

# (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4月25日 (25.04.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/083099 A1**

(51) 国际专利分类号:  
**C07K 5/062** (2006.01) **C07D 229/02** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/124877

(22) 国际申请日: 2023年10月17日 (17.10.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202211275679.6 2022年10月18日 (18.10.2022) CN

(71) 申请人: 福建广生中霖生物科技有限公司(FUJIAN AKEYLINK BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国福建省宁德市柘荣县富源工业园区1-7幢综合办公楼2层, Fujian 355300 (CN)。

(72) 发明人: 张健(ZHANG, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。林峰(LIN, Feng); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。邹晓东(ZOU, Xiaodong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。王勇(WANG, Yong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。郭辉(GUO, Hui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。肖福生(XIAO, Fusheng); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。贺海鹰(HE, Haiying); 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); 中国上海市徐汇区小木桥路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, 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, 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)。

根据细则4.17的声明:

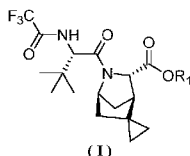
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: DRUG INTERMEDIATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 药物中间体及其制备方法



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a drug intermediate and a preparation method therefor, and specifically disclosed are a compound as represented by formula (I) and a preparation method therefor.

(57) 摘要: 本发明公开了一种药物中间体及其制备方法, 具体公开了式(I)化合物及其制备方法。

WO 2024/083099 A1

## 药物中间体及其制备方法

本申请要求申请日为 2022/10/18 的中国专利申请 2022112756796 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

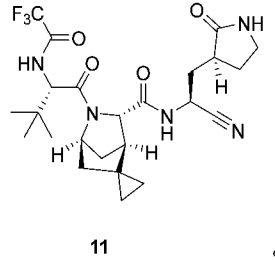
本发明涉及一种药物中间体及其制备方法，具体涉及式 (I) 化合物及其制备方法。

### 背景技术

2022 年是人类与新冠大流行抗争的第 3 年，全球累计确诊病例已超 6 亿，累计死亡人数超 600 万，约 70 个国家新冠确诊病例超过 100 万例，其流行病学传播的模式、蔓延态势和大流行的程度远远超过了 2009 年的 H1N1 甲型流感。SARS-CoV-2 属于单正链的 RNA 病毒，和 SARS-CoV 以及 MERS-CoV 具有较高的同源性。该病毒感染进入宿主细胞后，在宿主细胞的帮助下，其遗传物质 RNA 首先翻译表达出两条多聚蛋白前体 (pp1a 和 pp1ab)，多聚蛋白前体在 3CL 蛋白酶和 PL 蛋白酶的作用下发生分子内的切割产生多个非结构蛋白，由于 3CL 蛋白酶至少负责 11 个位点的切割，故又称之为主蛋白酶 (main protease, Mpro)。非结构蛋白参与了病毒亚基因 RNA 和四个结构蛋白 (E 蛋白、M 蛋白、S 蛋白和 N 蛋白) 的产生，进而完成子代病毒的繁衍与释放；3CL 蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶，活性形式为同源二聚体。3CL 蛋白酶在冠状病毒中较为保守，并且不同冠状病毒 3CL 蛋白酶的底物之间具有共同特征；由于人体内不存在与 3CL 蛋白酶同源的蛋白酶，因此 3CL 蛋白酶成为理想的抗冠状病毒靶标之一。

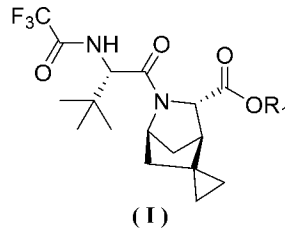
开发能够有效抗新型冠状病毒的药物是目前临床用药所亟需的。专利 PCT/CN2022/087511 发现了一种具有良好的抗新型冠状病毒活性的 3CL 蛋

白酶抑制剂。为了进一步提高药物的可及性和更有利于放大生产，有必要开发用于获得该 3CL 蛋白酶抑制剂的中间体的新方法，以克服与 PCT/CN2022/087511 中已知方法相关的问题，包括使用试剂商业可及性及价格问题，规模化生产可放大性问题，工艺生产安全性问题，总体生产成本问题等。3CL 蛋白酶抑制剂的分子结构如下：

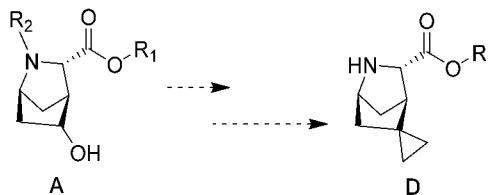


## 发明内容

本发明提供了式 (I) 化合物的制备方法，



其特征在于，包含以化合物 A 为原料合成化合物 D 的步骤：



其中，

$R_1$  选自 H、 $C_{1-4}$  烷基和苄基；

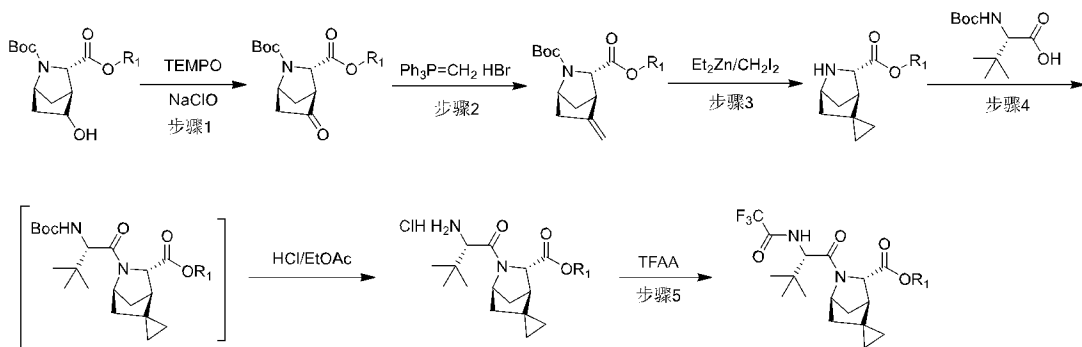
$R_2$  为氨基保护基。

本发明的一些方案中，上述  $R_1$  选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基，优选甲基。

本发明的一些方案中，上述  $R_2$  选自 Boc。

本发明的一些方案中，式 (I) 化合物的制备方法还包含由化合物 D 合成式 (I) 化合物的步骤。

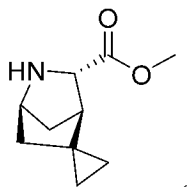
本发明的一些方案中，式 (I) 化合物的制备方法还包含如下的步骤：



本发明的一些方案中，式 (I) 化合物的制备方法还包括将步骤 5 反应后所得化合物的粗品打浆纯化的过程：

- 1) 向粗品中加入醋酸异丙酯和正庚烷的混合溶剂，所述醋酸异丙酯和正庚烷的混合溶剂的比例为 1:4~2:3，优选 1:3；
- 2) 在 40~60°C 下打浆 1~2 小时，优选 50°C；
- 3) 降温至 10-20°C；
- 4) 过滤。

本发明还提供下式中间体、其盐酸盐或硫酸盐，



### 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含有下列含义。一个特定的短语或术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。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体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。本领域技术人员可以借鉴本发明的内容适当改变原料、工艺条件等环节来实现相应的其它目的，其相关改变都没有脱离本发明的内容，所有类似的替换和改动对于本领域技术人员来说是显而易见的，都被视为包括在本发明的范围之内。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本发明中的氨基）选择合适的保护基。

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。

除非另有规定，术语“C<sub>1-4</sub> 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C<sub>1-4</sub> 烷基包括 C<sub>1-2</sub>、C<sub>1-3</sub> 和 C<sub>2-3</sub> 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）。C<sub>1-4</sub> 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）等。

本发明所使用的所有溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词：Me 代表甲基；Boc 代表叔丁氧羰基；TFAA 代表三氟乙酸酐；EtOAc 代表乙酸乙酯；IBX 代表 2-碘酰基苯甲酸；EDCI 代

表 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐；HOBt 代表 1-羟基苯并三唑。

化合物经本领域常规命名方法或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

### 技术效果

本发明给出的中间体的合成工艺，有益效果为：原料价格便宜易得，生产成本低，消除了生产过程中的安全隐患，更适于规模化生产。

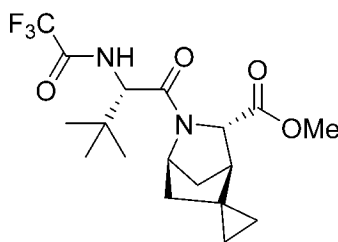
具体地：

- 1、成本更低：新路线中 Boc-叔亮氨酸使用效率更高，各步收率更优，成本较高的缩合步骤更靠后，物料成本大大降低。
- 2、试剂更廉价易得：原工艺路线中，烯炔化步骤采用的 TEBBE 试剂；新工艺路线更换为更为广泛易得的 Wittig 试剂。
- 3、工艺安全：原工艺路线中使用的 IBX 在生产过程中均存在安全隐患，新工艺路线分别用 Tempo 试剂进行了替代，消除了安全隐患。
- 4、更适合规模化生产：新工艺路线涉及的工艺条件更常规，纯化过程更简便，更适于规模化生产。

### 具体实施方式

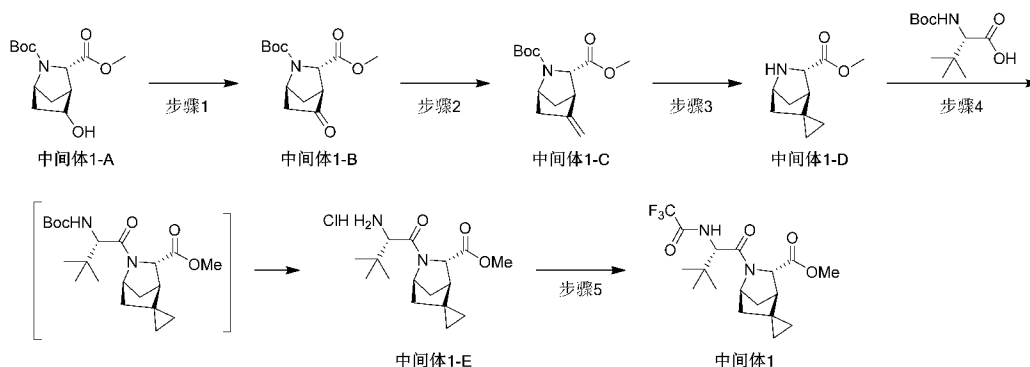
为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

#### 实施例 1



中间体1

合成路线：



### 步骤 1: 中间体 1-B 的合成

将中间体 1-A(70 g)和 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(0.2 g)溶于二氯甲烷(700 mL)中, 降温至 0-5°C, 将碳酸氢钠(33.81 g)、溴化钠(2.65 g)溶于水(420 mL)中, 加入到反应液中, 将次氯酸钠溶液(372.12 g, 8%含量), 水(200 mL), 混合均匀, 于 0~10°C滴加到反应液中, 搅拌反应 1 小时, 反应结束后, 将亚硫酸钠(100 g)溶于水(1000 mL)中, 加入反应液中淬灭 0.5 小时, 分液, 有机相加入二氯甲烷(1 L)再萃取一遍, 合并有机相, 加入食盐水(1 L)洗涤一遍, 浓缩得到中间体 1-B(68 g, 收率: 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm major[4.66 (s, 1 H), 4.00 (s, 1H), 3.69 (s, 3 H), 2.94 (s, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 3 H), 1.80 (s, 1 H), 1.33(s, 9 H)]. minor[4.53 (s, 1 H), 4.09 (s, 1H), 3.69 (s, 3 H), 2.96 (s, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 3 H), 1.77 (s, 1 H), 1.41(s, 9 H)]. MS m/z: 168.0[M-Boc]<sup>+</sup>

### 步骤 2: 中间体 1-C 的合成

将甲基三苯基溴化磷(103.47 g)溶于甲苯(650 mL)中, 氮气置换 3 次, 降温至 0-5°C, 加入叔丁醇钾(29.79 g), 升温至 20-25°C, 搅拌反应 1 小时, 加入中间体 1-B(65 g), 20-25°C搅拌反应 16 小时, 反应结束后, 加入水(1000 mL), 萃取分液, 水相加入甲基叔丁基醚再萃取一遍, 合并有机相, 用食盐水(1000 mL)洗涤, 有机相减压浓缩至干, 浓缩物用石油醚-乙酸乙酯进行柱层析纯化, 得到中间体 1-C(33 g, 收率: 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm major[5.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1 H), 3.87 (s, 1H), 3.72 (s, 3 H), 3.09 (s, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 3 H), 1.84 (s, 1 H), 1.37(s, 9 H)].

minor[5.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 1 H), 3.97 (s, 1H), 3.72 (s, 3 H), 3.11 (s, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.40 (s, 9 H)]. MS m/z: 166.0[M-Boc]<sup>+</sup>

### 步骤 3: 中间体 **1-D** 的合成

氯苯(250 mL)中降温至-10-0°C, 加入二乙基锌正己烷溶液(1 mol/L, 561 mL), 滴加完毕后, 再滴加三氟化硼乙醚(119.46 g), 滴加完毕后继续搅拌 0.5 小时, 降温至-10°C, 滴加二碘甲烷(300.57 g), 滴加完毕后继续搅拌 0.5 小时, 将中间体 **1-C**(50 g)溶解于氯苯(50 mL)中, 滴加到反应液中, 滴加完毕升温至 35-40°C反应 4 小时, 反应结束后, 降温至-10~-5°C, 滴加 20%柠檬酸水溶液(1000 mL), 滴加完毕后, 加入乙酸乙酯(500 mL), 继续搅拌 10 分钟, 分液, 有机相用 20%柠檬酸水溶液(250 mL)洗涤, 合并水相, 水相用乙酸乙酯(300 mL\*2)萃取, 水相加入酒石酸钾钠水溶液[酒石酸钾钠(316 g)+水(750 mL)], 用氨水调节 pH 至 9-10, 加入二氯甲烷(500 mL), 萃取分液, 水相用二氯甲烷(300 mL)再萃取一遍, 合并有机相减压浓缩得到中间体 **1-D**(24 g, 收率: 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 1 H), 1.72 – 1.67 (m, 2 H), 1.52 – 1.47 (m, 2 H), 0.70 – 0.59 (m, 3 H), 0.40 – 0.38 (m, 1 H). MS m/z: 182.1[M+H]<sup>+</sup>

### 步骤 4: 中间体 **1-E** 的合成

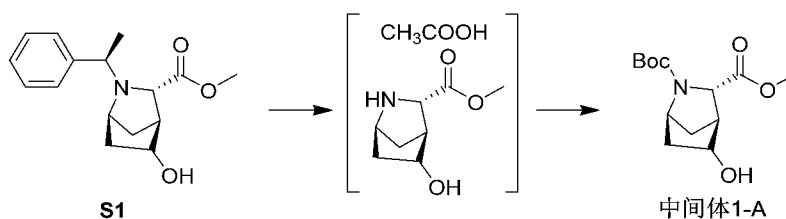
将中间体 **1-D**(137 g)、(S)-N-Boc 叔亮氨酸(192.32 g)溶解于乙腈(1370 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(137 mL)的混合溶液中, 25°C条件下加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(159.41 g)、N-甲基吗啉(152.93 g)、1-羟基苯并三唑(102.14 g), 继续反应 16 小时, 反应完成后, 减压浓缩除去大部分乙腈后, 加入乙酸乙酯(1000 mL), 水(1000 mL), 萃取, 分液, 有机相用 10%柠檬酸(500 mL\*2)洗涤, 饱和碳酸氢钠(500 mL)洗涤, 饱和食盐水(500 mL)洗涤, 减压浓缩至干, 浓缩物于 10-15°C下加入盐酸乙酸乙酯溶液(4 mol/L, 1.89 L), 甲醇(200 mL), 加完后于 20-25°C搅拌反应 0.5 小时, 反应完成后, 浓缩

除 1 L 溶剂，于 25°C 下搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼加入乙酸乙酯(200 mL)洗涤，滤饼除溶残后得到中间体 **1-E**(212 g, 收率: 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.49 (s, 3H), 4.51 (s, 1 H), 4.42 (s, 1H), 4.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3 H), 2.26 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9 H), 0.81 – 0.64 (m, 3 H), 0.48 – 0.46 (m, 1 H). MS m/z: 294.9[M+H]<sup>+</sup>

#### 步骤 5: 中间体 **1** 的合成

将中间体 **1-E**(211.59 g)溶解于二氯甲烷(1300 mL)中，于 10-15°C 下加入三氟乙酸酐(201.48 g)，继续加入三乙胺(64.71 g)，加完后于 20-25°C 继续反应 1 小时，反应结束后，将反应液降温至 10-15°C，滴加水(500 mL)，分液，有机相用 10%柠檬酸水溶液(500 mL)洗涤，饱和碳酸氢钠水溶液(500 mL)洗涤，饱和食盐水(500 mL)洗涤，浓缩至干得到中间体 **1** 的粗品，向粗品中加入醋酸异丙酯(50 mL)、正庚烷(500 mL)于 50°C 下打浆 1-2 小时，降温至 10-20°C，过滤，得到中间体 **1**(212 g, 收率: 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 1 H), 4.37 (s, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 2 H), 1.59 (dd, J = 12.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 1.10 (s, 9 H), 0.75 – 0.63 (m, 3 H), 0.49 – 0.47 (m, 1 H). MS m/z: 391.1[M+H]<sup>+</sup>.

#### 实施例 2 中间体 **1-A** 的合成

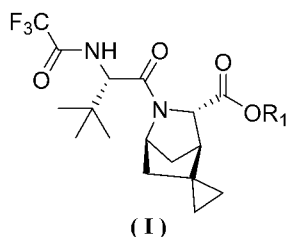


氮气保护下，将 **S1** (39 g, 141.6 mmol, 1 eq) 投入 1000 mL 圆底烧瓶中，加入甲醇 160 g，乙酸 (10.2 g, 170 mmol, 1.2 eq) 搅拌溶解；加入 10% 钯碳 4.0 g，将氢气压力设定 0.3~0.5 MPa，温度 10~20°C，保温搅拌 8~10 hr；中控 TLC

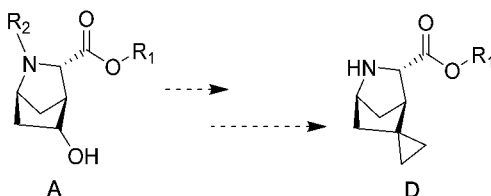
点板显示原料点消失；过滤；滤液转移至1000 mL圆底烧瓶中，5~5°C滴加三乙胺，0~10°C滴加二碳酸二叔丁酯，滴毕升温至15~20°C，保温搅拌2~2.5hr，TLC中控至原料点消失；反应液减压浓缩，加入乙酸乙酯180 g，饮用水100 g萃洗分层；水相用乙酸乙酯复萃；合并有机相，依次用12%碳酸氢钠水溶液，和30%氯化钠水溶液洗涤；有机相用无水硫酸钠干燥2hr，过滤；减压浓缩干，浓缩结束加入正庚烷80.4 g室温打浆2-3hr，过滤，收集滤饼40-45°C真空干燥，得到目标产物中间体1-A(33.0 g，收率：85.9%)，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K, δ in ppm): 5.03 (m, 1H, CH), 3.94 (m, 1H, CH), 3.71 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.64 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (d, 1H, CH), 3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (m, 1H, OH), 1.86 (m, 1H, CH), 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

## 权利要求

1. 式 (I) 化合物的制备方法,



其特征在于, 包含以化合物 A 为原料合成化合物 D 的步骤:



其中,

$R_1$  选自 H、 $C_{1-4}$  烷基和苄基;

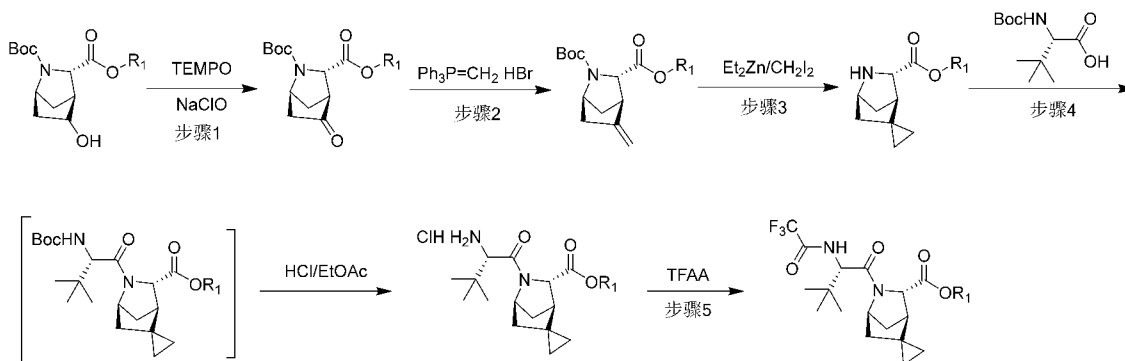
$R_2$  为氨基保护基。

2. 根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 其中  $R_1$  选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基, 优选甲基。

3. 根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 其中  $R_2$  选自 Boc。

4. 根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 其还包含由化合物 D 合成式 (I) 化合物的步骤。

5. 根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 其包含如下的步骤:



6. 权利要求 5 所述式 (I) 化合物的制备方法, 其中, 还包括将步骤 5 反

应后所得化合物的粗品打浆纯化的过程：

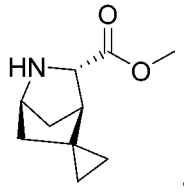
1) 向粗品中加入醋酸异丙酯和正庚烷的混合溶剂，所述醋酸异丙酯和正庚烷的混合溶剂的比例为 1:4~2:3，优选 1:3；

2) 在 40~60°C 下打浆 1~2 小时，优选 50°C；

3) 降温至 10-20°C；

4) 过滤。

7. 下式中间体、其盐酸盐或硫酸盐，



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/124877

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07K5/062(2006.01)i; C07D257/04(2006.01)i; C07D229/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07K, 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)		
CNABS, CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, OETXT, VEN, WPABS, WPABSC, CNKI, 万方资源数据库, WANFANG DATABASE, ISI Web of Science, Pubmed: 半胱氨酸蛋白酶, 新冠, 新型冠状病毒, 3CL, SARS; STN: 式(I).		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 114133350 A (ZHEJIANG LEPU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 March 2022 (2022-03-04) abstract, and claims 1-10	1-7
A	CN 114685468 A (CHENGDU SHUODE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 July 2022 (2022-07-01) abstract, and claims 1-10	1-7
A	CN 114507221 A (BEIJING KEXIANG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 May 2022 (2022-05-17) abstract, and claims 1-12	1-7
A	CN 114790198 A (BEIJING KEXIANG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 26 July 2022 (2022-07-26) abstract, and claims 1-10	1-7
A	CN 114605419 A (WEIKE INSPECTION GROUP CO., LTD.) 10 June 2022 (2022-06-10) abstract, and claims 1-9	1-7
<input checked="" 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 "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		Date of mailing of the international search report
26 January 2024		04 February 2024
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/124877

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 114149415 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 08 March 2022 (2022-03-08) abstract, and claim 1	1-7
A	WO 2021223718 A1 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 11 November 2021 (2021-11-11) abstract, and claim 1	1-7

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

International application No. <b>PCT/CN2023/124877</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 114133350 A	04 March 2022	None	
CN 114685468 A	01 July 2022	None	
CN 114507221 A	17 May 2022	None	
CN 114790198 A	26 July 2022	None	
CN 114605419 A	10 June 2022	None	
CN 114149415 A	08 March 2022	None	
WO 2021223718 A1	11 November 2021	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07K5/062(2006.01)i; C07D257/04(2006.01)i; C07D229/02(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: C07K, 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>CNABS, CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, OETXT, VEN, WPABS, WPABSC, CNKI, 万方资源数据库, ISI Web of Science, Pubmed和关键词:半胱氨酸蛋白酶, 新冠, 新型冠状病毒, 3CL, SARS; STN: 式(I).</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>A</td> <td>CN 114133350 A (浙江乐普药业股份有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 摘要、权利要求1-10</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114685468 A (成都硕德药业有限公司) 2022年7月1日 (2022 - 07 - 01) 摘要、权利要求1-10</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114507221 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 摘要、权利要求1-12</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114790198 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 摘要、权利要求1-10</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114605419 A (威科检测集团有限公司) 2022年6月10日 (2022 - 06 - 10) 摘要、权利要求1-9</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114149415 A (中国药科大学) 2022年3月8日 (2022 - 03 - 08) 摘要、权利要求1</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021223718 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS) 2021年11月11日 (2021 - 11 - 11) 摘要、权利要求1</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table> <p><input 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:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 114133350 A (浙江乐普药业股份有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 摘要、权利要求1-10	1-7	A	CN 114685468 A (成都硕德药业有限公司) 2022年7月1日 (2022 - 07 - 01) 摘要、权利要求1-10	1-7	A	CN 114507221 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 摘要、权利要求1-12	1-7	A	CN 114790198 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 摘要、权利要求1-10	1-7	A	CN 114605419 A (威科检测集团有限公司) 2022年6月10日 (2022 - 06 - 10) 摘要、权利要求1-9	1-7	A	CN 114149415 A (中国药科大学) 2022年3月8日 (2022 - 03 - 08) 摘要、权利要求1	1-7	A	WO 2021223718 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS) 2021年11月11日 (2021 - 11 - 11) 摘要、权利要求1	1-7
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
A	CN 114133350 A (浙江乐普药业股份有限公司) 2022年3月4日 (2022 - 03 - 04) 摘要、权利要求1-10	1-7																								
A	CN 114685468 A (成都硕德药业有限公司) 2022年7月1日 (2022 - 07 - 01) 摘要、权利要求1-10	1-7																								
A	CN 114507221 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 摘要、权利要求1-12	1-7																								
A	CN 114790198 A (北京科翔中升医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 摘要、权利要求1-10	1-7																								
A	CN 114605419 A (威科检测集团有限公司) 2022年6月10日 (2022 - 06 - 10) 摘要、权利要求1-9	1-7																								
A	CN 114149415 A (中国药科大学) 2022年3月8日 (2022 - 03 - 08) 摘要、权利要求1	1-7																								
A	WO 2021223718 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS) 2021年11月11日 (2021 - 11 - 11) 摘要、权利要求1	1-7																								
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																									
2024年1月26日	2024年2月4日																									
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																									
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	李颖																									
	电话号码 (+86) 010-62412262																									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/124877

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	114133350	A	2022年3月4日	无	
CN	114685468	A	2022年7月1日	无	
CN	114507221	A	2022年5月17日	无	
CN	114790198	A	2022年7月26日	无	
CN	114605419	A	2022年6月10日	无	
CN	114149415	A	2022年3月8日	无	
WO	2021223718	A1	2021年11月11日	无	