

(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  
2024年7月18日 (18.07.2024)

(10) 国际公布号  
WO 2024/149270 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 239/553 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/071476

(22) 国际申请日: 2024年1月10日 (10.01.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202310034758.6 2023年1月10日 (10.01.2023) CN

(71) 申请人: 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY) [CN/  
CN]; 中国四川省成都市武侯区一环路南一  
段24号, Sichuan 610065 (CN)。

(72) 发明人: 袁尧 (YUAN, Yao); 中国四川省成都市武  
侯区一环路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。  
刘江 (LIU, Jiang); 中国四川省成都市武侯区一  
环路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。 赵行  
(ZHAO, Xing); 中国四川省成都市武侯区一环  
路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。 宋绍娟

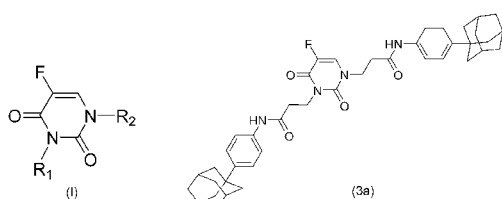
(SONG, Shaojuan); 中国四川省成都市武侯区一  
环路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。 王开超  
(WANG, Kaichao); 中国四川省成都市武侯区一  
环路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。 陈谦明  
(CHEN, Qianming); 中国四川省成都市武侯区一  
环路南一段24号, Sichuan 610065 (CN)。

(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通  
合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY  
AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川  
省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信  
箱, Sichuan 610041 (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,  
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,  
IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,  
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,  
MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,  
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: 5-FLUOROURACIL DERIVATIVE AND ANTI-TUMOR USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途



(57) Abstract: The present invention belongs to the field of chemical drugs, and provides a 5-fluorouracil derivative and an anti-tumor use thereof. The structure of the 5-fluorouracil derivative is represented by formula (I). The compound provided by the present invention can effectively inhibit the proliferation of squamous cell carcinoma. Moreover, the inhibitory effect of compound (3a) is significantly better than that of 5-fluorouracil. The present invention provides a new option for preparing drugs for preventing and/or treating squamous cell carcinoma.

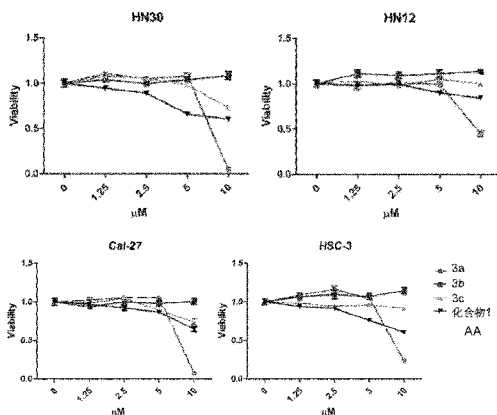


图 1

AA Compound 1

(57) 摘要: 本发明提供了一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途, 属于化药领域。该5-氟尿嘧啶衍生物的结构如式(I)所示。本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖, 并且, 其中化合物(3a)的抑制效果明显优于5-氟尿嘧啶。本发明为制备预防和/或治疗鳞状细胞癌的药物提供了一种新的选择。



WO 2024/149270 A1

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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,  
NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO,  
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 一种 5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途

### 技术领域

本发明属于化药领域，具体涉及一种 5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途。

### 背景技术

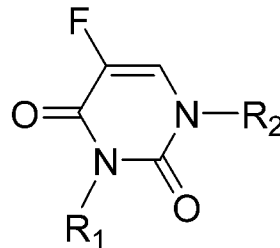
口腔颌面部恶性肿瘤是头颈部常见的恶性肿瘤，其中约90%以上为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)，是全球第八大恶性肿瘤。OSCC通常发现和确诊时间较晚，具有早期转移、术后复发率高、预后不佳等特点，导致OSCC死亡率居高不下。90%的早期OSCC患者采用单一手术治疗可以治愈，但是在确诊患者中，早期病例却不足10%；此外，70%以上的OSCC患者进行根治性手术治疗的术后常伴有容貌畸形和功能障碍等多种并发症。开发出能够有效治疗OSCC的药物具有重要意义。

文献(黑龙江医药科学, 2009年2月, 第32卷, 第1期)报道了5-氟尿嘧啶能诱导口腔鳞状细胞癌细胞的凋亡。但是，5-氟尿嘧啶的抗肿瘤活性还无法满足临床需求，有待进一步提高。

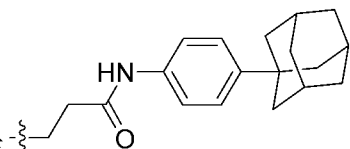
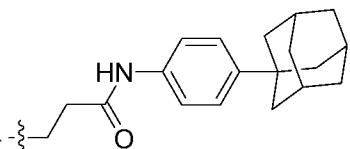
### 发明内容

本发明的目的在于提供一种 5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途。

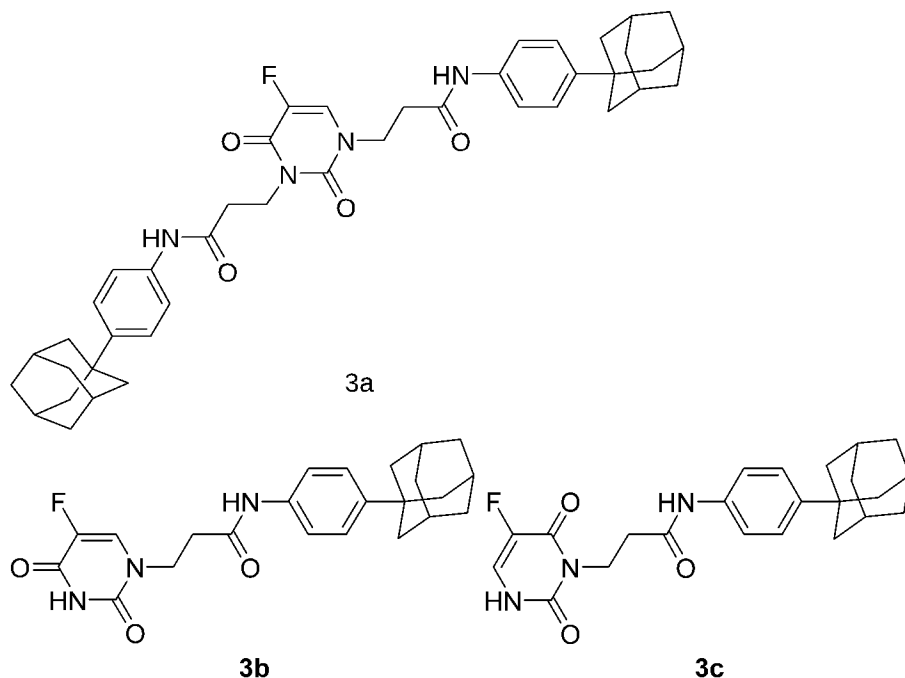
本发明提供了式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体：



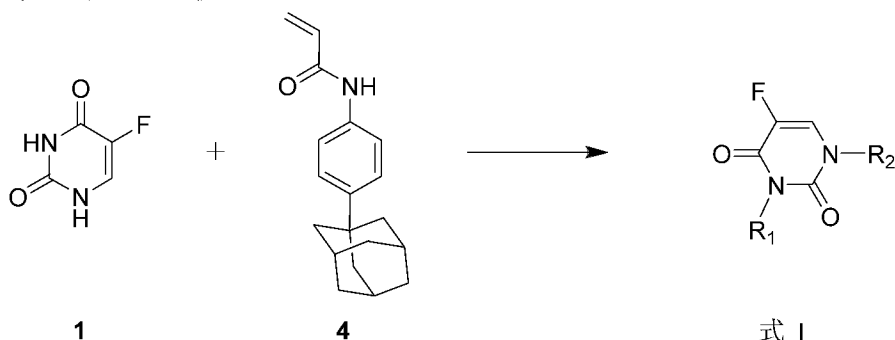
式 I

其中,  $R_1$  为氢或 ,  $R_2$  为氢或 , 且  $R_1$  和  $R_2$  不同时为氢。

进一步地，所述化合物为以下化合物之一：



本发明还提供了一种制备上述化合物的方法，所述方法包括以下步骤：



化合物 4 与化合物 1 反应，分离纯化，得到式 I 所示化合物。

本发明还提供了一种抗肿瘤的藥物组合物，它是以上述化合物为活性成分，加上药學上可接受的辅料制备而成的制剂。

进一步地，所述制剂为口服制剂或注射制剂。

本发明还提供了上述化合物在制备抗肿瘤的藥物中的用途。

进一步地，所述肿瘤为鳞状细胞癌。

进一步地，所述鳞状细胞癌为头颈部鳞状细胞癌。

进一步地，所述头颈部鳞状细胞癌为口腔鳞状细胞癌。

进一步地，所述口腔鳞状细胞癌为舌鳞状细胞癌。

实验结果表明，本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖，并且，其中化合物 3a 的抑制效果明显优于 5-氟尿嘧啶。本发明为制备预防和/或治疗鳞状细胞癌的藥物提供了一种新的选择。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步

的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

### 附图说明

图 1: 各化合物对鳞状细胞癌细胞 HN30, HN12, Cal-27, HSC-3 的增殖抑制能力。

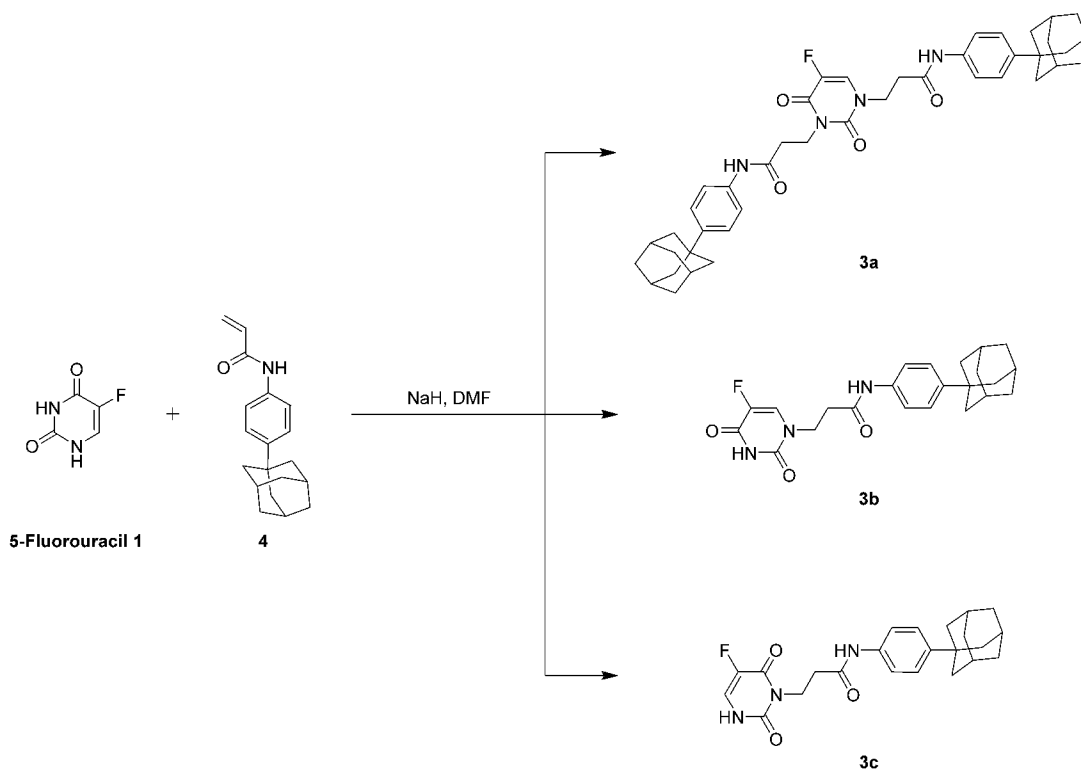
图 2: 化合物 3a 对 HN30 和 Cal27 细胞的 IC<sub>50</sub> 值。

图 3: 化合物 1 对 HN30 和 Cal27 细胞的 IC<sub>50</sub> 值。

### 具体实施方式

本发明所用原料可通过购买市售产品获得, 也可按照本领域常规的方法制备得到。

#### 实施例 1: 制备化合物 3a、3b、3c



将等量 5-氟尿嘧啶 (即化合物 1, 2mmol) 和氢化钠 (2mmol), 过量化合物 4 (6mmol) 溶于 5mL *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 加热回流反应, 通过 TLC 监测直至反应结束, 加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取水相 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸除去有机溶剂, 通过快速柱层析分离纯化依次得到化合物 3a、3b、3c, 总收率为 40%。

化合物 3a 分析数据: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 4H), 4.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 3.1 Hz, 6H), 1.81 (t, J = 2.9 Hz, 12H), 1.74-1.67 (m, 12H). LRMS calcd for C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 715.36, found 715.36.

化合物 3b 分析数据: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 11.78 (s, 1H), 9.94

(s, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 (p, J = 3.1 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.75-1.68 (m, 6H). LRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 434.19, found 434.18.

化合物 3c 分析数据: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 11.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.84 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 3.4 Hz, 3H), 1.83 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.75-1.69 (m, 6H). LRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 434.19, found 434.19.

以下通过实验例证明本发明的有益效果。

### 实验例 1: 化合物对鳞状细胞癌细胞的增殖抑制作用

#### 1. 实验方法

鳞状细胞癌细胞系: HN30, HN12, Cal-27, HSC-3。

受试化合物: 化合物 3a、3b、3c; 化合物 1 (即 5-氟尿嘧啶)。

实验操作如下: 以上 4 种肿瘤细胞系均在 37 度 5%CO<sub>2</sub> 的标准化培养箱中进行培养; 取对数生长期的细胞进行消化, 计数, 以 96 孔板每孔 3000 细胞的数量进行种板, 于细胞培养箱中贴壁培养过夜; 受试化合物用 DMSO 以 10mM 的浓度配置储存液, 处理细胞之前依次稀释 (0, 1.25, 2.5, 5, 10 uM), 对照组按照最高浓度的 DMSO 含量添加; 于细胞培养箱中连续培养 48 小时, 用 CCK8 细胞增殖试剂盒进行测定, 以此检测各个化合物对 4 种肿瘤细胞增殖能力的影响。同时, 针对化合物 3a 和化合物 1 的实验结果进行分析, 计算其 IC<sub>50</sub> 值, 从而对比两种化合物对肿瘤细胞增殖影响。

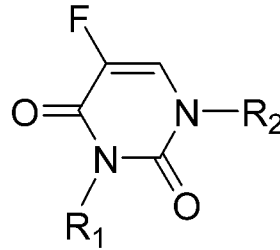
#### 2. 实验结果

结果如图 1-图 3 所示。可以看出, 化合物 3a 的抗肿瘤细胞增殖能力明显高于化合物 1、3b 和 3c; 此外, 化合物 1 在更高浓度范围内显示出更高的抗肿瘤活性, 然而 3b 和 3c 的抗肿瘤活性没有明显提升。进一步比较化合物 1 和化合物 3a 的 IC<sub>50</sub> 结果发现 (图 2 和图 3), 化合物 3a 的 IC<sub>50</sub> 值明显低于化合物 1 的 IC<sub>50</sub> 值, 比如对于 HN30 和 Cal27 细胞, 化合物 3a 的 IC<sub>50</sub> 值分别是 7.091uM 和 6.536uM, 而化合物 1 的 IC<sub>50</sub> 值分别是 21.72uM 和 22.78uM。

上述实验结果表明, 本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖, 并且, 其中化合物 3a 的抑制效果明显优于 5-氟尿嘧啶。

权利要求书

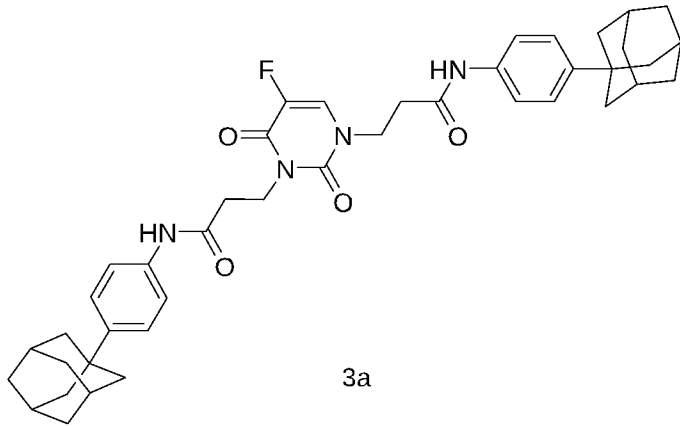
1. 式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体：



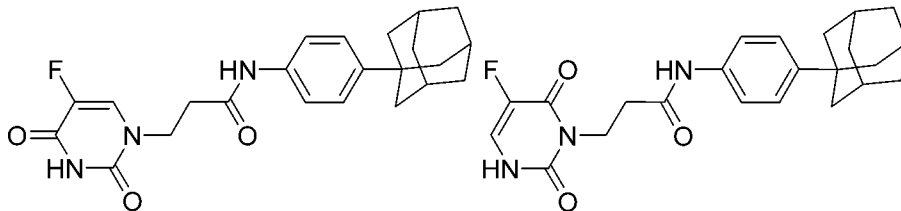
式 I

其中,  $R_1$  为氢或 ,  $R_2$  为氢或 , 且  $R_1$  和  $R_2$  不同时为氢。

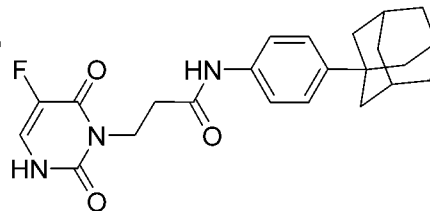
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体, 其特征在于: 所述化合物为以下化合物之一:



3a

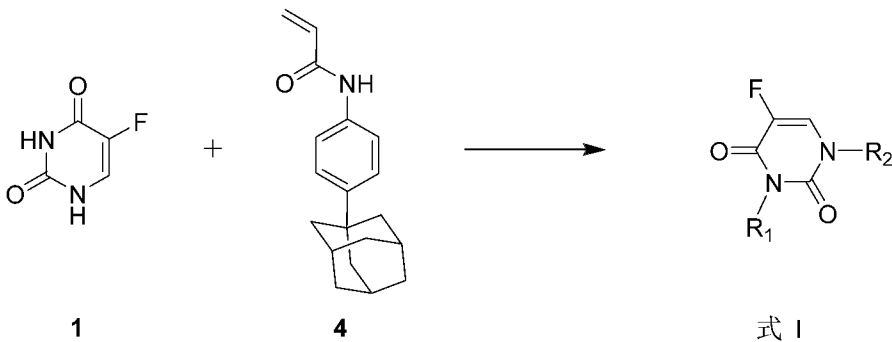


3b



3c

3. 一种制备权利要求 1-2 任一项所述化合物的方法, 其特征在于: 所述方法包括以下步骤:



1

4

式 I

化合物 4 与化合物 1 反应，分离纯化，得到式 I 所示化合物。

4. 一种抗肿瘤的药物组合物，其特征在于：它是以权利要求 1-2 任一项所述化合物为活性成分，加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于：所述制剂为口服制剂或注射制剂。

6. 权利要求 1-2 任一项所述化合物在制备抗肿瘤的肿瘤中的用途。

7. 根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于：所述肿瘤为鳞状细胞癌。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，其特征在于：所述鳞状细胞癌为头颈部鳞状细胞癌。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于：所述头颈部鳞状细胞癌为口腔鳞状细胞癌。

10. 根据权利要求 9 所述的用途，其特征在于：所述口腔鳞状细胞癌为舌鳞状细胞癌。



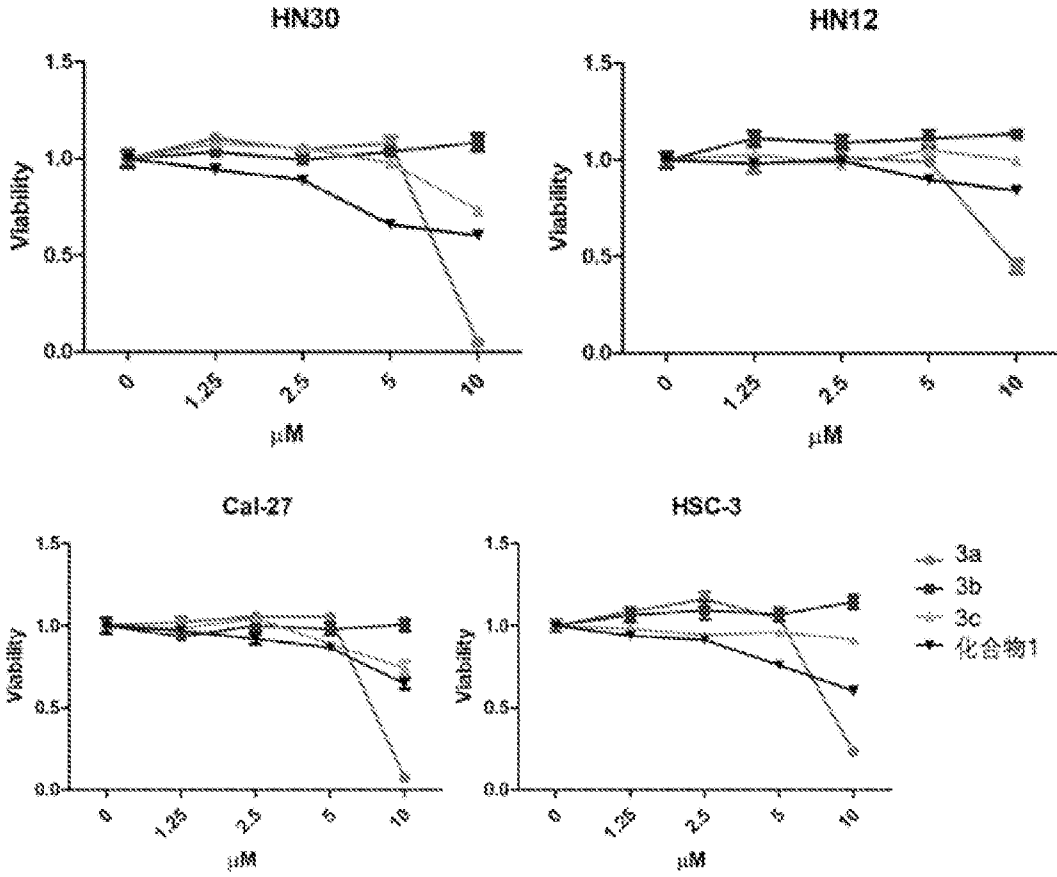


图 1

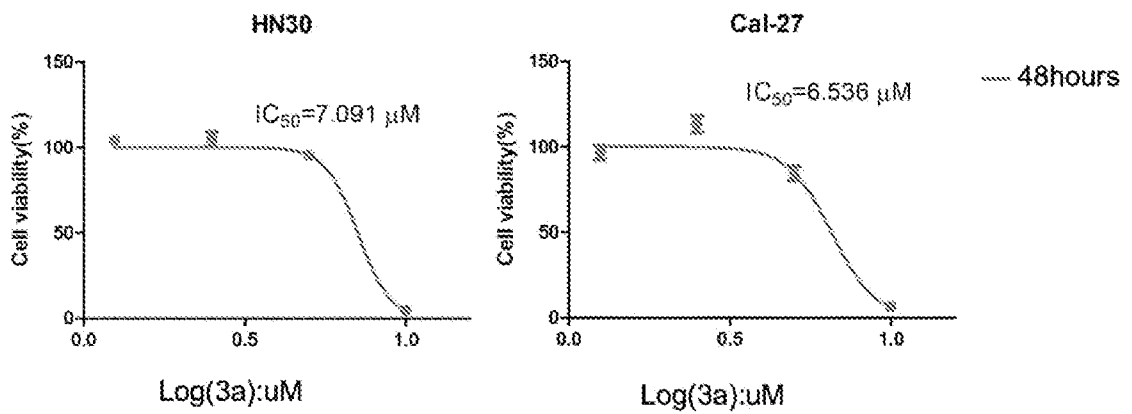


图 2

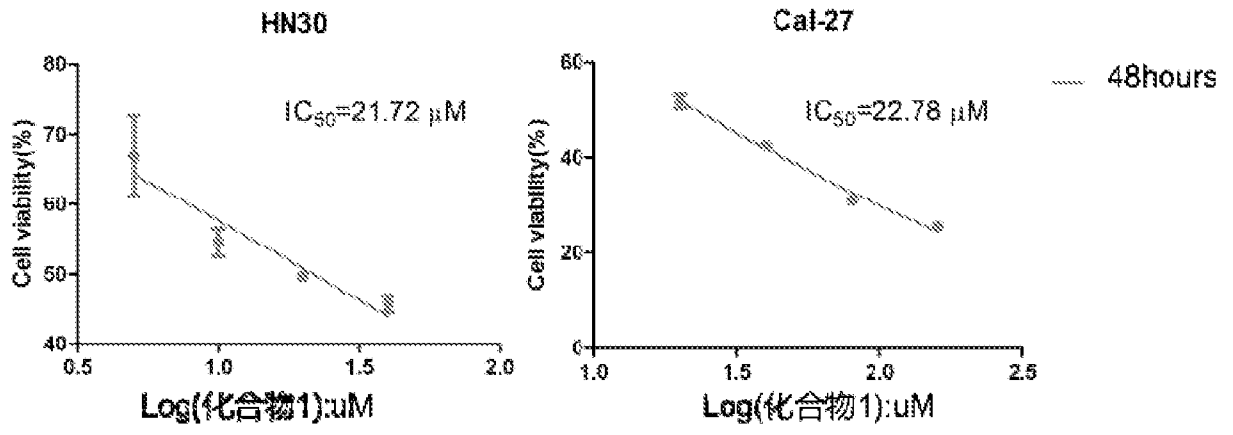


图 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/071476

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D239/553(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61K31/505(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)

IPC: C07D A61P A61K

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)

CNTXT, ENTXT, DWPI, STN(REG, CAPLUS, MRAPAT), CNKI, Google学术, Google Scholar, 百度, BAIDU: 袁尧, 刘江, 赵行, 宋绍娟, 王开超, 陈谦明, 四川大学, 氟尿嘧啶, 金刚烷, 鳞状细胞癌, 癌, 肿瘤, fluorourac?, adamanta?, antitumor, cancer?, squamous cel?, 结构式检索, structural formula search

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115850190 A (SICHUAN UNIVERSITY) 28 March 2023 (2023-03-28) see claims 1-10	1-10
A	张羽婷 (ZHANG, Yuting). "减毒5-氟尿嘧啶乳糖苷衍生物的合成及抗口腔鳞状细胞癌活性的实验研究 (Synthesis of 5-Fluorouracil-Lactoside Derivatives and Experimental Study on Their Anti-Oral Squamous Cell Carcino-Ma Activity)" 华西口腔医学杂志 (West China Journal of Stomatology), Vol. 40, No. 1, 28 February 2022 (2022-02-28), see pages 32-38, abstract, and figure 1	1-10
A	CN 107698521 A (SHANGHAI ECUST BIOMEDICINE CO., LTD.) 16 February 2018 (2018-02-16) see description, paragraphs 0008-0025, and embodiments 13 and 17	1-10
A	CN 110467574 A (JIANG ZHOUQIAN) 19 November 2019 (2019-11-19) see description, abstract, and embodiment	1-10

 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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

26 March 2024

Date of mailing of the international search report

03 April 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/071476

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KODE N.R. et al. "3-(adamantan-1-yl)-4-hydroxybenzyl substituted purines and pyrimidines:synthesis and cytotoxic activity" <i>Letters in Drug Design &amp; Discovery</i> , Vol. 9, No. 10, 31 December 2012 (2012-12-31), ISSN: 1875-628X, see pages 926-933, scheme3, and table 1	1-10
A	US 4336381 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 22 June 1982 (1982-06-22) see abstract, and description, columns 7-8	1-10
A	EP 0010941 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 May 1980 (1980-05-14) (see abstract, and description, embodiments 1 and 33)	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/CN2024/071476</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	115850190	A	28 March 2023	None	
-----					
CN	107698521	A	16 February 2018	None	
-----					
CN	110467574	A	19 November 2019	None	
-----					
US	4336381	A	22 June 1982	GB	2063257 A 03 June 1981
				DE	3042120 A1 27 August 1981
				AU	6416680 A 14 May 1981
				FR	2469406 A1 22 May 1981
				FR	2469406 B1 01 July 1983
				IT	8068717 A0 10 November 1980
				JPS	5668674 A 09 June 1981
-----					
EP	0010941	A1	14 May 1980	EP	0010941 B1 12 May 1982
				DE	2962834 D1 01 July 1982
				ES	485554 A0 01 November 1980
-----					

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D239/553(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61K31/505(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>IPC: C07D A61P A61K</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>CNTEXT, ENTXT, DWPI, STN (REG, CAPLUS, MRAPAT), CNKI, Google学术, 百度: 袁尧, 刘江, 赵行, 宋绍娟, 王开超, 陈谦明, 四川大学, 氟尿嘧啶, 金刚烷, 鳞状细胞癌, 癌, 肿瘤, fluorouracil, adamantane, antitumor, cancer, squamous cell carcinoma, 结构式检索</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>PX</td> <td>CN 115850190 A (四川大学) 2023年3月28日 (2023 - 03 - 28) 参见权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>张羽婷. "减毒5-氟尿嘧啶乳糖苷生物的合成及抗口腔鳞状细胞癌活性的实验研究" 华西口腔医学杂志, 第40卷, 第1期, 2022年2月28日 (2022 - 02 - 28), 参见第32-38页摘要和图1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107698521 A (上海华理生物医药有限公司) 2018年2月16日 (2018 - 02 - 16) 参见说明书第0008-0025段和实施例13、17</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110467574 A (蒋周倩) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 参见说明书摘要和实施例</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KODE N.R. 等. "3-(adamantan-1-yl)-4-hydroxybenzyl substituted purines and pyrimidine-synthesis and cytotoxic activity" Letters in Drug Design &amp; Discovery, 第9卷, 第10期, 2012年12月31日 (2012 - 12 - 31), ISSN: 1875-628X, 参见第926-933页scheme3和表1</td> <td>1-10</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	PX	CN 115850190 A (四川大学) 2023年3月28日 (2023 - 03 - 28) 参见权利要求1-10	1-10	A	张羽婷. "减毒5-氟尿嘧啶乳糖苷生物的合成及抗口腔鳞状细胞癌活性的实验研究" 华西口腔医学杂志, 第40卷, 第1期, 2022年2月28日 (2022 - 02 - 28), 参见第32-38页摘要和图1	1-10	A	CN 107698521 A (上海华理生物医药有限公司) 2018年2月16日 (2018 - 02 - 16) 参见说明书第0008-0025段和实施例13、17	1-10	A	CN 110467574 A (蒋周倩) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 参见说明书摘要和实施例	1-10	A	KODE N.R. 等. "3-(adamantan-1-yl)-4-hydroxybenzyl substituted purines and pyrimidine-synthesis and cytotoxic activity" Letters in Drug Design & Discovery, 第9卷, 第10期, 2012年12月31日 (2012 - 12 - 31), ISSN: 1875-628X, 参见第926-933页scheme3和表1	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 115850190 A (四川大学) 2023年3月28日 (2023 - 03 - 28) 参见权利要求1-10	1-10																		
A	张羽婷. "减毒5-氟尿嘧啶乳糖苷生物的合成及抗口腔鳞状细胞癌活性的实验研究" 华西口腔医学杂志, 第40卷, 第1期, 2022年2月28日 (2022 - 02 - 28), 参见第32-38页摘要和图1	1-10																		
A	CN 107698521 A (上海华理生物医药有限公司) 2018年2月16日 (2018 - 02 - 16) 参见说明书第0008-0025段和实施例13、17	1-10																		
A	CN 110467574 A (蒋周倩) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 参见说明书摘要和实施例	1-10																		
A	KODE N.R. 等. "3-(adamantan-1-yl)-4-hydroxybenzyl substituted purines and pyrimidine-synthesis and cytotoxic activity" Letters in Drug Design & Discovery, 第9卷, 第10期, 2012年12月31日 (2012 - 12 - 31), ISSN: 1875-628X, 参见第926-933页scheme3和表1	1-10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <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>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</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>"&amp;" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年3月26日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年4月3日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>安玲玲</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962161</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 4336381 A (SHIONOGI & CO) 1982年6月22日 (1982 - 06 - 22) 参见摘要和说明书第7-8栏	1-10
A	EP 0010941 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 1980年5月14日 (1980 - 05 - 14) (参见摘要和说明书实施例1、33)	1-10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/071476

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	115850190	A	2023年3月28日	无			
CN	107698521	A	2018年2月16日	无			
CN	110467574	A	2019年11月19日	无			
US	4336381	A	1982年6月22日	GB	2063257	A	1981年6月3日
				DE	3042120	A1	1981年8月27日
				AU	6416680	A	1981年5月14日
				FR	2469406	A1	1981年5月22日
				FR	2469406	B1	1983年7月1日
				IT	8068717	A0	1980年11月10日
				JPS	5668674	A	1981年6月9日
EP	0010941	A1	1980年5月14日	EP	0010941	B1	1982年5月12日
				DE	2962834	D1	1982年7月1日
				ES	485554	A0	1980年11月1日