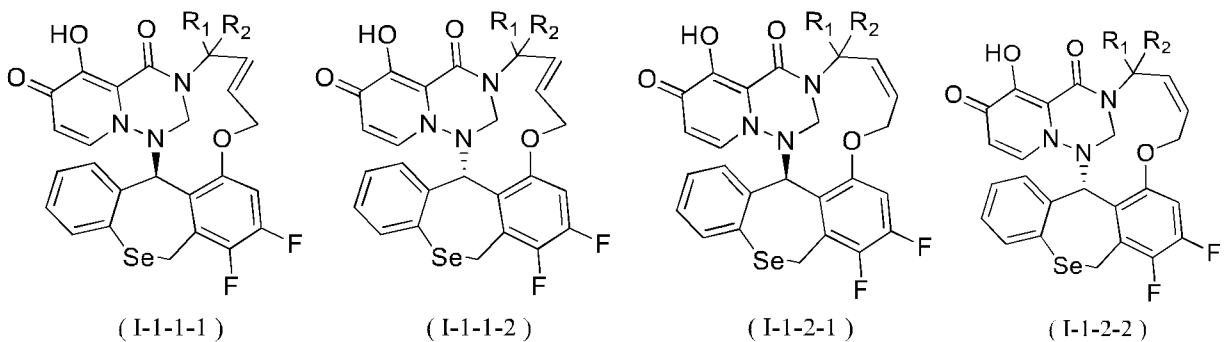


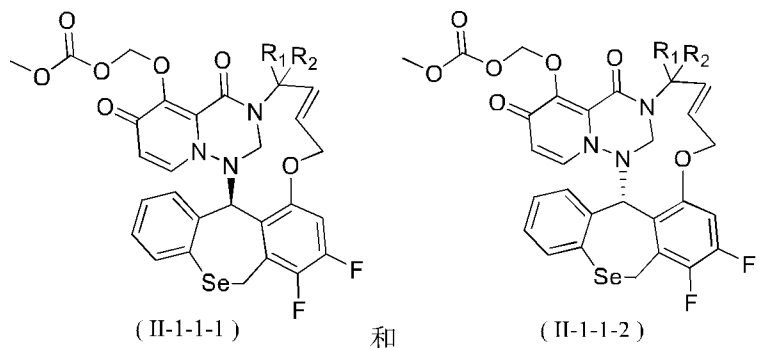
其中,

R₁ 和 R₂ 如权利要求 10 所定义;

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。

14. 根据权利要求 13 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,

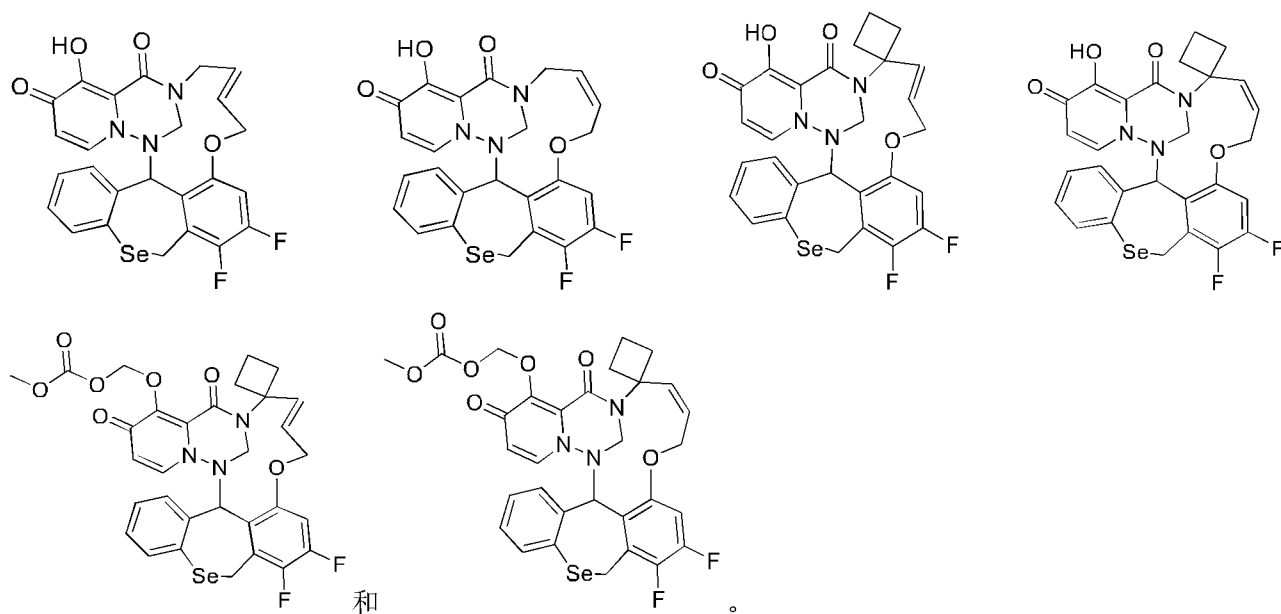




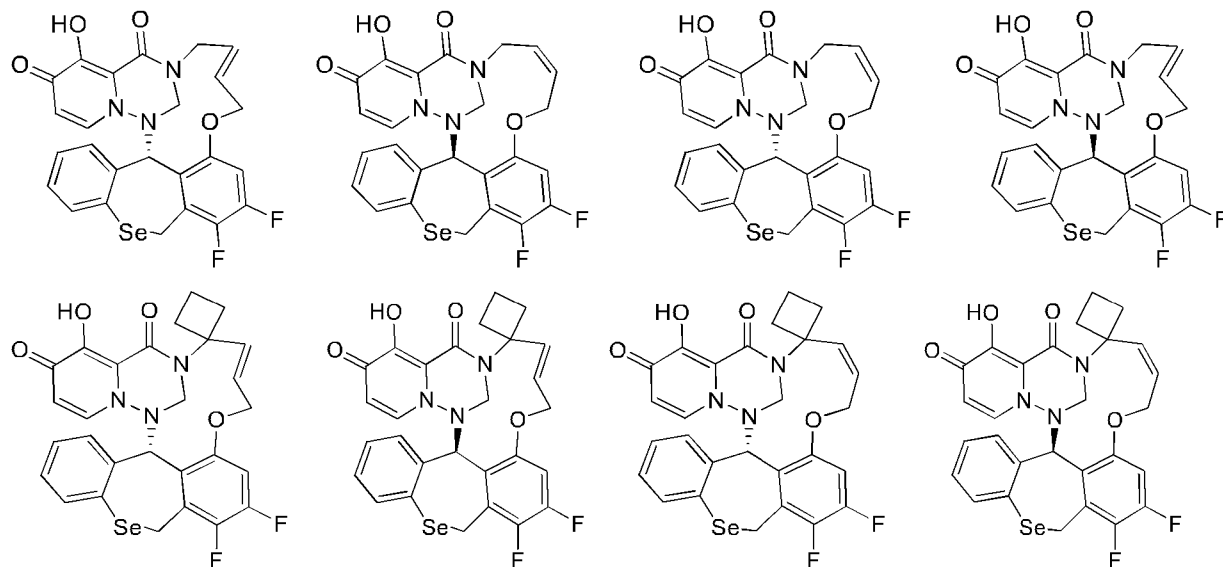
其中,

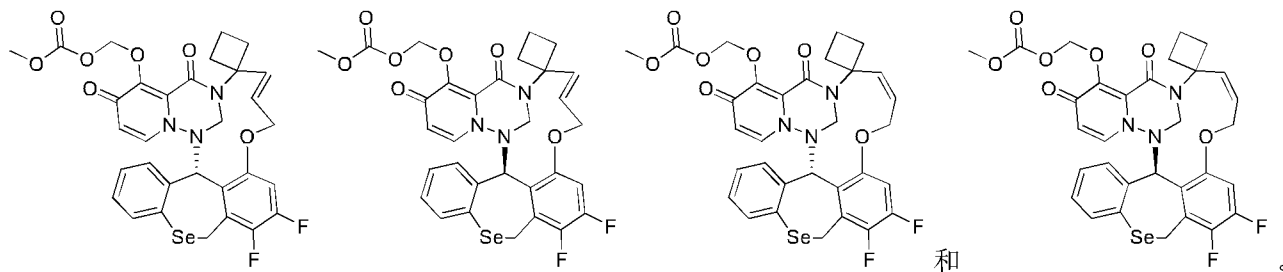
R₁ 和 R₂ 如权利要求 13 所定义。

15. 下式化合物或其药学上可接受的盐,



16. 根据权利要求 15 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/130114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 517/00(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/53(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, EPODOC, WPI, USTXT, CNTXT, CNKI, STN, 流感, 病毒, 感冒, 硒, 明德新药, 豪森, 翰森, influenza, virus, Se, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020075080 A1 (JANSSEN BIOPHARMA INC.) 16 April 2020 (2020-04-16) claims 1-9, description page 3, table 1A	1-16
A	WO 2020004443 A1 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY; SHIONOGI & CO., LTD. et al.) 02 January 2020 (2020-01-02) entire description	1-16
A	CN 102803260 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 28 November 2012 (2012-11-28) entire description	1-16
A	CN 103228653 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 31 July 2013 (2013-07-31) entire description	1-16
A	CN 109863151 A (NOVARTIS AG) 07 June 2019 (2019-06-07) entire description	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 14 January 2022		Date of mailing of the international search report 10 February 2022
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/CN2021/130114

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020075080	A1	16 April 2020	CA	3115792	A1	16 April 2020
				KR	20210074329	A	21 June 2021
				EP	3864020	A1	18 August 2021
				CN	113195502	A	30 July 2021
				AU	2019359539	A1	29 April 2021
				TW	202035424	A	01 October 2020
WO	2020004443	A1	02 January 2020	EP	3815689	A1	05 May 2021
				US	2021292321	A1	23 September 2021
				JP	WO2020004443	A1	05 August 2021
CN	102803260	A	28 November 2012	RS	57244	B1	31 July 2018
				CN	102803260	B	10 February 2016
				SI	2444400	T1	29 June 2018
				US	2016368921	A1	22 December 2016
				US	9815835	B2	14 November 2017
				EP	2444400	A1	25 April 2012
				EP	2444400	A4	24 December 2014
				EP	2444400	B1	28 March 2018
				LT	2444400	T	11 June 2018
				US	2012184734	A1	19 July 2012
				US	8927710	B2	06 January 2015
				HR	P20180885	T1	13 July 2018
				HU	E038837	T2	28 November 2018
				ES	2671550	T3	07 June 2018
				US	2015065485	A1	05 March 2015
				US	9469638	B2	18 October 2016
				JP	2015145409	A	13 August 2015
				JP	6004552	B2	12 October 2016
				PT	2444400	T	06 June 2018
				WO	2010147068	A1	23 December 2010
				JP	WO2010147068	A1	06 December 2012
				JP	5737691	B2	17 June 2015
				TR	201808501	T4	23 July 2018
PL	2444400	T3	31 August 2018				
DK	2444400	T3	18 June 2018				
TW	201103934	A	01 February 2011				
TW	1520959	B	11 February 2016				
CN	103228653	A	31 July 2013	US	2017349587	A1	07 December 2017
				US	10202379	B2	12 February 2019
				CN	103228653	B	16 March 2016
				PT	2620436	T	28 September 2018
				LT	PA2021505	I1	12 April 2021
				LT	2620436	T	10 August 2018
				TW	201217373	A	01 May 2012
				TW	1518085	B	21 January 2016
				JP	WO2012039414	A1	03 February 2014
				JP	5553393	B2	16 July 2014
				US	2020339565	A1	29 October 2020
				RU	2013114189	A	27 October 2014
				RU	2608519	C2	19 January 2017
				CA	2812363	A1	29 March 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/130114

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2812363 C	02 April 2019
		HU E039859 T2	28 February 2019
		JP 2014167021 A	11 September 2014
		JP 5777077 B2	09 September 2015
		HR P20181250 T1	05 October 2018
		ES 2683153 T3	25 September 2018
		NO 2021011 I1	08 March 2021
		US 2013197219 A1	01 August 2013
		US 8987441 B2	24 March 2015
		US 2015111854 A1	23 April 2015
		US 9758515 B2	12 September 2017
		EP 2620436 A1	31 July 2013
		EP 2620436 A4	04 March 2015
		EP 2620436 B1	09 May 2018
		AU 2011307087 A1	11 April 2013
		AU 2011307087 B2	10 November 2016
		SI 2620436 T1	31 August 2018
		TR 201810736 T4	27 August 2018
		MX 320340 B	16 March 2011
		MX 319989 B	08 May 2014
		MX 326882 B	09 January 2015
		US 2019248785 A1	15 August 2019
		KR 20140032934 A	17 March 2014
		KR 101773226 B1	12 September 2017
		RS 57490 B1	31 October 2018
		PL 2620436 T3	31 October 2018
		DK 2620436 T3	30 July 2018
		MX 2013003139 A	18 June 2013
		BR 112013006722 A2	14 June 2016
		BR 112013006722 B1	03 November 2020
		WO 2012039414 A1	29 March 2012
		HU S2100010 I1	28 April 2021
CN	109863151 A	07 June 2019	
		WO 2018042303 A1	08 March 2018
		MX 2019002438 A	08 July 2019
		JP 2019532033 A	07 November 2019
		EP 3848372 A1	14 July 2021
		US 2020123167 A1	23 April 2020
		US 11098051 B2	24 August 2021
		PL 3504214 T3	19 July 2021
		UY 37378 A	23 March 2018
		SI 3504214 T1	30 April 2021
		PT 3504214 T	04 March 2021
		TW 201811800 A	01 April 2018
		ES 2859510 T3	04 October 2021
		CA 3035302 A1	08 March 2018
		AR 109438 A1	28 November 2018
		EP 3504214 A1	03 July 2019
		EP 3504214 B1	02 December 2020
		JO P20170169 A1	30 January 2019
		US 2018057501 A1	01 March 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/130114

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
<p>US 10160764 B2 25 December 2018</p> <hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/130114

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 517/00(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/53(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, EPDOC, WPI, USTXT, CNTXT, CNKI, STN, 流感, 病毒, 感冒, 硒, 明德新药, 豪森, 翰森, influenza, virus, Se, 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>WO 2020075080 A1 (JANSSEN BIOPHARMA INC.) 2020年4月16日 (2020 - 04 - 16) 权利要求1-9, 说明书第3页, 表1A</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020004443 A1 (NAT. UNIV. CORP. HOKKAIDO UNIV. 等) 2020年1月2日 (2020 - 01 - 02) 说明书全文</td> <td>1-16</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) 说明书全文</td> <td>1-16</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) 说明书全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109863151 A (诺华股份有限公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 说明书全文</td> <td>1-16</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	WO 2020075080 A1 (JANSSEN BIOPHARMA INC.) 2020年4月16日 (2020 - 04 - 16) 权利要求1-9, 说明书第3页, 表1A	1-16	A	WO 2020004443 A1 (NAT. UNIV. CORP. HOKKAIDO UNIV. 等) 2020年1月2日 (2020 - 01 - 02) 说明书全文	1-16	A	CN 102803260 A (盐野义制药株式会社) 2012年11月28日 (2012 - 11 - 28) 说明书全文	1-16	A	CN 103228653 A (盐野义制药株式会社) 2013年7月31日 (2013 - 07 - 31) 说明书全文	1-16	A	CN 109863151 A (诺华股份有限公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 说明书全文	1-16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	WO 2020075080 A1 (JANSSEN BIOPHARMA INC.) 2020年4月16日 (2020 - 04 - 16) 权利要求1-9, 说明书第3页, 表1A	1-16																		
A	WO 2020004443 A1 (NAT. UNIV. CORP. HOKKAIDO UNIV. 等) 2020年1月2日 (2020 - 01 - 02) 说明书全文	1-16																		
A	CN 102803260 A (盐野义制药株式会社) 2012年11月28日 (2012 - 11 - 28) 说明书全文	1-16																		
A	CN 103228653 A (盐野义制药株式会社) 2013年7月31日 (2013 - 07 - 31) 说明书全文	1-16																		
A	CN 109863151 A (诺华股份有限公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 说明书全文	1-16																		
<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>2022年1月14日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年2月10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>授权官员</p> <p>刘长娥</p> <p>电话号码 86-(010)-53962152</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/130114

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)
WO	2020075080	A1	2020年4月16日	CA	3115792	A1	2020年4月16日
				KR	20210074329	A	2021年6月21日
				EP	3864020	A1	2021年8月18日
				CN	113195502	A	2021年7月30日
				AU	2019359539	A1	2021年4月29日
				TW	202035424	A	2020年10月1日
WO	2020004443	A1	2020年1月2日	EP	3815689	A1	2021年5月5日
				US	2021292321	A1	2021年9月23日
				JP	W02020004443	A1	2021年8月5日
CN	102803260	A	2012年11月28日	RS	57244	B1	2018年7月31日
				CN	102803260	B	2016年2月10日
				SI	2444400	T1	2018年6月29日
				US	2016368921	A1	2016年12月22日
				US	9815835	B2	2017年11月14日
				EP	2444400	A1	2012年4月25日
				EP	2444400	A4	2014年12月24日
				EP	2444400	B1	2018年3月28日
				LT	2444400	T	2018年6月11日
				US	2012184734	A1	2012年7月19日
				US	8927710	B2	2015年1月6日
				HR	P20180885	T1	2018年7月13日
				HU	E038837	T2	2018年11月28日
				ES	2671550	T3	2018年6月7日
				US	2015065485	A1	2015年3月5日
				US	9469638	B2	2016年10月18日
				JP	2015145409	A	2015年8月13日
				JP	6004552	B2	2016年10月12日
				PT	2444400	T	2018年6月6日
				WO	2010147068	A1	2010年12月23日
				JP	W02010147068	A1	2012年12月6日
				JP	5737691	B2	2015年6月17日
				TR	201808501	T4	2018年7月23日
PL	2444400	T3	2018年8月31日				
DK	2444400	T3	2018年6月18日				
TW	201103934	A	2011年2月1日				
TW	1520959	B	2016年2月11日				
CN	103228653	A	2013年7月31日	US	2017349587	A1	2017年12月7日
				US	10202379	B2	2019年2月12日
				CN	103228653	B	2016年3月16日
				PT	2620436	T	2018年9月28日
				LT	PA2021505	I1	2021年4月12日
				LT	2620436	T	2018年8月10日
				TW	201217373	A	2012年5月1日
				TW	I518085	B	2016年1月21日
				JP	W02012039414	A1	2014年2月3日
				JP	5553393	B2	2014年7月16日
				US	2020339565	A1	2020年10月29日
				RU	2013114189	A	2014年10月27日
				RU	2608519	C2	2017年1月19日
				CA	2812363	A1	2012年3月29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/130114

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)
		CA 2812363 C	2019年4月2日
		HU E039859 T2	2019年2月28日
		JP 2014167021 A	2014年9月11日
		JP 5777077 B2	2015年9月9日
		HR P20181250 T1	2018年10月5日
		ES 2683153 T3	2018年9月25日
		NO 2021011 I1	2021年3月8日
		US 2013197219 A1	2013年8月1日
		US 8987441 B2	2015年3月24日
		US 2015111854 A1	2015年4月23日
		US 9758515 B2	2017年9月12日
		EP 2620436 A1	2013年7月31日
		EP 2620436 A4	2015年3月4日
		EP 2620436 B1	2018年5月9日
		AU 2011307087 A1	2013年4月11日
		AU 2011307087 B2	2016年11月10日
		SI 2620436 T1	2018年8月31日
		TR 201810736 T4	2018年8月27日
		MX 320340 B	2011年3月16日
		MX 319989 B	2014年5月8日
		MX 326882 B	2015年1月9日
		US 2019248785 A1	2019年8月15日
		KR 20140032934 A	2014年3月17日
		KR 101773226 B1	2017年9月12日
		RS 57490 B1	2018年10月31日
		PL 2620436 T3	2018年10月31日
		DK 2620436 T3	2018年7月30日
		MX 2013003139 A	2013年6月18日
		BR 112013006722 A2	2016年6月14日
		BR 112013006722 B1	2020年11月3日
		WO 2012039414 A1	2012年3月29日
		HU S2100010 I1	2021年4月28日
CN	109863151 A	2019年6月7日	
		WO 2018042303 A1	2018年3月8日
		MX 2019002438 A	2019年7月8日
		JP 2019532033 A	2019年11月7日
		EP 3848372 A1	2021年7月14日
		US 2020123167 A1	2020年4月23日
		US 11098051 B2	2021年8月24日
		PL 3504214 T3	2021年7月19日
		UY 37378 A	2018年3月23日
		SI 3504214 T1	2021年4月30日
		PT 3504214 T	2021年3月4日
		TW 201811800 A	2018年4月1日
		ES 2859510 T3	2021年10月4日
		CA 3035302 A1	2018年3月8日
		AR 109438 A1	2018年11月28日
		EP 3504214 A1	2019年7月3日
		EP 3504214 B1	2020年12月2日
		JO P20170169 A1	2019年1月30日
		US 2018057501 A1	2018年3月1日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/130114

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)
US 10160764 B2 2018年12月25日			