

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

更正本

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年12月26日 (26.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/259930 A9

(51) 国际专利分类号:

C07F 9/6561 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07F 9/6512 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

ENGINEERING CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区新杨公路860号10幢 201306 (CN)。

(72) 发明人: 吕佳声(LYU, Jiasheng); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。张启国(ZHANG, Qiguo); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。周天伦(ZHOU, Tianlun); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。孔宪起(KONG, Xianqi); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。陈大为(CHEN, Dawei); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。张文宏(ZHANG, Wenhong); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/141023

(22) 国际申请日: 2023年12月22日 (22.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310745552.4 2023年6月21日 (21.06.2023) CN

(71) 申请人: 润佳(苏州)医药科技有限公司(RISEN (SUZHOU) PHARMA TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。润佳(上海)医药工程有限公司(RISEN (SHANGHAI) PHARMA

(54) Title: PHOSPHONATE COMPOUND AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种磷酸酯类化合物及其医药用途

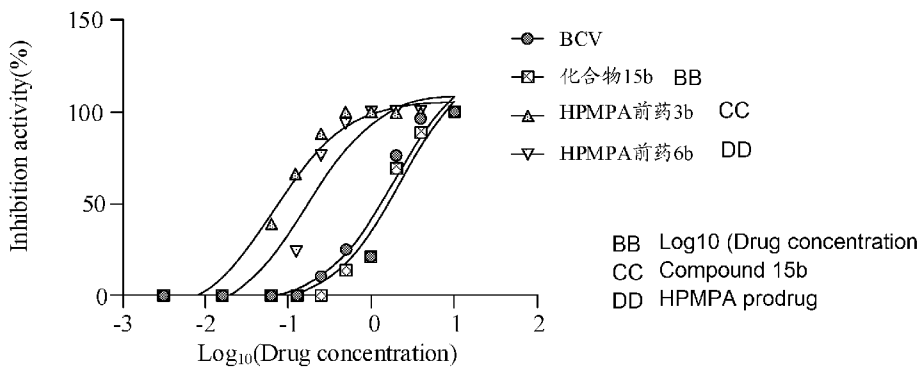


图 1

(57) Abstract: A phosphonate compound or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and the use thereof in the preparation of a drug for treating, inhibiting or preventing a disease caused by a viral infection or cell proliferation, particularly for treating, inhibiting or preventing monkeypox virus infection or a disease caused thereby in mammals, such as human.

(57) 摘要: 一种磷酸酯类化合物, 或其药学上可接受的盐或酯, 在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染或细胞增殖所引发疾病的药物中的用途, 尤其可用于治疗、抑制或预防包括人类在内的哺乳动物所受的猴痘病毒感染或由猴痘病毒感染引起的疾病。

贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。万延民 (WAN, Yanmin); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。陈刚 (CHEN, Gang); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。叶祥胜 (YE, Xiangsheng); 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区月亮湾路10号慧湖大厦北楼1601-2室 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京派特恩知识产权代理有限公司 (CHINA PAT INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国北京市海淀区苏州街3号大恒科技大厦南座五层503 100080 (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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(48) 更正本的公布日:

2025年4月24日 (24.04.2025)

(15) 更正内容:

见 2025年4月24日 (24.04.2025) 公布的公告

一种磷酸酯类化合物及其医药用途

相关申请的交叉引用

本申请基于申请号为 202310745552.4、申请日为 2023 年 06 月 21 日的中国专利申请提出，并要求该中国专利申请的优先权，该中国专利申请的全部内容在此引入本申请
5 作为参考。

技术领域

本发明涉及一种磷酸酯类化合物或其药学上可接受的盐或酯，及其在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染疾病或细胞增殖疾病的药物中的用途。

背景技术

10 西多福韦是一种无环核苷磷酸酯 (ANP) 类似物，实质上是核苷单磷酸类似物，具有代谢稳定的优势。目前的研究已经证明，西多福韦具有对抗所有 DNA 病毒的广谱活性，包括腺病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒和痘病毒。在痘病毒中，牛痘苗、天花、牛痘、猴痘、骆驼痘、传染性软疣和羊痘病毒 (orf) [De Clercq, Antiviral Research 2002, 55, 2002, 113]。

15 猴痘是一种病毒性人畜共患病，人类感染后出现的症状与过去在天花患者身上所看到的症状相似。但是自 1980 年世界上消灭天花以后，天花已不复存在，而猴痘仍然在非洲部分地区散发。猴痘发生于非洲中西部雨林中的猴类，也可感染其他动物，偶可使人类受感染。临床表现类似天花，但病情较轻。这种疾病由猴痘病毒造成，这种病毒可以通过直接密切接触由动物传染给人，也可以在人与人之间传播。2022 年猴痘疫情最先
20 被英国在当地时间 2022 年 5 月 7 日发现。当地时间 5 月 20 日，随着欧洲确诊和疑似猴痘病例超过 100 例。

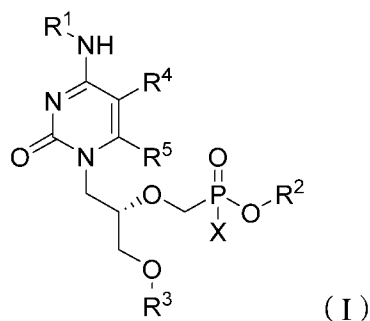
由于西多福韦的磷酸酯部分在生理 PH 下带负电，因此西多福韦无法穿过富含脂质的细胞膜，这阻碍了其抗病毒活性和生物利用度 [De Clercq, Antiviral Research 2002, 55, 2002, 113]。西多福韦还会导致肾功能不全 [De Clercq & Holy, Nat. Rev. Drug Discov. 2005, 4, 928-940]。为了降低西多福韦的肾毒性，研发人员合成了环状西多福韦 (cHPMPC) [Bischofberger 等人. Antimicrob. Agents Chemother. 1994, 38, 2387-2391]。不幸的是，由于剩余的磷酸酯在生理 pH 下带负电的问题，cHPMPC 的生物利用度依旧很低。在西多福韦的基础上，研究人员已经设计出了一批类似物或前药，例如布林西多福韦 (Brincidofovir, 简称 BCV, US8962829)，然而如何设计出一款具有更好的 ADMET (药物的吸收，分配，代谢，排泄和毒性) 的西多福韦前药，仍是需要解决的问题。
30

发明内容

本申请主要解决的技术问题是提供一种磷酸酯类的前药，该前药能够具有至少以下效果中的一种或多种：

- 1) 改变体内的药代动力学性质，调整药物在体内的吸收和分布；
- 2) 改善药物的稳定性和溶解性；
- 3) 减低毒性和不良反应；
- 4) 提高向特定部位的转运和分布；以及
- 5) 提高缓释效果，延长作用时间。

一方面，本发明提供一种式 (I) 所示的磷酸酯类化合物或其药学上可接受的盐或酯：



其中，X 选自 $-OR^6$ ，或者 X 与 R^3 组合成一个化学键；

R^1 选自 H 或 C4-C30 烷基，所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的烷氧基，且所述 C4-C30 烷基的碳数为 4~30，可以是 4~10、10~30 或 20~30，具体地可以是 10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30；

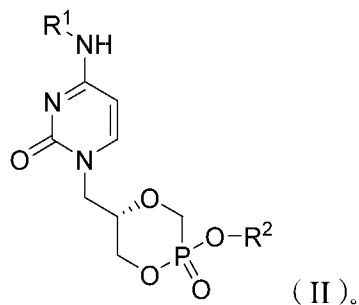
R^2 、 R^6 独立地选自 H、 $\text{---}O-R^7$ 或 $\text{---}O-R^7$ ，其中 R^7 选自取代或未取代的 C15-C30 烷基，具体地可以是 C16、C17、C18、C19、C20 烷基，且所述烷基可以是直链烷基或支链烷基，尤其是直链烷基；

R^3 选自：H、甲酰基、C4-C30 烷基，其中所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基，以及取代或未取代的烷氧基，且所述烷基的碳数不大于 30，或氨基酸残基；

R^4 、 R^5 独立地选自氢 (H) 或氘 (D)；

作为限制的，当 X 为 $-OR^6$ 时，所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 不同时为 H，且所述化合物不是布林西多福韦；当 X 与 R^3 组合成一个化学键时，所述 R^1 、 R^2 不同时为 H。

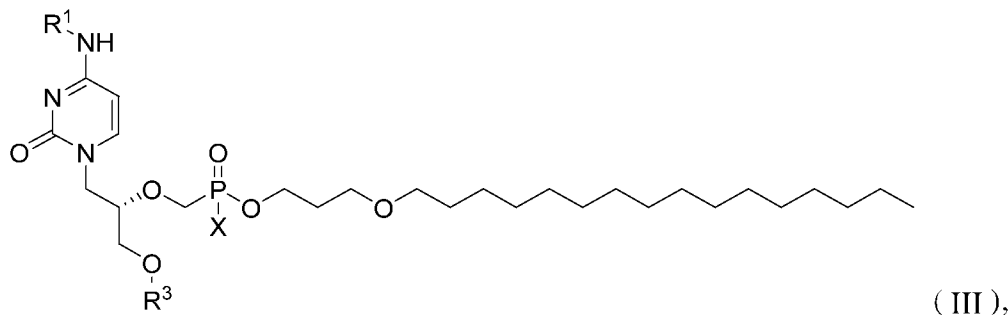
进一步地，上述化合物为式 (II) 所示的化合物：



在一些优选的实施方式中，式 (II) 中，R¹ 选自取代或未取代的芳基羰基，尤其是取代或未取代的苯基羰基；C1-C6 烷基羰基，尤其是 C1-C4 烷基羰基；并且

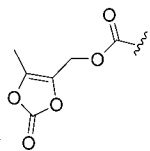
R² 为 ，其中 R⁷ 选自取代或未取代的 C15-C20，尤其是 C16-C20 直链烃基。

进一步地，上述化合物为式 (III) 所示的化合物：



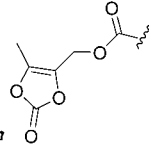
作为限制的，当 X 为 -OR⁶ 时，所述 R¹、R³、R⁶ 不同时为 H；当 X 与 R³ 组合成一个化学键时，所述 R¹ 不为 H。

在一些实施方式中，式 III 中，R¹ 选自 H；取代或未取代的芳基羰基，尤其是取代或未取代的苯基羰基；CH₃OCH₂CH₂O 羰基；C1-C5 烷基氧羰基；CH₃OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O 羰基；CH₃CH₂CH₂COOCH(CH₃)O 羰基；取代或未取代的杂芳基烷基氧羰基，尤其是取代或未取代的五元环碳酸酯基 C1-C2 烷氧基羰基，诸



如 ；取代或未取代的杂芳基烷基氧羰基、(CH₃)₂CHCOOCH(CH₃)O 羰基、CH₃COOCH(CH₃)O 羰基；

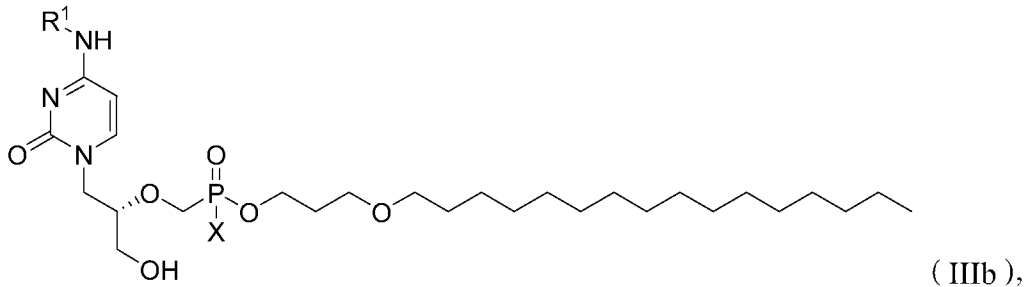
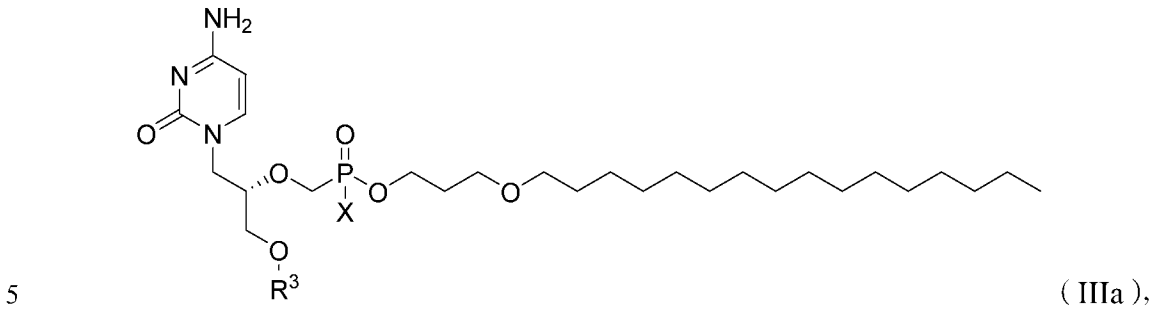
R³ 选自 H；甲酰基、取代或未取代的芳基羰基，尤其是取代或未取代的苯基羰基；C1-C5 烷基氧羰基；CH₃OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O 羰基；C1-C8 烷基羰基；(CH₃)₂CHCOOCH(CH₃)O 羰基；取代或未取代的杂芳基烷基氧羰基，尤其是取代或未取



代的五元环碳酸酯基 C1-C2 烷氧基羰基, 诸如 ; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 羰基; 以及

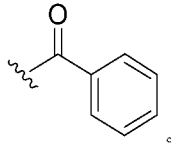
X 为羟基。

在一些实施方式中, 上述化合物为 (IIIa) 或 (IIIb) 所示的化合物:



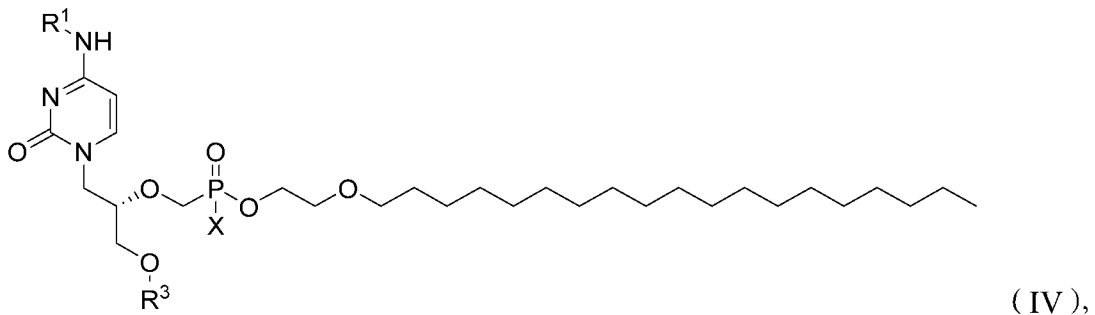
其中所涉及的 X、R¹ 或 R³ 如上文所限定。

优选地, 式 (IIIa) 中, R³ 为 H;



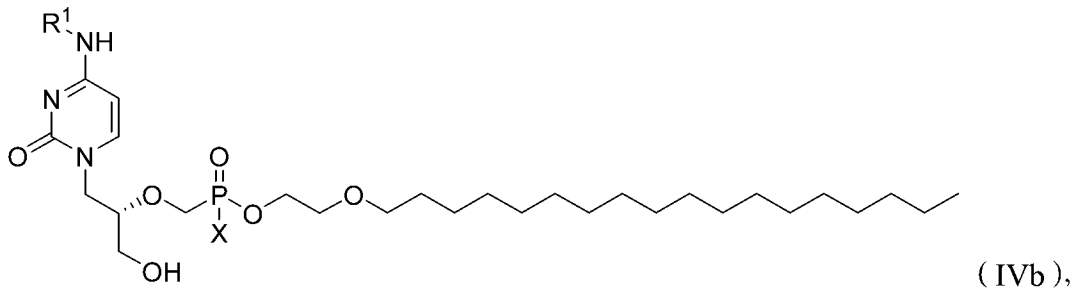
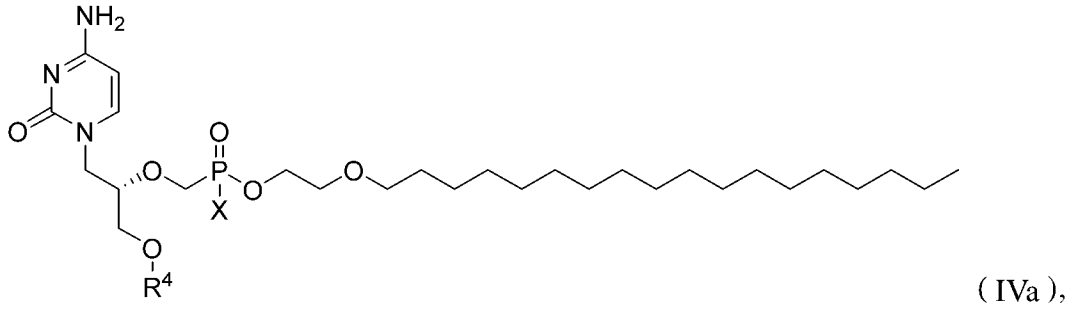
一些实施例中, R³ 为 。

10 一些实施例中, 上述化合物为式 (IV) 所示的化合物:



作为限制的, 当 X 为 -OR⁶ 时, 所述 R¹、R³、R⁶ 不同时为 H; 当 X 与 R³ 组合成一个化学键时, 所述 R¹ 不为 H。

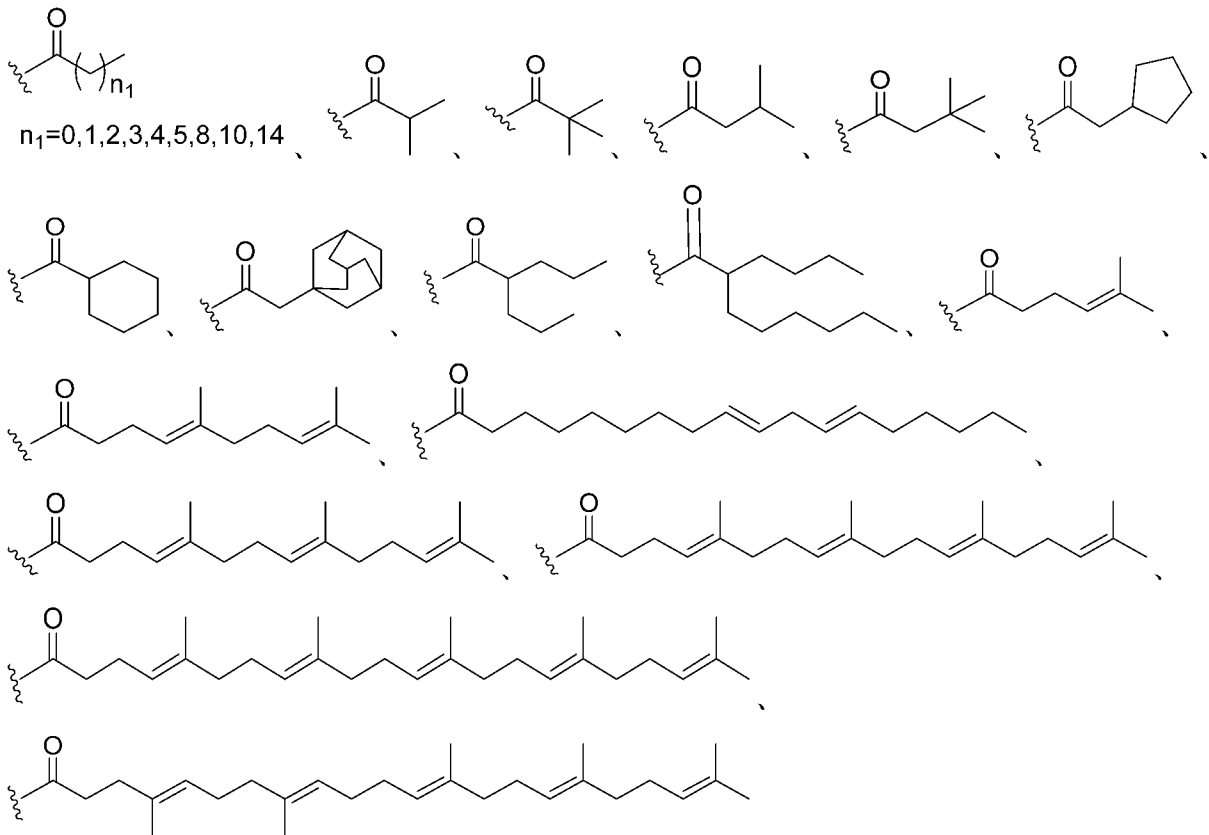
在一些实施方式中, 上述化合物为 (IVa) 或 (IVb) 所示的化合物:



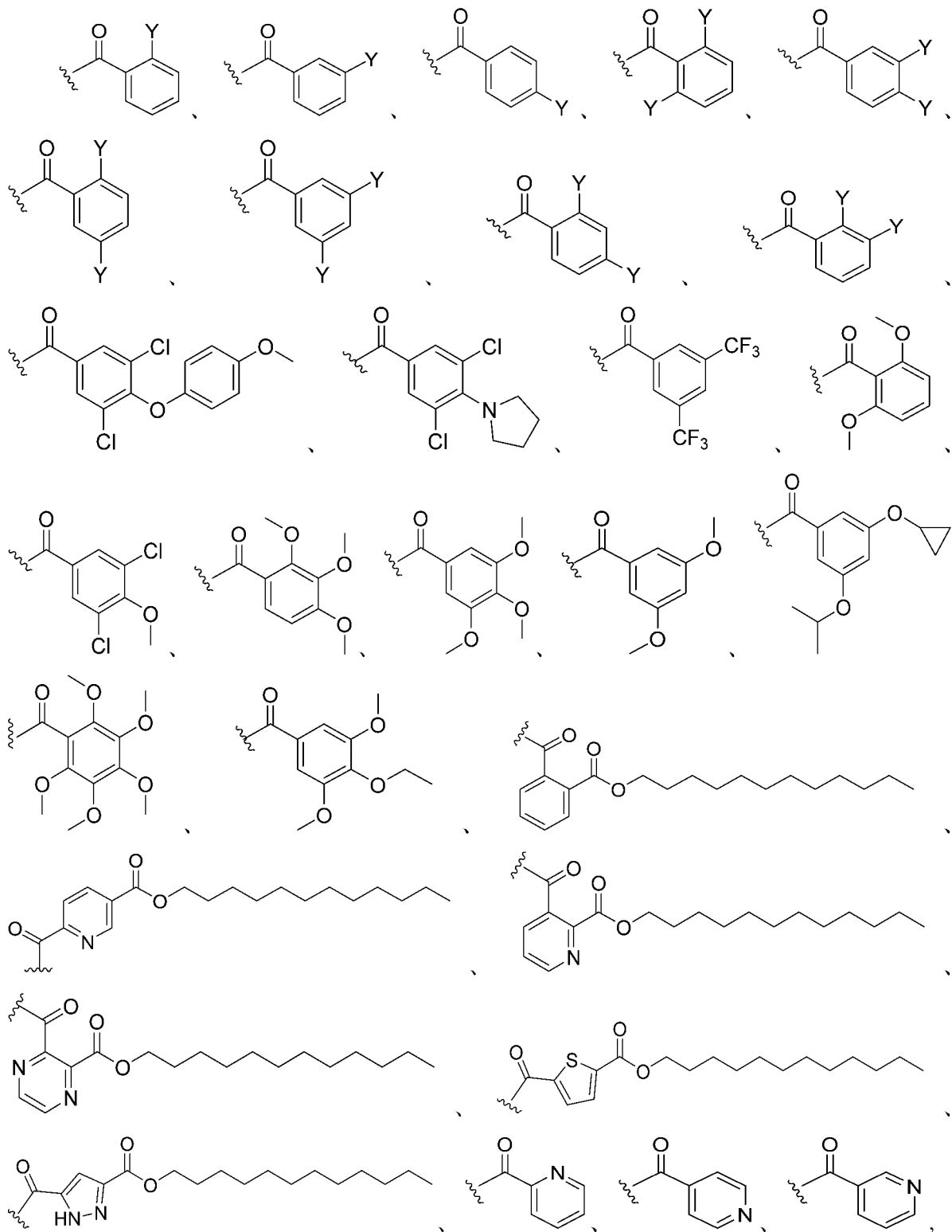
其中所涉及的 X、R¹ 或 R³ 如上文所限定。

进一步地，在上述所有通式中，R¹ 选自取代或未取代的烃基羰基，具体地，包括以

5 下所示的基团：



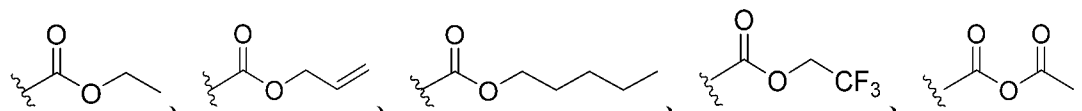
进一步地，上述 R¹ 选自取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基，具体地，包括以下所示的基团：

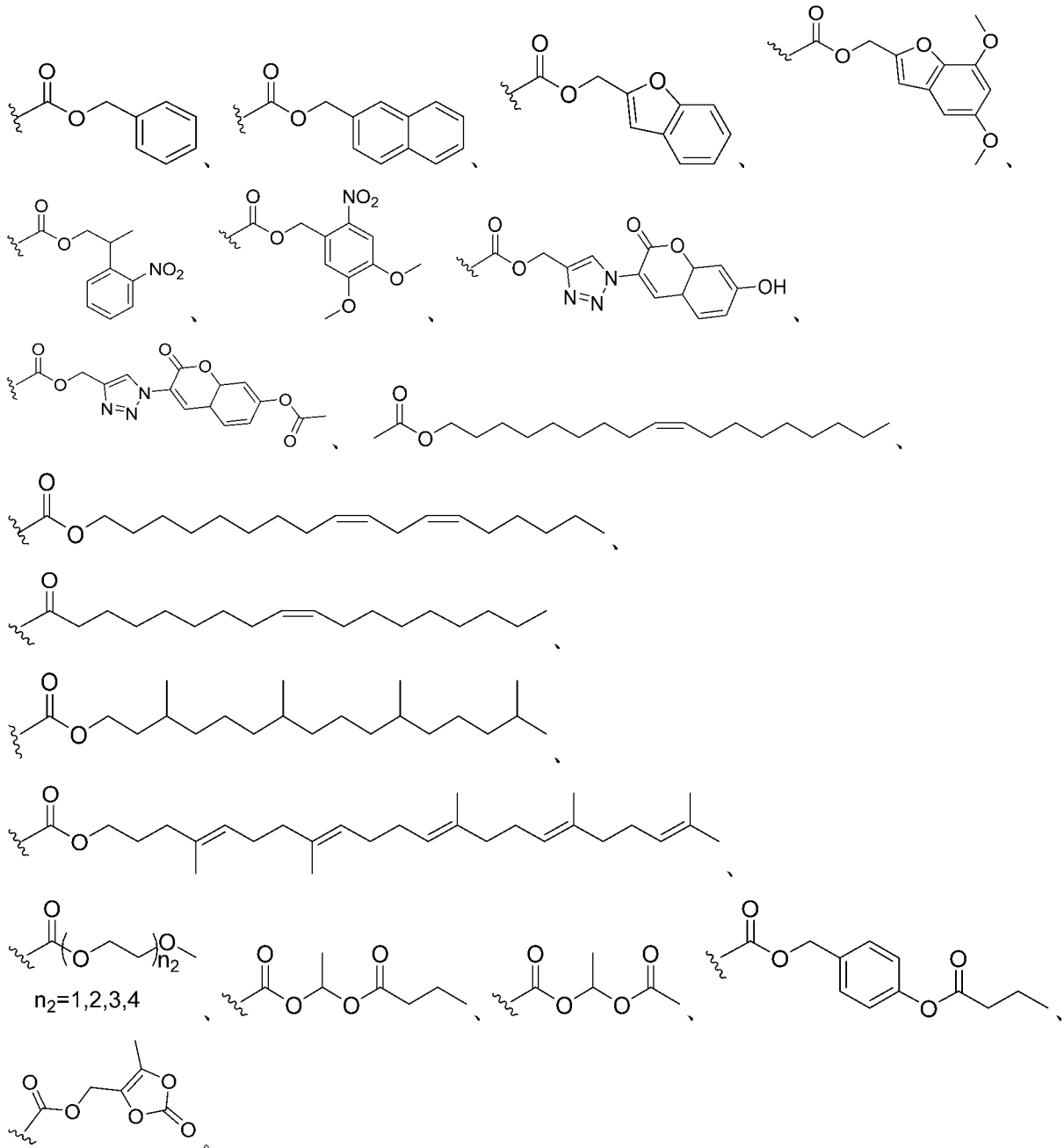


5

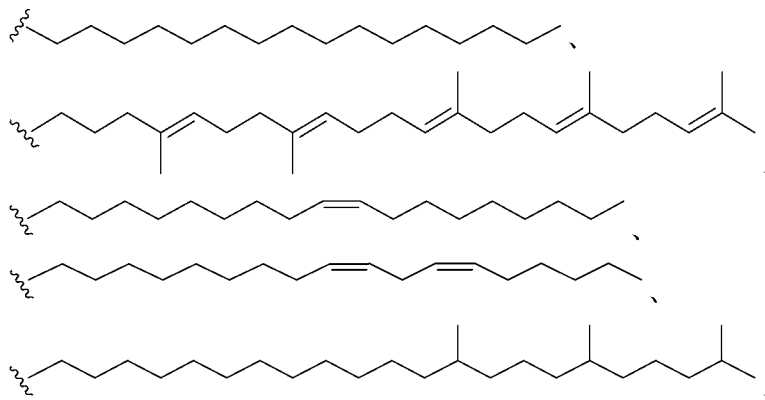
其中，Y选自H、F、Cl、Br、Me、-OMe、-OEt、-CF₃或-CN。

10 进一步地，上述 R¹ 选自取代或未取代的烷氧基羰基，具体地，包括以下所示的基团：

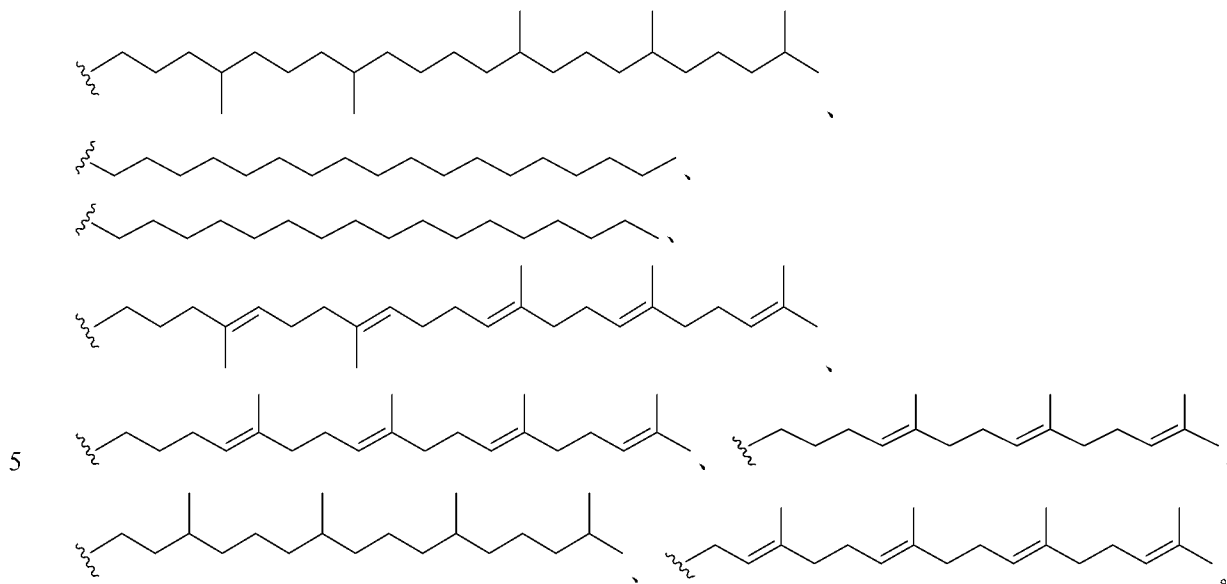




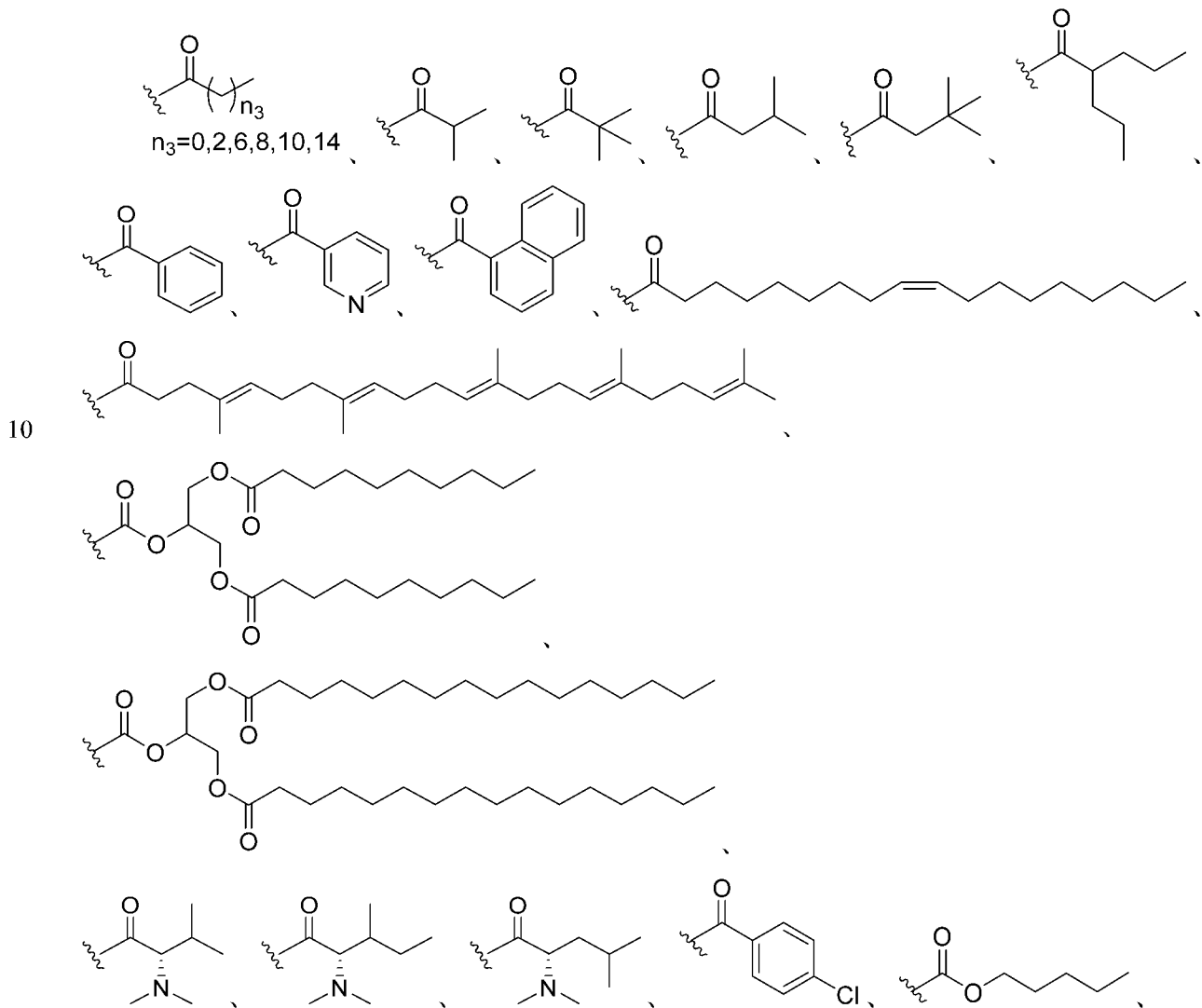
10 进一步地，上述 R⁷ 包括以下基团：

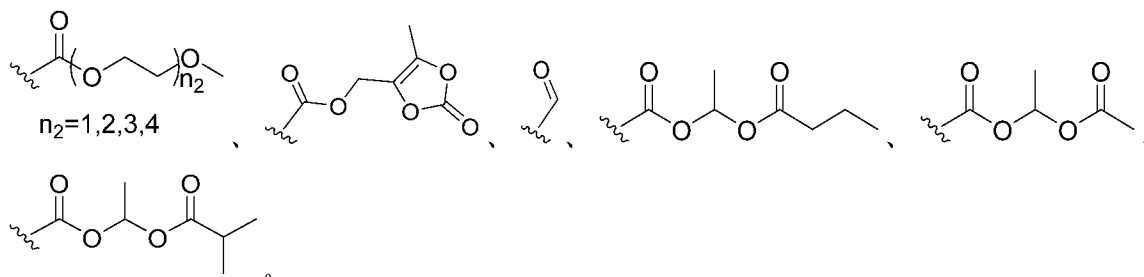


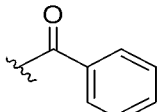
15




具体地，R³ 包括以下基团；

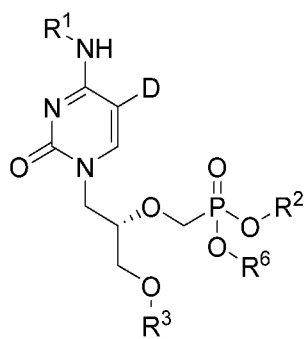




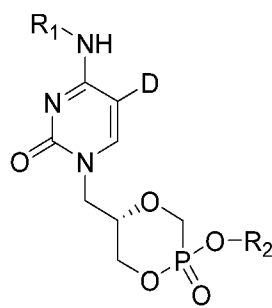
一些实施例中, R^3 为 。

一些实施例中, R^3 为 。

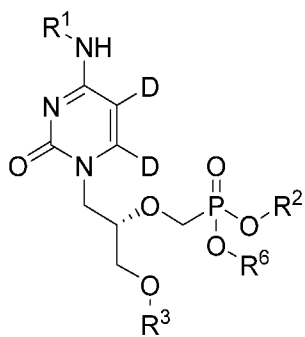
5 进一步地, 上述化合物包括式 (Va) ~ 式 (Vd) 所示的化合物:



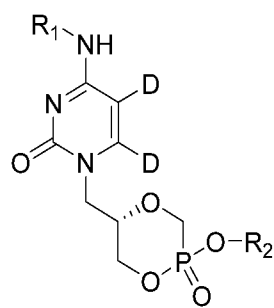
(Va)



(Vb)



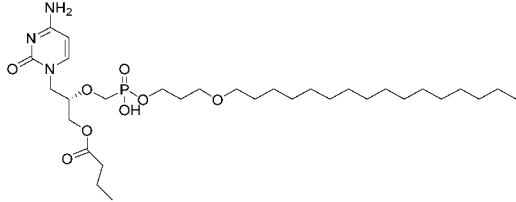
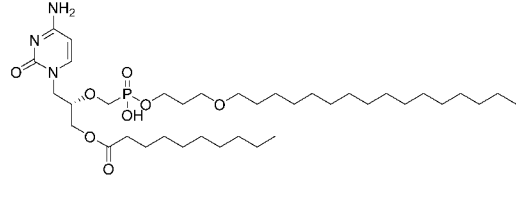
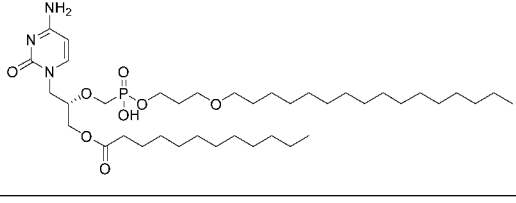
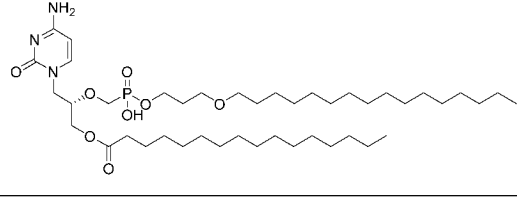
(Vc)



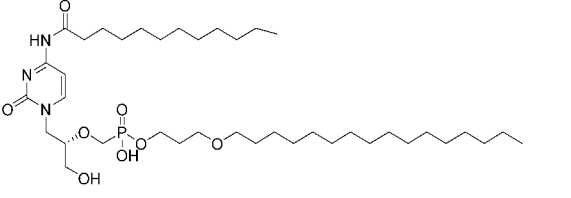
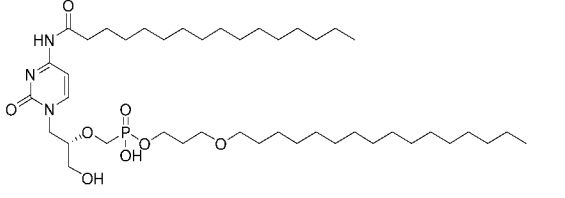
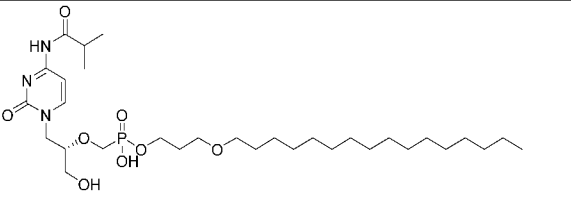
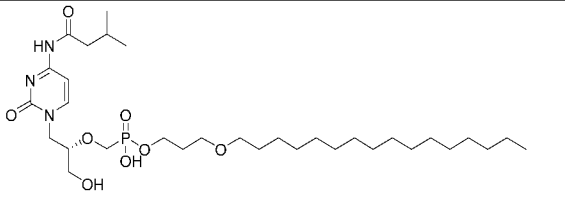
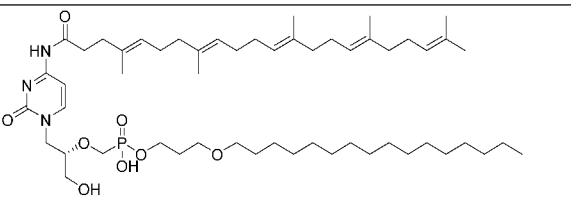
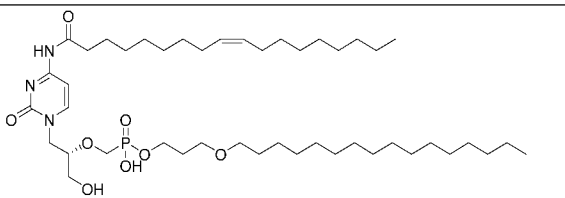
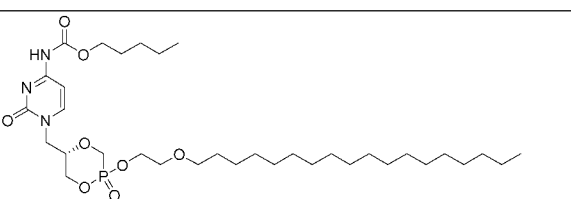
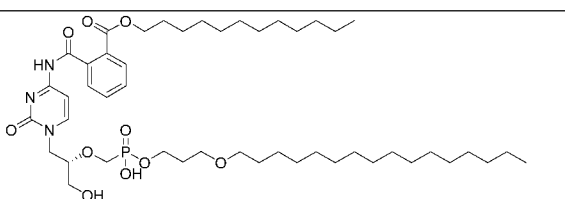
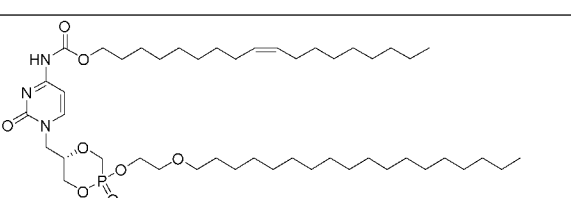
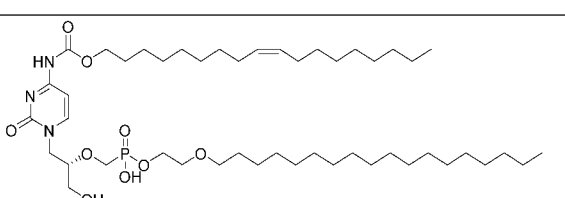
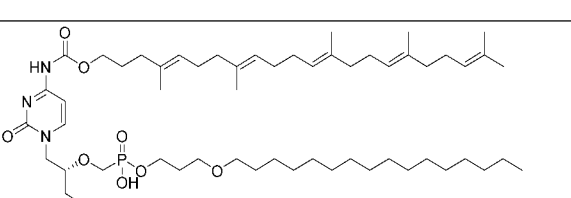
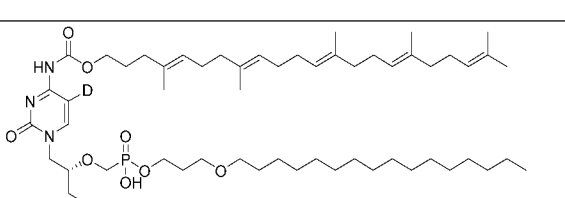
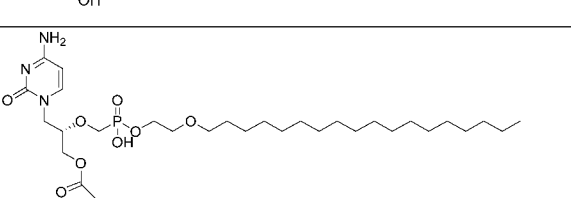
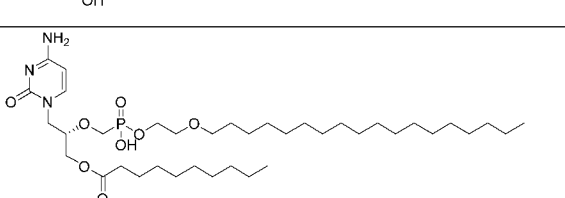
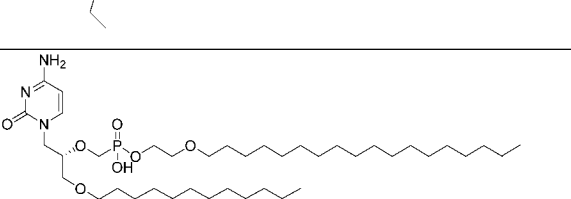
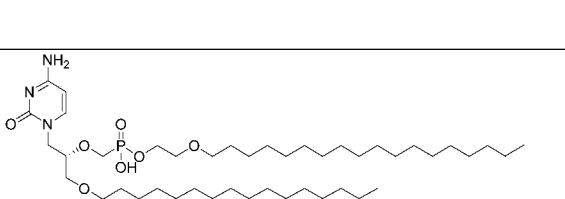
(Vd)

化合物包括以下表 1a、1b 所示的化合物:

表 1a

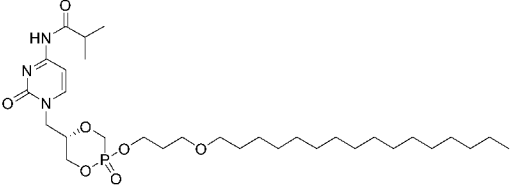
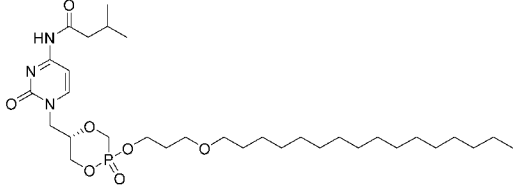
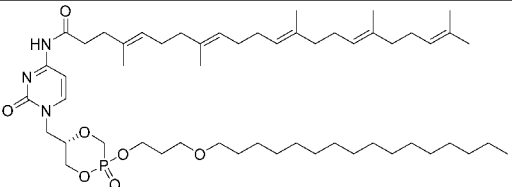
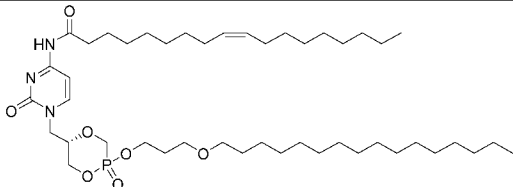
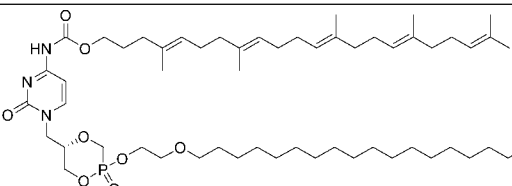
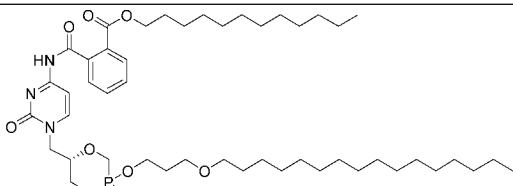
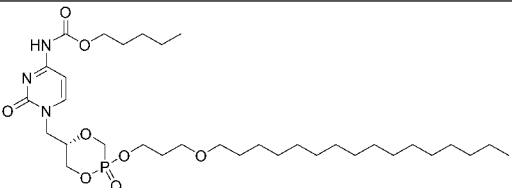
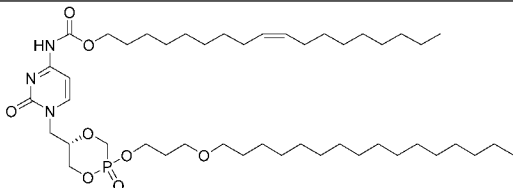
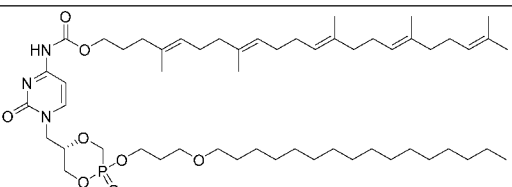
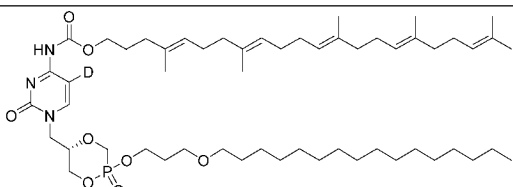
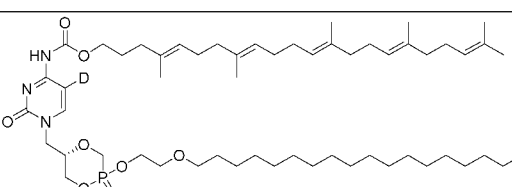
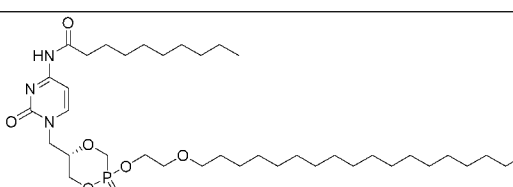
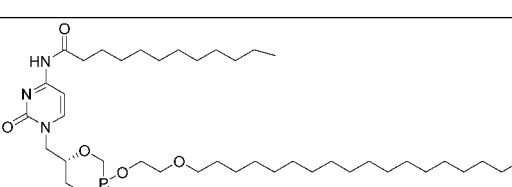
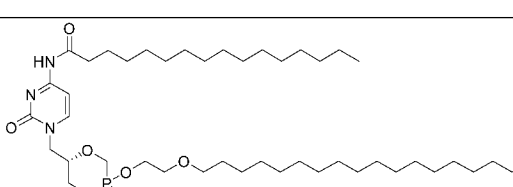
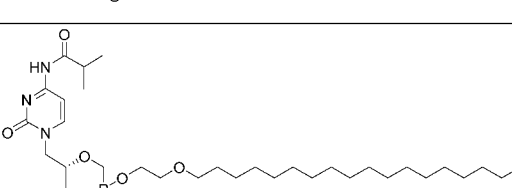
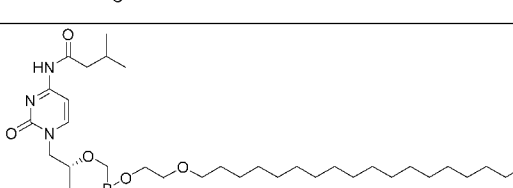
1a		2a	
3a		4a	

5a		6a	
7a		8a	
9a		10a	
11a		12a	
13a		14a	
15a		16a	
17a		18a	
19a		20a	

21a		22a	
23a		24a	
25a		26a	
27a		28a	
29a		30a	
31a		32a	
33a		34a	
35a		36a	

37a		38a	
39a		40a	
41a		42a	
43a		44a	
45a		46a	
47a		48a	
49a		50a	
51a		52a	

53a		54a	
55a		56a	
57a		58a	
59a		60a	
61a		62a	
63a		64a	
65a		66a	
67a		68a	

69a		70a	
71a		72a	
73a		74a	
75a		76a	
77a		78a	
79a		80a	
81a		82a	
83a		84a	

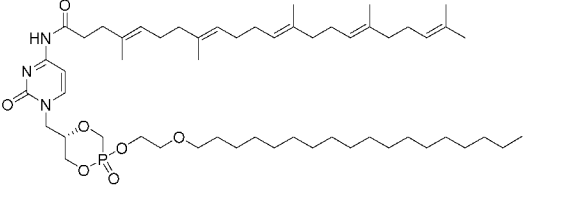
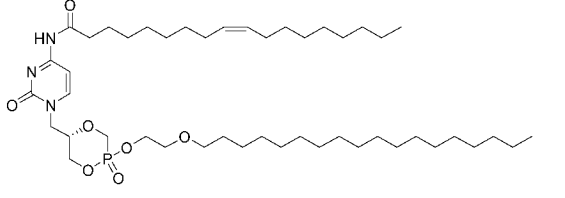
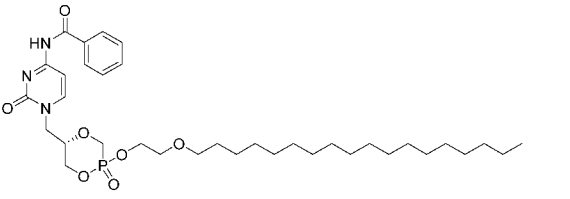
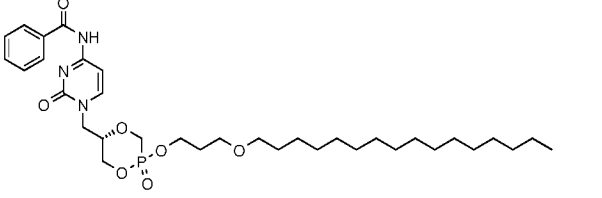
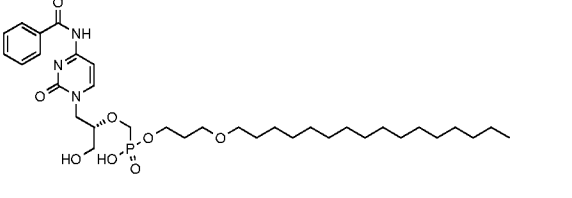
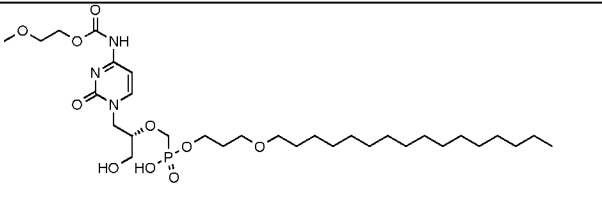
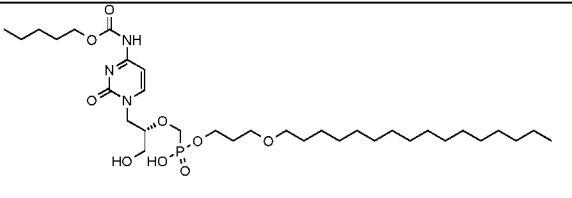
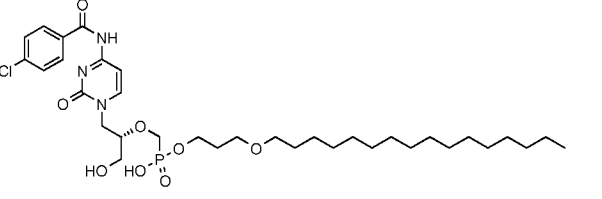
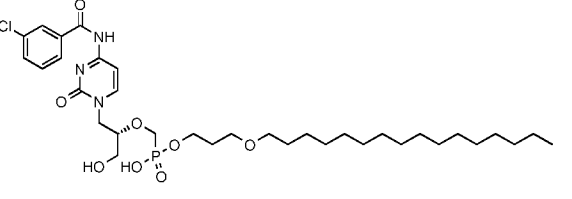
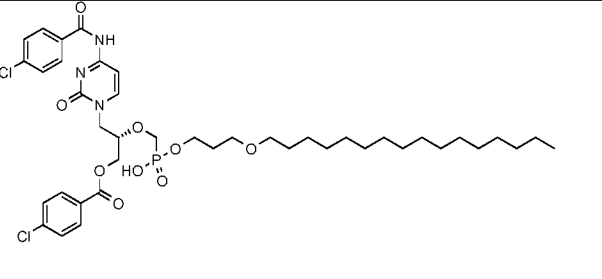
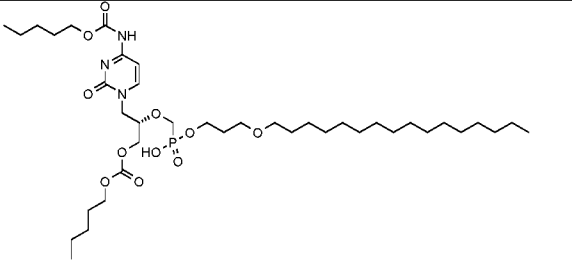
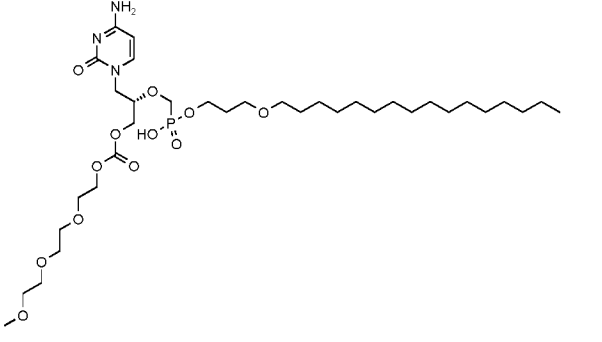
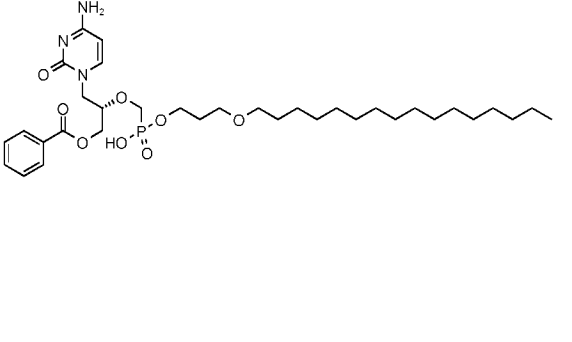
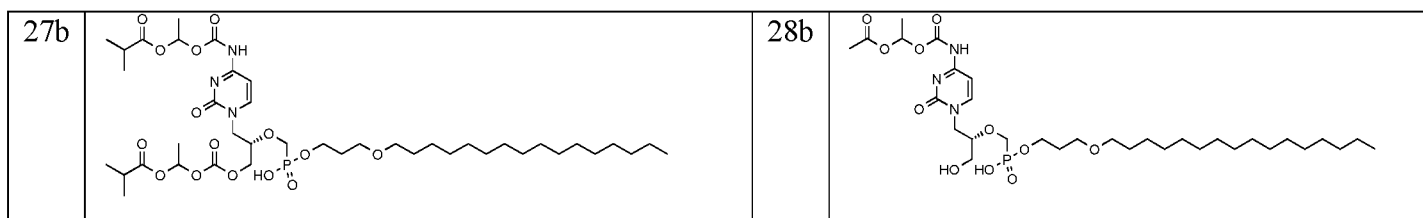
85a		86a	
87a			

表 1b

1b		2b	
3b		4b	
5b		6b	
7b		8b	
9b		10b	

11b		12b	
13b		14b	
15b		16b	
17b		18b	
19b		20b	
21b		22b	
23b		24b	
25b		26b	



本申请提供的化合物，可用于制备治疗、抑制或预防病毒感染或病毒感染所致疾病的药物。在一些实施方式中，病毒感染包括乙肝病毒 (HBV)、新冠病毒 (SARS-COV-2)、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV)、单纯疱疹病毒 (HSV)、BK 病毒、JC 病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、埃博拉病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、正痘病毒、丙肝病毒 (HCV)、呼吸道合胞体病毒 (RSV)、登革热病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和/或鼻病毒引起的感染。

进一步地，上述正痘病毒包括重型和轻型天花病毒、猴痘病毒、牛痘病毒、骆驼痘病毒、传染性软疣、羊痘病毒、aractuba 病毒 (ARAV)、BeAn 58058 病毒 (BAV)、cantagalo 正痘病毒 (CTGV)、小鼠痘病毒、象痘病毒、牛痘苗病毒 (VV)、兔痘病毒、浣熊痘病毒、臭鼬痘病毒、沙鼠痘病毒和田鼠痘病毒。优选地，本申请公开的化合物可用于制备治疗、抑制或预防哺乳动物的猴痘病毒或天花病毒感染所致疾病的药物。

本申请提供的化合物，可用于制备治疗、抑制或预防病毒感染引发疾病的药物。进一步地，病毒感染引发的疾病包括 DNA 病毒感染所引起的疾病，具体地，疾病选自视网膜炎、肺炎、膀胱炎、蛋白质病变等。

本申请提供的化合物，还可用于制备治疗、抑制或预防细胞增殖引发疾病的药物。进一步地，细胞增殖引发疾病为肿瘤或癌症，具体地，肿瘤或癌症选自多发性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、实体瘤、难治性实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、血液瘤、神经母细胞瘤、结直肠癌、宫颈癌、肺癌、白血病、乳腺癌、胰腺癌、B-细胞恶性肿瘤、转移性肿瘤和结肠癌。

本申请还提供一种药物组合物，包括上述化合物中的一种或多种，以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。具体地，药学上可接受的载体包括乳膏、乳剂、凝胶、脂质体和纳米颗粒中的一种或多种；药学上可接受的赋形剂包括粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂中的一种或多种。

进一步地，上述药物组合物适用于口服施用或者注射施用。

本申请还提供一种试剂盒，该试剂盒包括上述任意一种或多种化合物或药学上可接受的盐或酯或者任意一种或多种所述的药物组合物。

本申请提供的特定化合物或其药学上可接受的盐或酯或者含有其的药物组合物，能够有效地治疗、抑制或预防哺乳动物的病毒感染和/或细胞增殖疾病，尤其是天花和猴痘，且至少具有改变体内的药代动力学性质、调整药物在体内的吸收和分布、改善药物的稳定性和溶解性、减低毒性和不良反应、提高向特定部位的转运和分布、提高缓释效果、延长作用时间等效果中的一种或多种。

附图说明

图 1 为试验化合物的抑制活性-药物浓度曲线图。

图 2 示出了小鼠死亡替代终点的死亡曲线图，其中图 2a 为体重变化图，图 2b 为替代终点死亡曲线。

5 图 3 示出了小鼠实际死亡曲线图，其中图 3a 为体重变化图，图 3b 为实际死亡曲线。

具体实施方式

为了对本发明的说明书中所使用的术语提供清楚且一致的理解，在下文中提供一些定义。此外，除了特殊说明，本发明所用的全部技术和科学术语具有同本发明所属领域中普通技术人员通常所理解的相同的含义。

10 当在权利要求和/或说明书中与术语“包括”结合使用时，词语“一”的使用可以表示“一个/种”，但它也与“一个/种或多个/种”，“至少一个/种”和“一个/种或多于一个/种”的含义一致。类似地，词语“另一个/种”可以表示至少第二个/种或者很多个/种。

如在本说明书和权利要求中所使用的词语“包括”、“具有”以及同义词是包括性的和开放式的，并且不排除另外的未列出的要素或处理步骤。术语“约”或“大约”用于表示该值包括在确定该值中所用的仪器和方法带来的误差。

15 本发明所用术语“药学上可接受的”是指该术语描述的药物、药品、惰性成分等，适合用于与人和低等动物的组织相接触，而没有异常毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等，与合理的利益/风险比率相称。它优选的是在药典或其它公认的药典中列出的用于动物，更特别是用于人的化合物、组合物以及制剂等。

20 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的化合物的盐。理想的化合物的盐（碱性、酸性或带电官能团）可以保留或改善如本发明所定义的母体化合物的生物活性和性质，并且不是生物学上不需要的。

术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯（可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物）。本发明的化合物本身也

25 可以是酯。

术语“前药”或其等同表述是指在体外或体内直接或间接转化成活性形式的药剂（例如参见 R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth. (1985), "Design of Prodrugs". 360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt, R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (Eds.) (2007), "Prodrugs: Challenges and Rewards, XVIII, 1470 p. Springer)。前药可用于改变具体药物的生物分布（例如，使药剂通常不会进入蛋白酶反应位点）或药代动力学。已经使用多种基团例如酯、醚、磷酸酯/盐等来修饰化合物以形成前药。当将前药施用至受试者时，该基团通过酶促或非酶促、还原、氧化或水解地裂解掉，或者以其它方式释放出活性化合物。如本文中所使用的，“前药”包括药学上可接受的盐，或药学上可接受的溶剂化物，以及上文的任何结晶形式。前药通常（尽管不一定）是药学上无活性的，

直至其转化为活性形成。

应当理解的是本发明所用术语“取代”或“被取代”包括隐含的条件，即这种取代随着取代原子化合价和取代基的变化，取代产生稳定的化合物（例如化合物不能自发进行重排、环化、消除等过程）。如本发明所用术语“取代的”包括有机化合物所有允许的取代基。在广义上，允许的取代基包括的无环和环状，支链化和非支链化，碳环和杂环，芳香族和非芳香族的有机化合物。取代基可以是一个或多个。例如，术语“取代的”是指当上述基团与在一个或多个位置被取代时，取代基包括酰基氨基（包括氨基甲酰基和脲基）、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷氧基羰基、羧基、羧基、氨基羰基、单和二烷基氨基羰基、氰基、叠氮基、卤素（F、Cl、Br 和 I）、羟基、硝基、三氟甲基、硫基、烷硫基、芳硫基、烷硫基羰基、硫代羧酸酯、低烷基、低链烯基、低炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、低烷氧基、芳氧基、芳氧基羰氧基、苄氧基、苄基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、磺酰基、硫酸盐、磺酸盐、磺酰胺、磷酸盐、膦酸盐、亚氨基、甲酰基等。如果允许，任何上述取代基可以进一步被取代，例如被烷基、芳基或其它基团取代。

术语“烃基羰基”、“芳基羰基”、“杂环羰基”或“烃氧基羰基”指-C(=O)R_a，R_a为烃基、芳基、杂芳基、杂环基或烃氧基。术语“烃氧基”指-OR_b，R_b为烃基。例如，表述“C4-C30羰基”是指其中 R_a具有 3 至 29 个碳原子的“-C(=O)R_a”，具体地，碳原子数可以是 3、9、11、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29，并且 R_a可为取代或未取代的烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的三元环、四元环、五元环、取代或未取代的烃氧基。

术语“C15-C30 烃基”表示在烃基结构中具有 15 至 30 个碳原子，具体地，碳原子数可以是 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30，术语“C1-C16 烃基”表示在烃基结构中具有 1 至 16 个碳原子，具体地，碳原子数可以是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16。

本发明所用术语“芳基”或“芳基环”是指在共轭单环或多环体系（稠合或非稠合的）中具有“4n+2”个（ π ）电子，并具有 6 至 14 个环原子的芳族基团，其中 n 是 1 至 3 的整数。多环系统包括至少一个芳环。芳基可以直接连接或通过 C1-C3 烷基（也称为芳基烷基或芳烷基）连接。芳基的实例包括但不限于苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、甲苯基、萘基、联苯基、三联苯基、茚基、苯并环辛烯基、苯并环庚烯基、萘基、萘基、茚基、菲基、蒽基等。术语“芳基”包括未取代的芳基和取代的芳基。

本发明所用术语“杂芳基”或“杂芳基环”是指在共轭单环或多环体系（稠合或非稠合的）中具有“4n+2”个（ π ）电子的芳族基团，其中 n 是 1 至 3 的整数，并包括一个至六个杂原子（例如 N、O、S、P）或者包括杂原子（例如 NH、NR_x（R_x 是烷基、酰基、芳基、杂芳基或环烷基）、PO²、SO、SO₂ 等）的基团。多环系统包括至少一个杂芳环。杂芳基可以直接连接或通过 C1-C3 烷基（也称为杂芳基烷基或杂芳烷基）连接。杂芳基可以与碳连接的或者与杂原子连接的（例如，通过氮原子）。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基；异恶唑基、

噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、色烯基、异色烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹唑啉基、喹啉酮基、异喹啉酮基、喹喔啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基、吡唑基、菲啶基、吡啶基、茛基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、二苯并呋喃基等。术语“杂芳基”包括未取代的杂芳基和取代的杂芳基。术语“C5-Cn杂芳基”，其中 n 是 6 至 15 的整数，表示在环结构中具有从 5 至所示“n”个原子的杂芳基，包括至少一个如上所定义的杂环基团或原子。

在一些实施方式中，本发明提供了一种磷酸酯类化合物，或其药学上可接受的盐或酯，在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染疾病或细胞增殖疾病的药物中的用途，该磷酸酯化合物选自但不限于表 1a 和表 1b 所列化合物。

术语“氨基酸残基”是指氨基酸上的羧基脱羟基基团后的主要部分。

本发明所用术语“氨基酸”通常是指同时包含羧基和氨基基团的有机化合物。术语“氨基酸”包括“天然”和“非天然”的氨基酸。另外，术语“氨基酸”包括 O-烷基化或 N-烷基化的氨基酸，以及具有含氮、硫或氧的侧链（例如 Lys, Cys 或 Ser）的氨基酸，其中氮、硫或氧原子可以被或不被酰基化或烷基化。氨基酸可以是 L-氨基酸，D-氨基酸或 L-和 D-混合的氨基酸，包括（但不限于）外消旋混合物。

本发明所用术语“天然氨基酸”和等同表达是指通常在天然存在的蛋白质中发现的 L-氨基酸。天然氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸 (Ala)，半胱氨酸 (Cys)，天冬氨酸 (Asp)，谷氨酸 (Glu)，苯丙氨酸 (Phe)，甘氨酸 (Gly)，组氨酸 (His)，异亮氨酸 (Ile)，赖氨酸 (Lys)，亮氨酸 (Leu)，甲硫氨酸 (Met)，天冬酰胺 (Asn)，脯氨酸 (Pro)，谷氨酰胺 (Gln)，精氨酸 (Arg)，丝氨酸 (Ser)，苏氨酸 (Thr)，色氨酸 (Trp)，酪氨酸 (Tyr)， β -丙氨酸 (β -Ala) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 等。

本发明所用术语“非天然氨基酸”是指天然氨基酸的任何衍生物，包括 D-型氨基酸及其衍生物，以及 α -和 β -氨基酸衍生物。应注意的是，在本发明中某些非天然氨基酸的（例如羟脯氨酸）可在自然界中存在某些生物组织或特定蛋白质中。具有许多不同保护基团、适于固相肽合成中直接应用的氨基酸是可以通过购买得到的。除了二十个最常见的天然氨基酸，可以根据本发明使用如下实例的非天然氨基酸和氨基酸衍生物（括号中为常见的缩写）：2-氨基己二酸 (Aad)，3-氨基己二酸 (β -Aad)，2-氨基丁酸 (2-Abu)， α,β -脱氢-2-氨基丁酸 (8-AU)，1-氨基环丙烷-1-羧酸 (ACPC)，氨基异丁酸 (Aib)，3-氨基异丁酸 (β -Aib)，2-氨基-噻唑啉-4-羧酸，5-氨基戊酸 (5-Ava)，6-氨基己酸 (6-Ahx)，2-氨基庚酸 (Ahe)，8-氨基辛酸 (8-Aoc)，11-氨基十一烷酸 (11-Aun)，12-氨基十二烷酸 (12-Ado)，2-氨基苯甲酸 (2-Abz)，3-氨基苯甲酸 (3-Abz)，4-氨基苯甲酸 (4-Abz)，4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸 (Statine, Sta)，氨基氧基乙酸 (Aoa)，2-氨基四氢化萘-2-羧酸 (ATC)，4-氨基-5-环己基-3-羟基戊酸 (ACHPA)，对氨基苯丙氨酸 (4-NH₂-Phe)，2-氨基庚二酸 (Apm)，联苯基丙氨酸 (Bip)，对溴苯丙氨酸 (4-Br-Phe)，邻氯苯丙氨酸 (2-Cl-Phe)，间氯苯丙氨酸 (3-Cl-Phe)，对氯苯丙氨酸 (3-Cl-Phe)，间-氯酪氨酸

(3-Cl-Tyr), 对苯甲酰基苯丙氨酸 (Bpa), 叔丁基甘氨酸 (TLG), 环己基丙氨酸 (Cha), 环己基甘氨酸 (Chg), 锁链素 (Des), 2,2-二氨基庚二酸 (Dpm), 2,3-二氨基丙酸 (Dpr), 2,4-二氨基丁酸 (Dbu), 3,4-二氯苯丙氨酸 (3,4-Cl₂-Phe), 3,4-二氟苯丙氨酸 (3,4-F₂-Phe), 3,5-二碘酪氨酸 (3,5-I₂-Tyr), N-乙基甘氨酸 (EtGly), N-乙基天冬酰胺 (EtAsn), 邻氟苯丙氨酸 (2-F-Phe), 间氟苯丙氨酸 (3-F-Phe), 对氟苯丙氨酸 (4-F-Phe), 间-氟酪氨酸 (3-F-Tyr), 高丝氨酸 (Hse), 高苯丙氨酸 (Hfe), 高酪氨酸羟基赖氨酸 (Hyl), 异羟基赖氨酸 (aHyl), 5-羟色氨酸 (5-OH-Trp), 3-或 4-羟基脯氨酸 (3-或 4-Hyp), 对碘苯丙氨酸-异酪氨酸 (3-I-Tyr), 二氢吡啶-2-羧酸 (Idc), 异艾杜霉素 (Ide), 异亮氨酸 (α -Ile), 异吡啶酸 (Inp), N-甲基异亮氨酸 (MeLys), 间甲基酪氨酸 (3-Me-Tyr), N-甲基缬氨酸 (MeVal), 1-萘基丙氨酸 (1-Nal), 2-萘基丙氨酸 (2-Nal), 对硝基苯丙氨酸 (4-NO₂-Phe), 3-硝基酪氨酸 (3-NO₂-Tyr), 正亮氨酸 (Nle), 正缬氨酸 (Nva), 鸟氨酸 (Orn), 邻磷酸酪氨酸 (H₂PO₃-Tyr), 八氢吡啶-2-羧酸 (Penicillamine), 五氟苯丙氨酸 (F₅-Phe), 苯基甘氨酸 (Phg), 吡啶酸 (Pip), 炔丙基甘氨酸 (Pra), 焦谷氨酸 (PGLU), 肌氨酸 (Sar), 四氢异喹啉-3-羧酸 (Tic), 噻唑烷-4-羧酸 (硫代脯氨酸, Th)。

本发明提供了治疗病毒感染、不适当的细胞增殖等有关哺乳动物疾病的方法。这些方法具体包括给予需要治疗的人或其它哺乳动物治疗学有效量的本发明的化合物。

在一些实施方式中, 本申请提供的化合物可用于制备一种药物, 该药物可用于治疗、抑制或预防病毒感染或病毒感染引发疾病。在一些实施方式中, 本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯用于制备治疗天花病毒感染或由天花病毒引发疾病的药物。在一些实施方式中, 本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯用于制备治疗猴痘病毒感染或由猴痘病毒引发疾病的药物。

本申请提供的化合物, 在治疗、抑制或预防病毒感染以及病毒感染所致疾病上具有很好的效果。同时, 申请人发现本申请提供的化合物在治疗癌症或肿瘤上也有很好的效果。在一些实施方式中, 本申请提供的化合物及其药学上可接受的盐或酯可用于制备药物, 该药物可用于治疗、抑制或预防细胞增殖引发的肿瘤或癌症。

在一些实施方式中, 本申请提供的药物还包括至少一种可药用的载体或稀释剂。在一些实施方式中, 可药用的载体或稀释剂选自乳膏、乳剂、凝胶、脂质体或纳米颗粒。

本发明提供的化合物或药物可以以本领域已知的任何适当方式施用于受试者。合适的给药途径包括但不限于口服; 肠胃外, 例如肌内、静脉内、皮下 (例如注射或植入)、腹腔内、脑池内、关节内、脑内 (脑实质内和脑室内); 鼻腔; 阴道; 舌下; 眼内; 直肠; 局部 (例如透皮); 口腔和吸入。一般通过皮下或肌肉内给药的积存注射法也可用于在限定的时间段内释放本申请公开的化合物或药物。在一些实施方式中, 药物是可注射的制剂。在其它实施方式中, 药物被配制为用于口服施用至受试者。

本发明还提供了包含抗病毒感染化合物或药物的试剂盒。试剂盒通常为容纳各种组分的物理结构的形式, 并且可用于例如实施本文提供的方法。例如, 试剂盒可以包括本发明公开的一种或多种化合物或药物 (例如提供在无菌容器中), 其可为适合施用至受试者的药物组合物的形式。化合物可以以即用型 (例如片剂或胶囊) 形式或以需要例如

在施用前重构或稀释（例如粉末）的形式提供。当化合物为需要使用者被重构或稀释的形式时，该试剂盒还可包括与化合物一起包装或者分别包装的稀释剂（例如无菌水）、缓冲液、药学上可接受的赋形剂等。当采用组合法时，试剂盒可独立地含有几种治疗剂，或者它们可已经在试剂盒中组合。试剂盒的每个组分可以被封装在单独的容器内，并且所有的各种容器可以在单个包装内。本发明的试剂盒可被设计用于适当地保持容纳在其中的组分所需的条件（例如，冷藏或冷冻）。

本文描述的药物或药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。通常，此类准备的方法包括以下步骤：使在此描述的一种化合物（“活性成分”）与一种载体和/或一种或多种其他辅助成分结合，并且然后如果必要和/或希望，使产品成形和/或包装成希望的单剂量单位或多剂量单位。

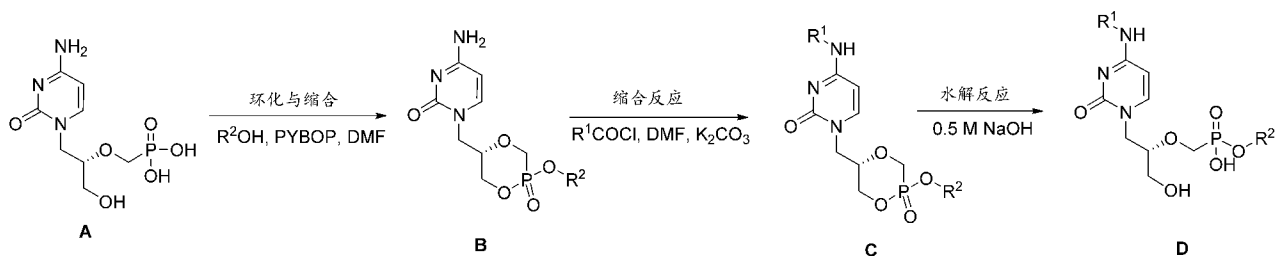
其中药物或药物组合物可以呈一个单一单位剂量和/或呈多个单一单位剂量进行制备、包装和/或批量出售。如在此所使用，“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。该活性成分的量通常等于将要向受试者给予的该活性成分的剂量和/或这样一种剂量的一个合宜部分，例如像这样一种剂量的一半或三分之一。

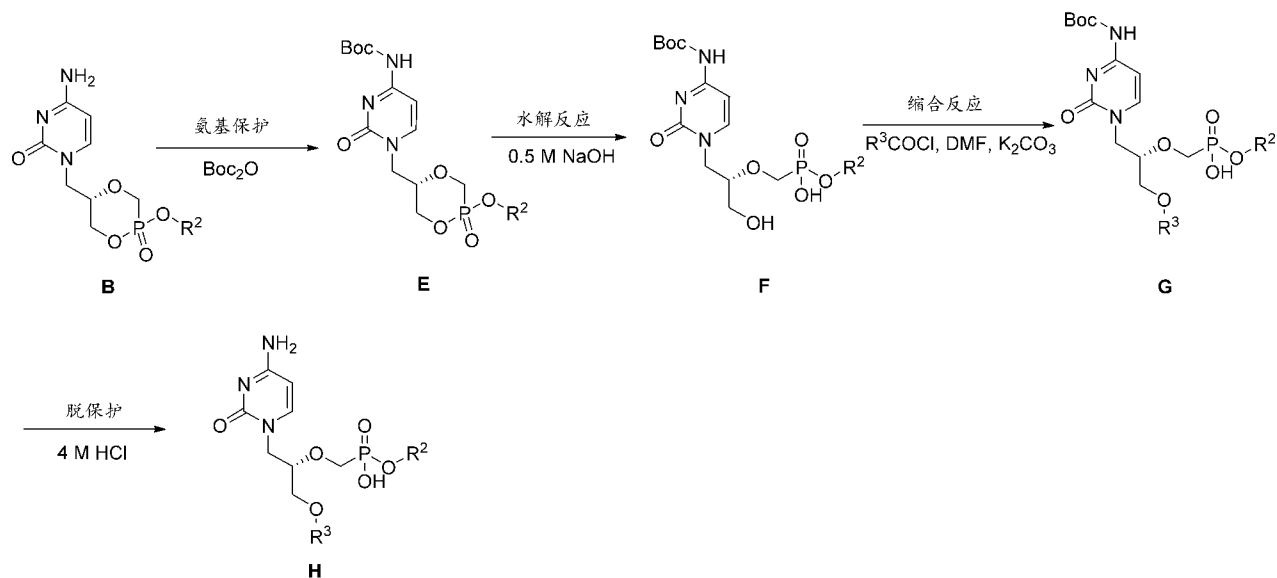
为了更好地理解本发明并更清楚地展示出如何实现本发明，现通过示例的方式，并阐述了根据本发明的实施方式的特征。

实施例

通过参考以下实施例将更容易理解本发明，所述实施例用于说明本发明，而不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

本发明提供的化合物可以通过以下通式进行合成，其中，用于制备本发明的化合物的所有试剂都是市售的或根据文献中已经公开的制备方法进行制备。





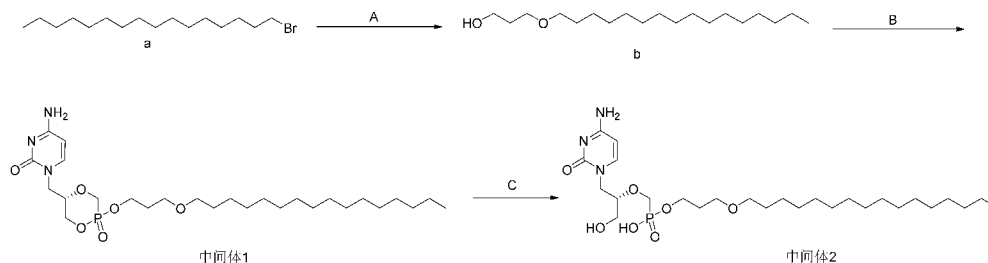
以化合物 A 为起始原料，在缩合剂 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (PYBOP) 作用下，与不同的醇进行环化和缩合反应得到化合物 B；在碱如碳酸钾作用下，化合物 B 上的氨基与酰氯反应得到化合物 C，再经过氢氧化钠溶液水解并酸化可以得到化合物 D；

将上述中间体化合物 B 上的氨基经过 Boc 酸酐保护得到化合物 E，经过氢氧化钠溶液水解得到开环化合物 F，化合物 F 与酰氯缩合得到化合物 G，最后经过脱保护得到化合物 H。

10 通式中所有的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 等 R 基团均如说明书和权利要求书所定义。

除非另有定义或上下文另有明确规定，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。应当理解，与本文所述类似或等同的任何方法和材料可用于本发明的实践或测试。

15 中间体的合成：



步骤 A：反应瓶中加入氢氧化钠（4.91 g，122.82 mmol，1.5 eq.）和 DMF（150 mL）。冰水浴搅拌条件下，缓慢滴加 1,3-丙二醇的 DMF 溶液（28.04 g，368.45 mmol，26.63 mL，

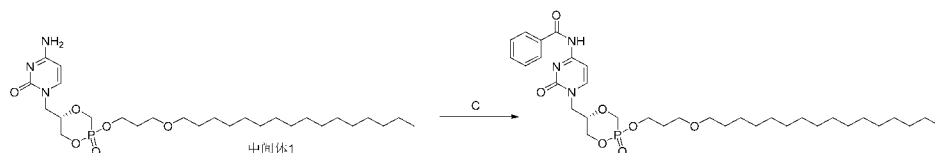
4.5 eq.; 溶于 150 mL DMF)。滴加完毕后, 室温搅拌 10 分钟。将 1-溴十六烷 (25 g, 81.88 mmol, 1.0 eq.) 缓慢滴加入反应体系。滴加完毕后, 95°C 搅拌反应 5 小时。降温至室温, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 水 (300 mL) 萃洗分层, 有机层浓盐水洗三次 (300 mL*3), 有机层无水硫酸钠干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 =100: 0 - 80: 20), 得产物 b (12.5 g, 收率 50.80%)

步骤 B: 反应瓶中加入 [rac-(1S)-1-[(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)甲基]-2-羟基乙氧基] 甲基膦酸 (1.5 g, 5.37 mmol, 1 eq.)、DMF (25 mL) 和 DIPEA (10 mL)。45°C 反应搅拌反应 2 小时。浓缩除去溶剂得白色固体残留物, 加入 DMF (25 mL)、b (2.4 g, 8.06 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (4.17 g, 32.24 mmol, 5.61 mL, 6.0 eq.) 和 pyBOP (8.39 g, 16.12 mmol, 3.0 eq.)。45°C 搅拌反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 90: 10), 得中间体 1 (2 g, 收率 68.47%)。

步骤 C: 反应瓶中加入中间体 1 (100 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 3.68 mmol, 10 eq.)。室温条件下, 搅拌反应 4 小时。反应体系变澄清。冰水浴下, 缓慢滴加 1 N HCl 溶液, 调节 pH 至 1 左右, 大量固体析出, 过滤, 真空干燥得中间体 2 (50 mg, 收率 47.09%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl₃) δ ppm: 0.84 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 26H), 1.49 (s, 2H), 1.74-1.91 (m, 2H), 3.28-3.86 (m, 10H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.22 (d, J=13.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2 Hz, 1H); m/z (ESI⁺): 562.6 (M + H)。

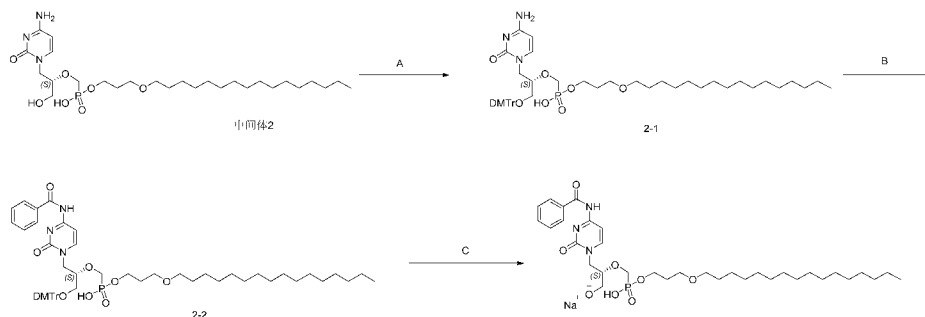
化合物的合成

实施例 1: 化合物 1b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1 (100 mg, 183.93 μmol, 1 eq.)、DCM (15 mL)、和苯甲酰氯 (33.61 mg, 239.11 μmol, 27.76 μL, 1.3 eq.)。0°C 反应搅拌下, 滴加三乙胺 (55.84 mg, 551.80 μmol, 76.70 μL, 3.0 eq.)。室温下反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 97: 3), 得化合物 1a (60 mg, 收率 49.61%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J=15.6 Hz, 26H), 1.54 (s, 2H), 1.85-2.04 (m, 2H), 3.39 (dd, J=12.0, 6.3 Hz, 2H), 3.49 (dt, J=18.5, 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dd, J=14.1, 7.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=27.5, 14.4 Hz, 1H), 4.10-4.48 (m, 7H), 7.53 (t, J=7.5 Hz, 3H), 7.64 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J=6.7 Hz, 2H); ³¹P NMR (203 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.01, 11.97; m/z (ESI⁺): 648.6 (M + H)。

实施例 2: 化合物 2b 的合成

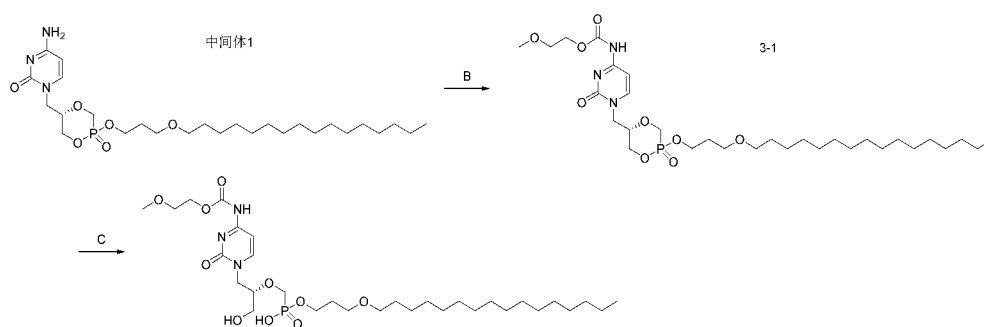


步骤 A: 反应瓶中加入中间体 2 (600 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq.)、DMF (10 mL) 和三乙胺 (5 mL), 室温搅拌半小时, 浓缩除去溶剂, 加入 DMF (10 mL)、1-[氯-(4-甲氧基苯基)-苯基甲基]-4-甲氧基苯 (545 mg, 1.6 mmol, 1.5 eq.) 和三乙胺 (325 mg, 3.2 mmol, 3.0 eq.)。室温搅拌反应一小时, 浓缩除去溶剂。残留物加入 DMF (20 mL), 配制成中
5 中间体 2-1 反应试剂 (46 mg/mL) 备用。

步骤 B: 反应瓶中加入中间体 2-1 反应试剂 (300 mg, 46 mg/mL, 7 mL, 1.0 eq.)、DMF (2 mL) 和 DIPEA (225 mg, 1.74 mmol, 3.0 eq.)。冰水浴下, 缓慢滴加苯甲酰氯 (98 mg, 0.7 mmol, 2.0 eq.)。室温搅拌反应 16 小时。浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离
10 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 92: 8), 得粗产物 2-2 (200 mg, 收率 59.5%)。

步骤 C: 反应瓶中加入粗产品 2-2 (200 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.)、乙腈 (2 mL) 和乙酸 (4 mL)。室温搅拌反应 16 小时。反应液直接注入反相 C-18 硅胶柱分离纯化 (水:
15 乙腈=100: 0 - 35: 65), 冻干得粗产物。粗产物加入水 (2 mL), 随即缓慢滴加碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 再滴加乙腈直至体系澄清。澄清体系经制备柱 (水: 乙腈=100: 0 - 20: 80) 制备得化合物 2b。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.10-1.32 (m, 26H), 1.36 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.40-4.29 (m, 8H), 6.11 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J=18.4, 10.7 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=51.9, 6.8 Hz, 3H), 10.28 (s, 1H); ³¹P NMR (203 MHz, CDCl₃) δ ppm: 16.29; m/z (ESI⁺): 666.6(M+H)。

实施例 3: 化合物 3b 的合成

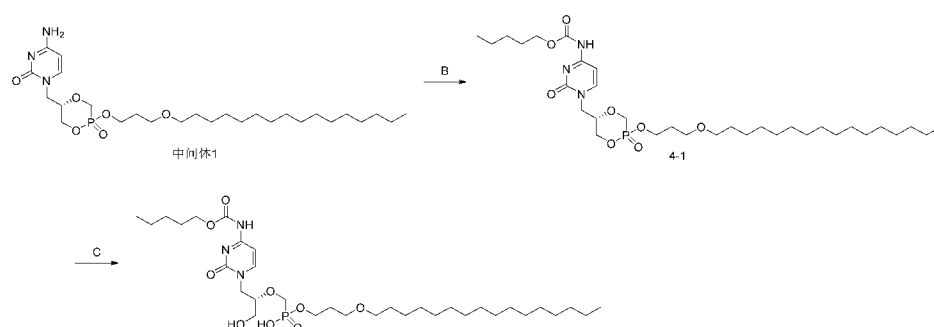


步骤 B: 反应瓶中加入中间体 1 (110 mg, 202.33 μmol, 1 eq.)、DIPEA (78.45 mg, 606.98 μmol, 3 eq.)、2-甲氧基乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (97.6 mg, 404.65 μmol, 2 eq.) 和 DMF (2 mL)。50℃搅拌反应 16 小时。TLC 柱层析检测反应原料消耗完毕。反应体系恢复至
20 室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (40 mL),
25 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:
甲醇=100: 0 - 94: 6) 得产物 3-1 (80 mg, 收率 61.23%)。

步骤 C: 反应瓶中加入 3-1 (80 mg, 123.89 μmol , 1 eq.) 和 THF (4 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (0.5 mol/L, 743.31 μL , 3 eq.), 室温搅拌反应一小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 pH 为 2, 再浓缩除去大部分溶剂。然后粗品产物直接用 C-18 反相柱分离纯化 (水: 乙腈=100: 0 - 60: 40),

5 冻干得化合物 3b (53.1 mg, 收率 64.60%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 26H), 1.54 - 1.62 (m, 2H), 1.86 - 1.94 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.71 (m, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 3H), 3.93 (ddd, J = 21.8, 13.6, 8.6 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):664.5(M+H).

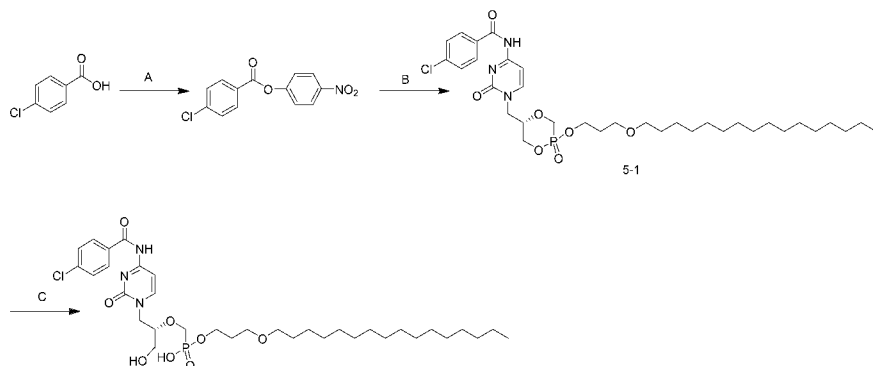
实施例 4: 化合物 4b 的合成



步骤 B: 反应瓶中加入中间体 1 (102 mg, 187.61 μmol , 1 eq.), DIPEA (72.74 mg, 562.84 μmol , 3 eq.) 和 DMF (2 mL)。反应体系搅拌状态下滴加氯甲酸正戊酯 (56.51 mg, 375.22 μmol , 2 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液, 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时。TLC 柱层析检测反应原料消耗完毕。反应体系恢复至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (40 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 94: 6) 得产物 4-1 (64 mg, 收率 51.86%)。

步骤 C: 反应瓶中加入 4-1 (64 mg, 97.29 μmol , 1 eq.) 和 THF (3 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (0.5 mol/L, 486.46 μL , 2.5 eq.), 室温搅拌反应一小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 pH 为 2, 再浓缩除去大部分溶剂。然后粗品产物直接用 C-18 反相柱分离纯化 (水: 乙腈=100: 0 - 50: 50), 冻干得化合物 4b (17.7 mg, 收率 27.23%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.30 - 1.36 (m, 26H), 1.40 - 1.47 (m, 4H), 1.55 - 1.61 (m, 2H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.63 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.90 (td, J = 13.9, 8.4 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):676.6(M+H).

实施例 5: 化合物 5b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入对氯苯甲酸 (0.5 g, 3.19 mmol, 1.0 eq.)、二氯甲烷 (15 mL)、对硝基苯酚 (533 mg, 3.83 mmol, 1.2 eq.) 和 DCC (0.79 g, 3.83 mmol, 1.2 eq.)。室温搅拌过夜, 过滤除去固体, 母液浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 0 - 75: 25), 得产物 4-硝基苯基-4-氯苯甲酸酯 (0.8 g, 收率 92%)

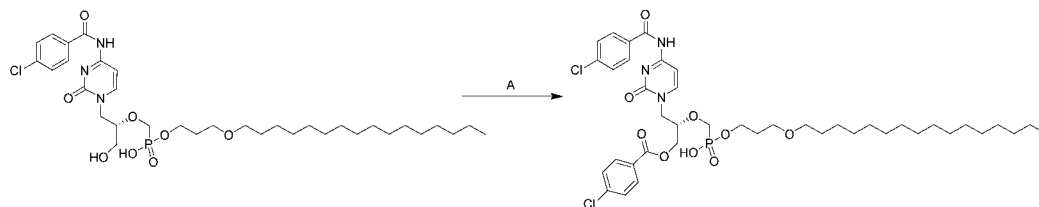
步骤 B: 反应瓶中加入中间体 1 (0.15 g, 0.275 mmol, 1 eq.)、4-硝基苯基-4-氯苯甲酸酯 (0.191 g, 0.689 mmol, 2.5 eq.)、DMF (5 mL) 和 DIPEA (0.11 g, 0.827 mmol, 3.0 eq.)。50°C 搅拌反应 8 小时, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 水 (15 mL), 萃洗分层, 有机层浓盐水洗 3 次。浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 0 - 95: 5), 得产物 5-1 (130 mg, 收率 69.1%)。

步骤 C: 反应瓶中加入 5-1 (80 mg, 0.12 mmol, 1 eq.)、四氢呋喃 (5 mL) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 469 μ l, 2.0 eq.)。室温条件下, 搅拌反应 1.5 小时。反应体系变澄清。冰水浴下, 缓慢滴加 1 N HCl 溶液, 调节 pH 至 1 左右, 加水冻干后, 粗产品反相 C-18 硅胶柱分离纯化 (水: 乙腈 = 100: 0 - 30: 70), 冻干得化合物 5b (45 mg, 收率 54.1%)。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.89 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=10.9$ Hz, 26H), 1.48 (s, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 3.36 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.75-4.05 (m, 6H), 4.28 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); m/z (ESI^+): 700.5 (M + H).

实施例 6: 化合物 6b 的合成

除了使用间氯苯甲酸之外, 合成步骤同实施例 5, 得产物化合物 6b (35 mg, 收率 38.02%)。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 26H), 1.50 - 1.55 (m, 2H), 1.87 - 1.93 (m, 2H), 3.41 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J=12.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=13.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.91 - 3.99 (m, 2H), 4.06 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); m/z (ESI^+): 700.5 (M + H).

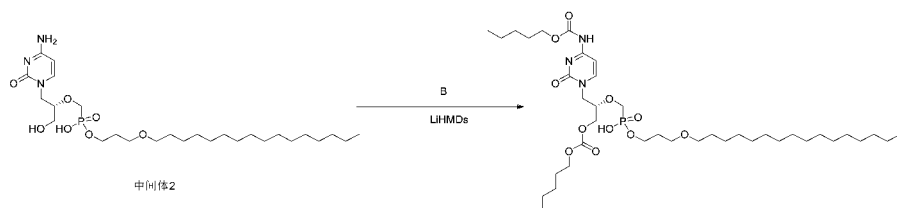
实施例 7: 化合物 7b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入化合物 5b (84 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) DMF (4 mL) 和 NaH

(47.98 mg, 1.20 mmol, 60% purity, 10.0 eq.)。室温搅拌 20 分钟。4-硝基苯基-4-氯苯甲酸酯 (66.7 mg, 0.239 mmol, 2.1 eq.) DMF (0.5 mL) 溶液滴加入反应。室温搅拌反应 3 小时, 加入乙酸乙酯 (25 mL) 稀释, 低温环境, 滴加 1 N HCl 淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次, 干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 80: 20), 得化合物 7b (35 mg, 收率 33.32%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, J= 17.3 Hz, 25H), 1.42 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.84 (t, J=51.6 Hz, 5H), 4.28 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 7.39 (t, J=13.0 Hz, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85-8.07 (m, 4H); m/z (ESI⁺): 838.5(M +H)。

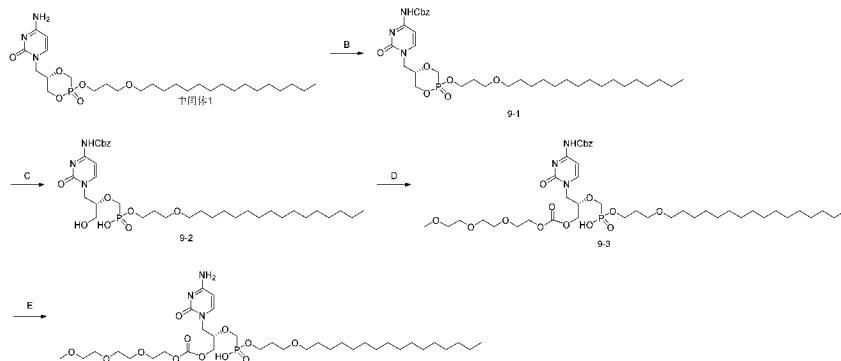
实施例 8: 化合物 8b 的合成



步骤 B: 反应瓶中加入正戊醇 (0.5 g, 3.32 mmol, 1 eq.) 和 DCM (20 mL), 加入吡啶 (0.31 g, 3.98 mmol, 1.2 eq.), 冰浴条件下滴加 4-硝基苯基碳酸戊基酯 (0.46 g, 3.32 mmol, 1 eq.) 的 DCM (15 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 加入水 (30 mL), 二氯甲烷萃取 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 75: 25) 得产物(4-硝基苯基)碳酸戊基酯 (0.8 g, 收率 95.15%)。

反应瓶中加入中间体 2 (175 mg, 258.94 μmol, 1 eq.) 和 THF (6 mL), 0°C 下缓慢加入 LiHMDS (1 M, 1.04 mL, 4 eq.)。十分钟后, (4-硝基苯基)碳酸戊基酯 (196.73 mg, 776.82 μmol, 3 eq.) 溶于 THF (0.3 mL) 并加入上述反应中室温反应 3 小时。TLC 检测反应完全, 然后用 1 M 盐酸淬灭反应。有机相用二氯甲烷萃取, 经过过滤并且除去溶剂。剩余物经过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100:0-80:20) 和制备板制备得化合物 8b (97 mg, 收率 47.42%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ and MeOD) δ ppm: 0.78-0.82 (d, 9H), 1.16-1.21 (d, 34H), 1.44 (s, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.73 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (m, 6H), 4.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); m/z (ESI⁺): 790.7(M +H)。

实施例 9: 化合物 9b 的合成



步骤 B: 反应瓶中加入中间体 1 (150 mg, 275.90 μmol, 1 eq.)、二氯甲烷 (6 mL)、DIPEA

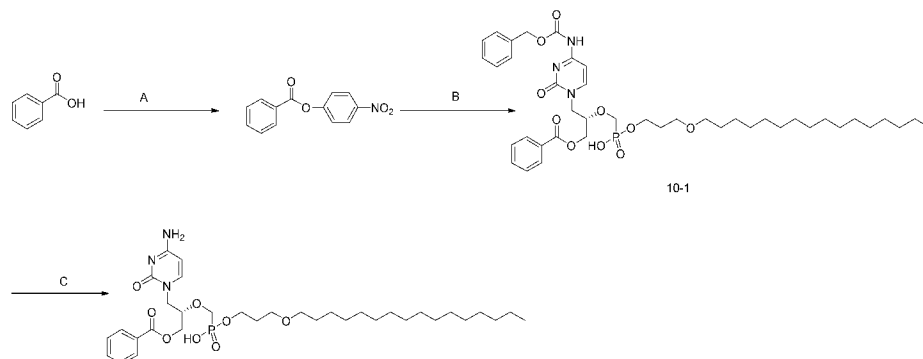
(106.97 mg, 827.70 μmol , 144.17 μL , 3 eq.)、DMAP (16.85 mg, 137.95 μmol , 0.5 eq.) 和 CbzCl (141.20 mg, 827.70 μmol , 116.50 μL , 3 eq.)。室温搅拌反应 16 小时。反应体系加入二氯甲烷 (20 ml) 稀释后, 用 0.1 M 稀盐酸洗一次 (10 mL), 浓盐水洗, 有机相干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0-95: 5) 得产物 9-1 (148 mg, 收率 79.14%)

步骤 C: 反应瓶中加入 9-1 (30 mg, 44.26 μmol , 1 eq.)、四氢呋喃 (2 mL) 和 0.5 M NaOH 水溶液 (0.5 M, 619.65 μL , 7 eq.)。室温搅拌 1 小时, 直接浓缩得产物 9-2 (30.7 mg, 收率 99.94%)。

步骤 D: 反应瓶中加入 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙醇-1-醇 (2.0 g, 12.18 mmol, 1 eq.) 和 DCM (20 mL), 加入三乙胺 (1.85 g, 18.27 mmol, 1.5 eq.), 冰浴条件下滴加 4-硝基苯基碳酰氯 (2.46 g, 12.18 mmol, 1 eq.) 的 DCM (15 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 加入水 (100 mL), 二氯甲烷萃洗 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0-60: 40) 得产物 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (2.1 g, 收率 52.36%)。反应瓶中加入 9-2 (400 mg, 574.86 μmol , 1 eq.) 和 DMF (5 mL), 冰浴下加入 NaH (183.96 mg, 4.60 mmol, 60% purity, 8 eq.), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 20 min, 然后滴加 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (378.61 mg, 1.15 mmol, 2 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应大部分原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 pH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用制备板分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得 9-3 (180 mg, 收率 35.34%)。

步骤 E: 反应瓶中加入 9-3 (155 mg, 174.94 μmol , 1 eq.)、四氢呋喃/甲醇 (V/V = 5:1, 15 mL) 和钯碳 (25 mg, 10% 碳吸附量, 含 55%水)。氢气环境下, 室温搅拌反应过夜。LC-MS 监测反应大部分原料消耗完毕, 过滤, 滤饼用甲醇洗 (50 mL)。母液浓缩得粗品, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 9b (50 mg, 收率 35.61%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 26H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.84 - 1.91 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.61 (m, 5H), 3.64 - 3.69 (m, 6H), 3.72 - 3.76 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 4H), 4.18 - 4.34 (m, 4H), 4.43 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H); m/z (ESI $^+$): 752.7 (M + H)。

实施例 10: 化合物 10b 的合成

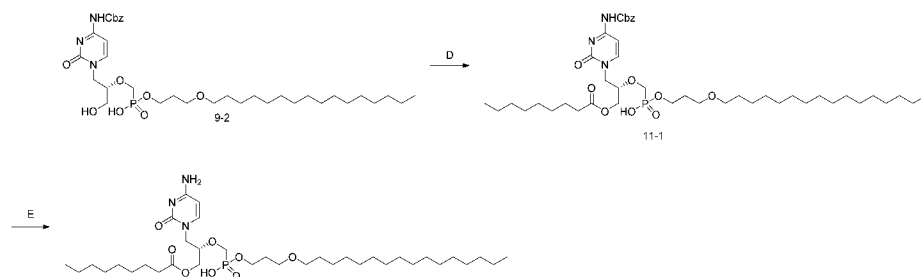


步骤 A: 反应瓶中加入 4-(硝基)苯酚 (2.51 g, 18.01 mmol, 1.1 eq.)、二氯甲烷 (80 mL)、苯甲酸 (2 g, 16.38 mmol, 1.0 eq.) 和 DCC (4.05 g, 19.65 mmol, 1.2 eq.)。搅拌条件下, 室温反应 16 小时。过滤除去固体, 母液浓缩除去二氯甲烷, 残留物加入乙酸乙酯 (100mL) 和水 (70 mL), 萃洗分层, 有机层浓盐水洗 (70 mL)。有机相浓缩除去溶剂, 浓缩后过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 75: 25) 得产物(4-硝基苯基)苯甲酸酯 (2.1 g, 收率: 46.18%)。

步骤 B: 反应瓶中加入 9-2 (0.2 g, 0.287 mmol, 1 eq.) 和四氢呋喃 (5 mL)。冰水浴条件下滴加 LiHMDS (1 M, 1.15 mL, 4 eq.), 滴加完毕, 搅拌 20 分钟。将(4-硝基苯基)苯甲酸酯的四氢呋喃溶液 (0.21 g, 0.862 mmol, 3.0 eq. 溶于 1 mL 四氢呋喃) 滴加入反应体系。搅拌条件下, 室温反应 4 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL), 随后滴加 1N 盐酸淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2 左右, 有机层饱和食盐水洗 (30 mL)。有机层浓缩后过硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 85: 15) 得产物 10-1 (0.11 g, 收率: 47.84%)

步骤 C: 反应瓶中加入 10-1 (140 mg, 0.175 mmol, 1 eq.)、四氢呋喃 (20 mL)、甲醇 (5 mL) 和 Pd/C (25 mg)。氢气环境下室温反应 16 小时, 过滤除去钯碳, 母液浓缩后经制备柱分离纯化得化合物 10b (23 mg, 收率 19.55%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.26 (s, 26H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.58-3.72 (m, 1H), 3.92 (dd, J=11.9, 8.4 Hz, 3H), 3.98 (dd, J=14.1, 7.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.26 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=12.0, 3.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=11.8, 4.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=21.9, 7.7 Hz, 3H); m/z (ESI⁺): 666.5(M+H)。

实施例 11: 化合物 11b 的合成



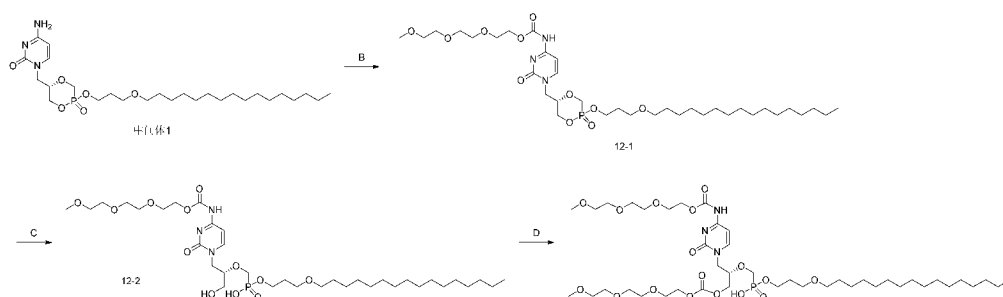
前序合成步骤同实施例 9。

步骤 D: 反应瓶中加入壬酸 (1.0 g, 6.32 mmol, 1 eq.), 4-硝基苯酚 (879.11 mg, 6.32 mmol, 1 eq.) 和 DCM (30 mL), 加入 N,N'-二环己基碳二亚胺 (1.56 g, 7.58 mmol, 1.2 eq.), 室温下搅拌反应 6 小时。TLC 监测绝大部分反应原料消耗完毕, 加入水 (60 mL), 二氯

甲烷萃洗 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 80: 20) 得产物 4-硝基苯基壬酸酯 (670 mg, 收率 37.95%)。反应瓶中加入 9-2 (175 mg, 251.50 μmol , 1 eq.) 和 THF (2 mL), 冰浴下滴加 LiHMDS (1 M, 1.01 mL, 4 eq.), 0°C 下搅拌反应 20 min, 然后滴加 4-硝基苯基壬酸酯 (210.76 mg, 754.50 μmol , 3 eq.) 的 THF (0.5 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 3 小时。TLC 监测反应大部分原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 85: 15) 得产物 11-1 (120 mg, 收率 57.07%)。

步骤 E: 反应瓶中加入 11-1 (100 mg, 119.61 μmol , 1 eq.)、四氢呋喃/甲醇 (V/V = 5:1, 15 mL) 和钯碳 (20 mg, 10% 碳吸附量, 含 55% 水)。氢气环境下, 室温搅拌反应过夜。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 过滤, 滤饼用甲醇洗 (50 mL)。母液浓缩得粗品, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 11b (15 mg, 收率 17.72%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, J = 6.0 Hz, 6H), 1.24 (s, 36H), 1.52 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 3.34 - 3.68 (m, 6H), 3.90 - 3.94 (m, 4H), 4.07 - 4.39 (m, 3H), 5.46 - 6.25 (m, 1H), 7.56 (d, J = 145.0 Hz, 1H); m/z (ESI $^+$): 702.6 (M + H)。

实施例 12: 化合物 12b 的合成



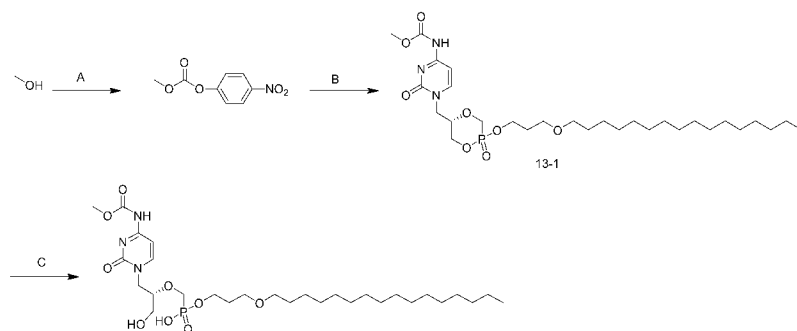
步骤 B: 反应瓶中加入 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙醇-1-醇 (2.0 g, 12.18 mmol, 1 eq.) 和 DCM (20 mL), 加入三乙胺 (1.85 g, 18.27 mmol, 1.5 eq.), 冰浴条件下滴加 4-硝基苯基碳酰氯 (2.46 g, 12.18 mmol, 1 eq.) 的 DCM (15 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 加入水 (100 mL), 二氯甲烷萃洗 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 60: 40) 得产物 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (2.1 g, 收率 52.36%)。反应瓶中加入中间体 1 (130 mg, 239.11 μmol , 1 eq.)、DIPEA (92.71 mg, 717.34 μmol , 3 eq.) 和 DMF (2 mL)。搅拌状态下向反应体系中加入 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (157.48 mg, 478.23 μmol , 2 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 50°C 搅拌反应 16 小时。TLC 柱层析检测反应原料消耗完毕。反应体系恢复至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (40 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 96: 4) 得 12-1 (110 mg,

收率 62.69%)。

步骤 C: 反应瓶中加入 12-1 (110 mg, 149.89 μmol , 1 eq.) 和 THF (5 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (0.5 mol/L, 749.45 μL , 2.5 eq.), 室温搅拌反应一小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 再浓缩除去大部分溶剂。然后粗品产物直接用 C-18 反相柱分离纯化 (水: 乙腈=100: 0 - 55: 45), 冻干得 12-2 (50 mg, 收率 45.12%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 26H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.58 (m, 4H), 3.61 - 3.70 (m, 7H), 3.74 - 3.87 (m, 5H), 3.88 - 4.00 (m, 2H), 4.03 - 4.12 (m, 2H), 4.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):752.7(M+H).

步骤 D: 反应瓶中加入 12-2 (235 mg, 312.55 μmol , 1 eq.) 和 DMF (4 mL), 冰浴下加入 NaH (100.02 mg, 2.50 mmol, 60%纯度, 8 eq.), 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应 20 min, 然后滴加 2-(2-(2-甲氧基甲氧基)乙氧基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (205.85 mg, 625.10 μmol , 2 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 滴毕在 50 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应大部分原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 85: 15) 得化合物 12b (50 mg, 收率 15.90%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 26H), 1.44 (s, 2H), 1.70 - 1.74 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.34 - 3.38 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.52 - 3.60 (m, 17H), 3.63 - 3.69 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 3.86 - 4.08 (m, 3H), 4.15 - 4.60 (m, 6H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):942.99(M+H).

实施例 13: 化合物 13b 的合成



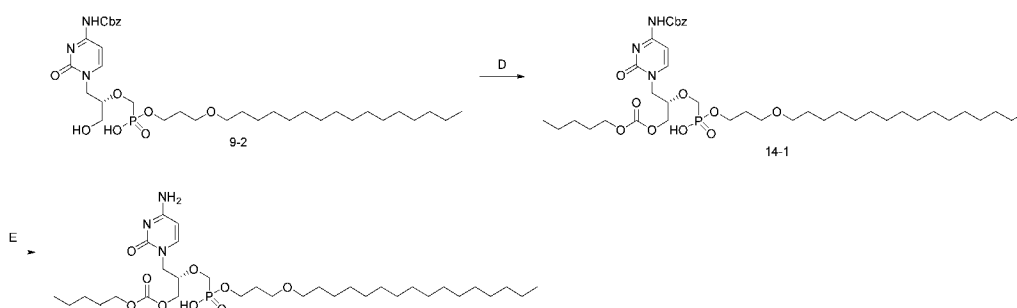
步骤 A: 反应瓶中加入甲醇 (0.5 g, 315.6mmol, 1.0 eq.)、二氯甲烷 (40 mL)、(4-硝基苯基) 羰基氯 (3.15 g, 15.6 mmol, 1.0 eq.) 和 DIPEA (3.03 g, 23.41 mmol, 1.5 eq.)。搅拌条件下, 室温反应 4 小时。浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯 (30 mL)、水 (20 mL) 萃洗分层, 有机层饱和食盐水洗 (30 mL)。有机层浓缩后过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 75: 50) 得产物(4-硝基苯基) 碳酸甲酯 (1.6 g, 收率 52.01%)。

步骤 B: 反应瓶中加入中间体 1 (0.15 g, 0.275 mmol, 1 eq.)、(4-硝基苯基)碳酸甲酯(0.108 g, 0.551 mmol, 2.0 eq.)、DMF (5 mL) 和 DIPEA (0.11 g, 0.827 mmol, 3.0 eq.)。50 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 16 小时, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 水 (15 mL), 萃洗分层, 有机层浓盐水洗 3 次。浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 95: 5), 得

13-1 (108 mg, 收率 65.06%)。

步骤 C: 13-1 (110 mg, 0.182 mmol, 1 eq.)、四氢呋喃 (7 mL) 和氢氧化钠水溶液 (0.5M, 731 μ l, 2.0 eq.)。室温条件下, 搅拌反应 1 小时。反应体系变澄清。冰水浴下, 缓慢滴加 1 N HCl 溶液, 调节 pH 至 1 左右, 加水冻干后, 粗产品反相 C-18 硅胶柱分离纯化(水: 乙腈=70: 30 - 30: 70), 冻干得化合物 13b (53 mg, 收率 47.89%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J=17.7 Hz, 26H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=13.4, 9.5 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 5H), 3.88 (dt, J=14.8, 7.6 Hz, 2H), 4.01 (q, J=6.5 Hz, 2H), 4.24 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.3 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):620.7 (M+H).

实施例 14: 化合物 14b 的合成

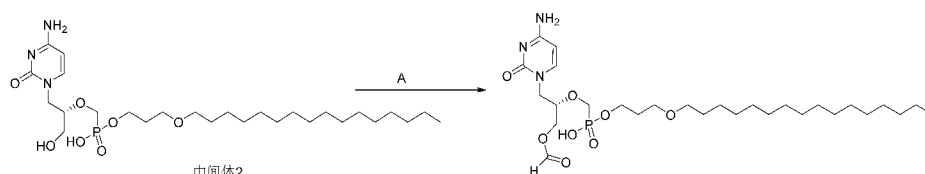


前序合成步骤同实施例 9。

步骤 D: 反应瓶中加入 9-2 (150 mg, 215.57 μ mol, 1 eq.) 和 THF (2 mL), 冰浴下滴加 LiHMDS (1 M, 862.29 μ L, 4 eq.), 0 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 20 min, 然后滴加 4-硝基苯基戊基碳酸酯 (163.78 mg, 646.72 μ mol, 3 eq.) 的 THF (0.5 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测大部分反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 85: 15) 得 14-1 (100 mg, 收率 57.27%)。

步骤 E: 反应瓶中加入 14-1 (100 mg, 123.46 μ mol, 1 eq.)、四氢呋喃/甲醇 (V/V = 5:1, 10 mL) 和钯碳 (20 mg, 10% 碳吸附量, 含 55% 水)。氢气环境下, 室温搅拌反应过夜。LC-MS 监测大部分反应原料消耗完毕, 过滤, 滤饼用甲醇洗 (50 mL)。母液浓缩得粗品, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 14b (30 mg, 收率 44.45%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 - 0.89 (m, 6H), 1.22 (s, 28H), 1.32 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.48 - 3.61 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.17 - 4.30 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); m/z (ESI⁺):676.6(M+H).

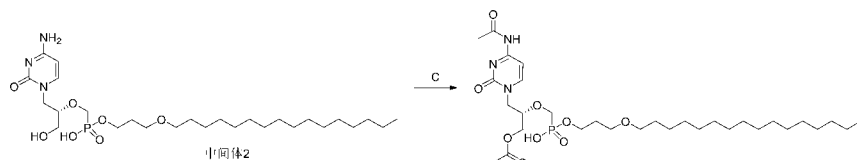
实施例 15: 化合物 15b 的合成



30

步骤 A: 反应瓶中加入中间体 2 (100 mg, 0.053 mmol, 1 eq.) 和甲酸 (2.5 mL)。60°C 搅拌反应 16 小时, 浓缩除去甲酸, 残留粗产品反相 C-18 硅胶柱分离纯化 (水: 乙腈=70: 30 - 30: 70), 冻干得化合物 15b (20 mg, 收率 17.77%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 26H), 1.54 (s, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.84 (dd, J=21.9, 14.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.17 (d, J=12.5 Hz, 2H), 4.40 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H); m/z (ESI⁺): 590.5(M+H).

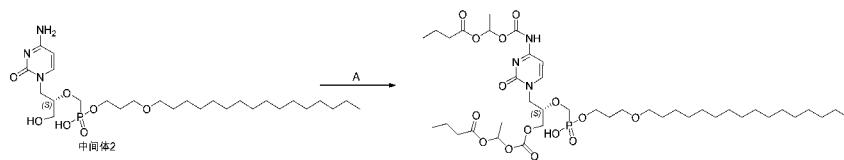
实施例 16: 化合物 16b 的合成



步骤 C: 反应瓶中加入 4-硝基苯酚 (2.0 g, 14.38 mmol, 1 eq.) 和 Py (4 mL), 冰浴条件下滴加乙酸酐 (2.20 g, 21.57 mmol, 1.5 eq.), 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系为弱酸性, 加入水 (80 mL) 二氯甲烷萃洗 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷) 得产物 4-硝基苯基乙酸酯 (2.2 g, 收率 84.47%)。

反应瓶中加入中间体 2 (90 mg, 160.23 μmol, 1 eq.) 和 DMF (2 mL), 冰浴下加入 NaH (51.27 mg, 1.28 mmol, 60% purity, 8 eq.), 0°C 下搅拌反应 20 min, 然后滴加 4-硝基苯基乙酸酯 (116.10 mg, 640.92 μmol, 4 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液, 滴毕 50°C 下搅拌反应 2 小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用制备板分离纯化得化合物 16b (16.6 mg, 收率 15.56%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H), 1.24 (s, 26H), 1.49 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.03 - 3.38 (m, 4H), 3.60 - 3.78 (m, 4H), 4.02 - 4.08 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 11.55 (s, 1H); m/z (ESI⁺): 646.5(M+H).

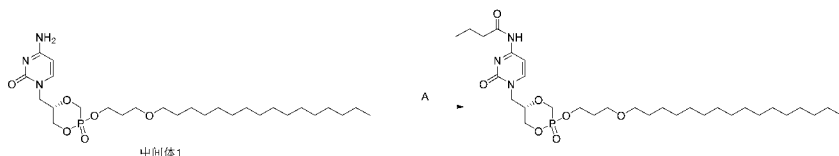
实施例 17: 化合物 17b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入中间体 2 (120 mg, 0.213 mmol, 1 eq.)、DMF (5 mL)、1-(4-硝基苯氧基)羰基氧基丁酸乙酯 (95.26 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.) 和 DIPEA (110.44 mg, 0.85 mmol, 1 eq.)。80°C 搅拌反应 1 小时。加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 低温环境, 滴加 1 N HCl 淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次, 干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 75: 25), 得粗产物, 粗产物制备纯化冻干得化合物 17b (15 mg, 收率 11.32%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89

(t, J=6.7 Hz, 3H), 0.95 (dd, J=9.8, 4.7 Hz, 6H), 1.28 (s, 26H), 1.47 (d, J=5.2 Hz, 3H), 1.52 (t, J=7.2 Hz, 5H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 2.32 (t, J=7.2 Hz, 4H), 3.40 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.88-4.02 (m, 4H), 4.13-4.29 (m, 2H), 4.41 (dd, J=37.2, 9.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.10 (t, J=6.9 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):878.5(M+H).

实施例 18: 化合物 18b 的合成

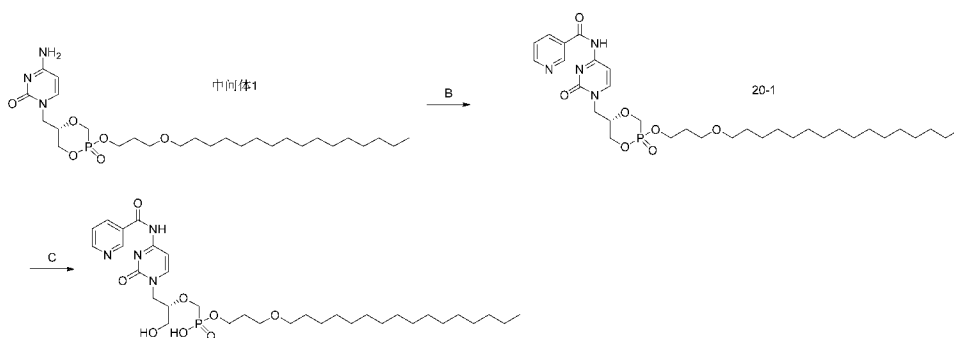


步骤 A: 反应瓶中加入中间体 1 (200 mg, 367.87 μ mol, 1 eq.)、DCM (15 mL)、和正丁酰氯 (50.96 mg, 478.23 μ mol, 49.66 μ L, 1.3 eq.)。0 $^{\circ}$ C 反应搅拌下, 滴加三乙胺 (111.67 mg, 1.10 mmol, 153.40 μ L, 3.0 eq)。室温反应 16 小时, 浓缩除去反应溶剂, 残留物用硅胶柱分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 97: 3), 得化合物 18b (125 mg, 收率 54.39%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.27 (d, J=14.9 Hz, 26H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.73 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.87-2.07 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 3.39 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.49 (dt, J=18.3, 5.9 Hz, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.86 (dd, J=32.2, 14.5 Hz, 1H), 4.05-4.48 (m, 7H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H); m/z (ESI⁺): 614.6 (M+H).

实施例 19: 化合物 19b 的合成

具体合成步骤见实施例 12 的合成, 得到化合物 19b (50 mg, 收率 45.12%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 26H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.58 (m, 4H), 3.61 - 3.70 (m, 7H), 3.74 - 3.87 (m, 5H), 3.88 - 4.00 (m, 2H), 4.03 - 4.12 (m, 2H), 4.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):752.7(M+H).

实施例 20: 化合物 20b 的合成

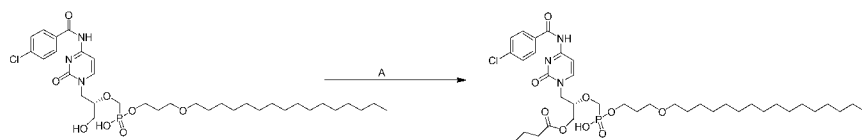


步骤 B: 反应瓶中加入烟酸 (500 mg, 4.06 mmol, 1 eq.)、4-硝基苯酚 (677.98 mg, 4.87 mmol, 1.2 eq.) 和 DCM (30 mL), 加入 N, N'-二环己基碳二亚胺 (1.01 g, 4.87 mmol, 1.2 eq.) 室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 加入水 (70 mL), 二氯甲烷萃洗 (30 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=100: 0 - 99: 1) 得产物 4-硝基苯基烟酸酯 (400 mg, 收率 40.33%)。反应瓶中加入中间体 1 (170 mg, 312.69 μ mol, 1 eq.)、DIPEA (121.24 mg, 938.07 μ mol, 3 eq.) 和 DMF (2 mL)。向反

应体系中加入 4-硝基苯基烟酸盐 (152.72 mg, 625.38 μmol , 2 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时。TLC 柱层析检测反应原料消耗完毕。反应体系恢复至室温, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (25 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (50 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 95: 5) 得产物 20-1 (120 mg, 收率 59.15%)。

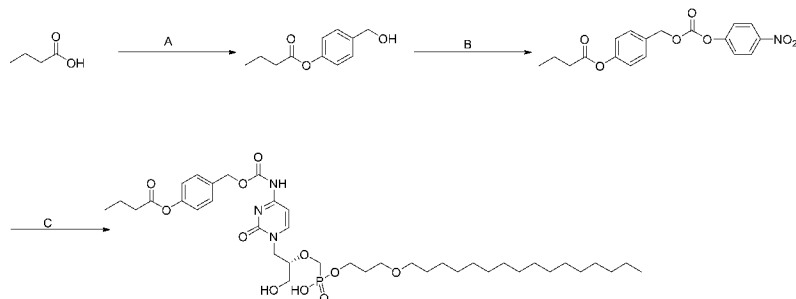
步骤 C: 反应瓶中加入 20-1 (120 mg, 184.97 μmol , 1 eq.) 和 THF (5 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (0.5 mol/L, 739.86 μL , 2 eq.), 室温搅拌反应一小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 再浓缩除去大部分溶剂。然后粗品产物直接用 C-18 反相柱分离纯化 (水: 乙腈=100: 0 - 60: 40), 冻干得化合物 20b (20 mg, 收率 16.67%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 26H), 1.55 - 1.59 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 3.39 - 3.45 (m, 2H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.93 (m, 4H), 3.99 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.15 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); m/z (ESI^+): 667.5(M + H).

实施例 21: 化合物 21b 的合成



步骤 A: 反应瓶中加入化合物 5b (87 mg, 0.124 mmol, 1.0 eq.) DMF (3 mL) 和 NaH (50 mg, 1.24 mmol, 60% purity, 10.0 eq.). 室温搅拌 20 分钟。4-硝基苯基-4-丁酸酯 (52 mg, 0.248 mmol, 2.0 eq.) DMF (0.5 mL) 溶液滴加入反应。室温搅拌反应 3 小时, 加入乙酸乙酯 (25 mL) 稀释, 低温环境, 滴加 1 N HCl 淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次, 干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 85: 15), 得化合物 21b (30 mg, 收率 29.43%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.78 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.15 (d, J=5.5 Hz, 26H), 1.39 (s, 2H), 1.55 (dt, J=14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 2.23 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.33 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J=6.3 Hz, 3H), 3.98 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.79 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 2H); m/z (ESI^+): 770.5(M + H).

实施例 22: 化合物 22b 的合成



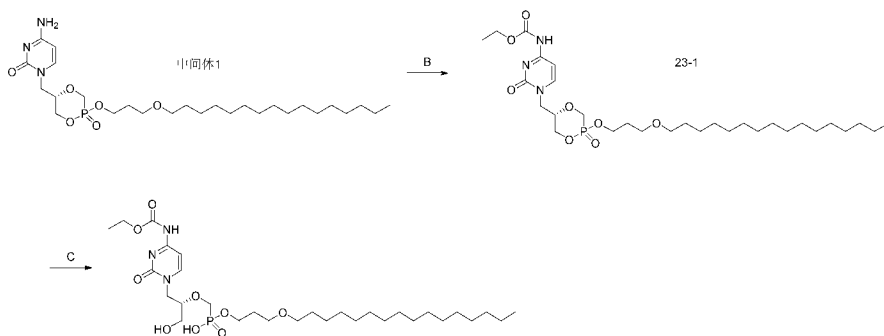
步骤 A: 反应瓶中加入 4-(羟甲基)苯酚 (2.82 g, 22.70 mmol, 1 eq.)、二氯甲烷 (100 mL)、正丁酸 (2 g, 22.70 mmol, 1.0 eq.)、EDCI (5.22 g, 27.24 mmol, 1.2 eq.) 和 DMAP (277.33

mg, 2.27 mmol, 0.1 eq.)。搅拌条件下, 室温反应 16 小时。浓缩除去溶剂, 浓缩后过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 66: 34) 得产物[4-(羟甲基)苯基]正丁酸盐 (2 g, 收率: 45.36%)。

5 步骤 B: 反应瓶中加入[4-(羟甲基)苯基]正丁酸盐 (2 g, 10.30 mmol, 1 eq.)、二氯甲烷 (30 mL)、(4-硝基苯基)羰基氯 (2.08 g, 10.3 mmol, 1.1 eq.) 和 DIPEA (2 g, 15.45 mmol, 1.5 eq.)。搅拌条件下, 室温反应 4 小时。浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯 (30 mL)、水 (20 mL) 萃取分层, 有机层饱和食盐水洗 (30 mL)。有机层浓缩后过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 50: 50) 得产物[4-[(4-硝基苯氧基)羰基甲基]苯基]正丁酸盐 (1.7 g, 收率: 45.94%)

10 步骤 C: 反应瓶中加入中间体 2 (30 mg, 0.053 mmol, 1 eq.)、DMF (3 mL)、[4-[(4-硝基苯氧基)羰基甲基]苯基]正丁酸盐 (28.79 mg, 0.080 mmol, 1.5 eq.) 和 DIPEA (27.61 mg, 0.21 mmol, 1 eq.)。80°C 搅拌反应 16 小时。加入乙酸乙酯 (25 mL) 稀释, 低温环境, 滴加 1 N HCl 淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次, 干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 75: 25), 得化合物 22b (15 mg, 收率 33.78%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J=9.8 Hz, 26H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 2H), 1.68-1.79 (m, 4H), 2.55 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.69-4.2 (m, 6H), 4.61 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J=7.2 Hz, 1H); m/z (ESI⁺): 782.6(M+H)。

20 实施例 23: 化合物 23b 的合成

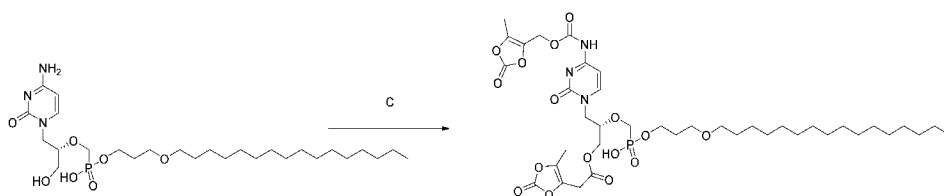


25 步骤 B: 反应瓶中加入乙醇 (457.11 mg, 9.92 mmol, 2 eq.) 和 DCM (10 mL), 加入三乙胺 (753.04 mg, 7.44 mmol, 1.5 eq.), 冰浴条件下滴加 4-硝基苯基碳酸氯 (1.0 g, 4.96 mmol, 1 eq.) 的 DCM (10 mL) 溶液, 滴毕室温下搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应原料消耗完毕, 加入水 (50 mL), 二氯甲烷萃取 (25 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (50 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 85: 15) 得产物(4-硝基苯基)碳酸乙酯 (750 mg, 收率 71.59%)。反应瓶中加入中间体 1 (130 mg, 203.25 μmol, 85%纯度, 1 eq.)、DIPEA (78.80 mg, 609.74 μmol, 3 eq.) 和 DMF (2 mL)。搅拌状态下向反应体系中加入(4-硝基苯基)碳酸乙酯 (85.84 mg, 406.49 μmol, 2 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液, 50°C 搅拌反应 16 小时。TLC 柱层析检测反应原料消耗完毕。反应体系恢复至室温, 加入水 (40 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL*2), 有机层饱和食盐水洗一次 (40 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过

滤，经浓缩后，残留物用硅胶柱分离纯化（二氯甲烷：甲醇=100: 0 - 95: 5）得产物 23-1（75 mg，收率 59.93%）。

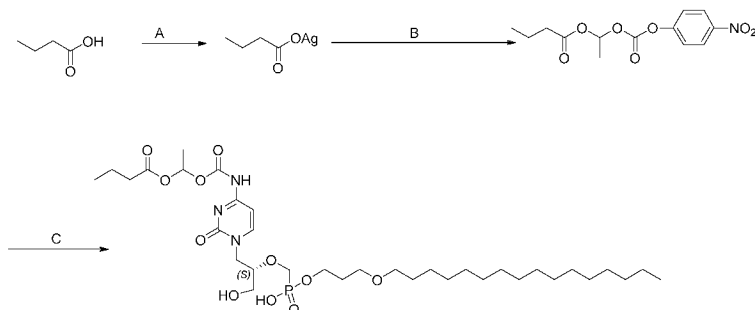
步骤 C: 反应瓶中加入 23-1（75 mg，121.81 μmol ，1 eq.）和 THF（4 mL），加入氢氧化钠水溶液（0.5 mol/L，609.03 μL ，2.5 eq.），室温搅拌反应一小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕，冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2，再浓缩除去大部分溶剂。然后粗品产物经反相制备柱（乙腈，水，醋酸铵体系）分离纯化，冻干得化合物 23b（39.1 mg，收率 50.53%）。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (s, 26H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 – 1.54 (m, 2H), 1.76 – 1.85 (m, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 – 3.62 (m, 2H), 3.69 – 3.78 (m, 3H), 3.83 – 3.89 (m, 2H), 3.95 – 4.02 (m, 1H), 4.05 – 4.12 (m, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H); m/z (ESI^+):634.6(M+H).

实施例 24: 化合物 24b 的合成



步骤 C: 反应瓶中加入中间体 2（100 mg，0.053 mmol，1 eq.）、DMF（3 mL）、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧代-4-基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯（105.11 mg，0.356 mmol，2.0 eq.）和 DIPEA（92.04 mg，0.712 mmol，4 eq.）。80 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 7 小时，后 50 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 16 小时。加入乙酸乙酯（25 mL）稀释，低温环境，滴加 1 N HCl 淬灭反应，确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次，干燥浓缩后，残留物用硅胶柱分离纯化（二氯甲烷：甲醇=100: 0 - 75: 25），得产物粗产物，粗产物制备分离得化合物 24b（20 mg，收率 15.51%）。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 26H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.82 (dd, J=12.8, 6.5 Hz, 2H), 2.19 (d, J=11.5 Hz, 6H), 3.39 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.79-4.03 (m, 5H), 4.22 (dd, J=15.0, 9.5 Hz, 2H), 4.44 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.2 Hz, 1H); m/z (ESI^+):874.7 (M+H).

实施例 25: 化合物 25b 的合成

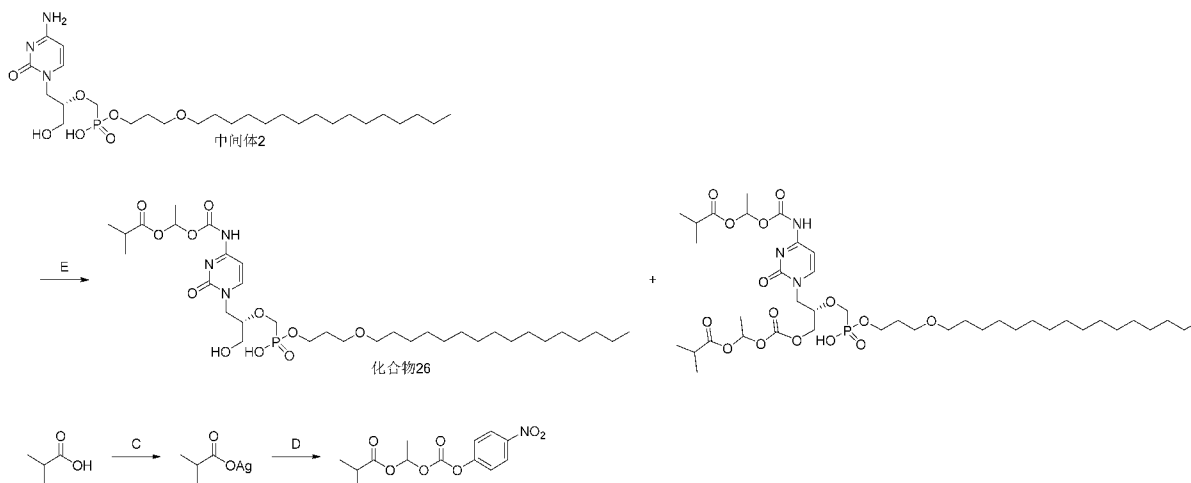


步骤 A: 反应瓶中加入 1-丁酸（600 mg，6.81 mmol，1 eq.），水（20 mL）和氢氧化钠（272 mg，6.81 mmol，1 eq.）。室温搅拌反应 10 分钟，体系澄清。加入硝酸银（1.16 g，6.81 mmol，1 eq.）后室温搅拌 30 分钟，大量固体生成，过滤真空干燥得产物 1-丁酸银（1.1 g，82.85%）。

步骤 B: 反应瓶中加入 1-丁酸银 (500 mg, 895.93 μmol , 1 eq.), 甲苯 (20 mL) 和 1-碘乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (1.04 g, 3.08 mmol, 1 eq.)。50 度搅拌反应 5 小时, 浓缩过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 95: 5) 得产物 1-(4-硝基苯氧基)羧基氧基丁酸乙酯 (450 mg, 59.03%)。

- 5 步骤 C: 反应瓶中加入中间体 2 (120 mg, 0.213 mmol, 1 eq.)、DMF (5 mL)、1-(4-硝基苯氧基)羧基氧基丁酸乙酯 (95.26 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.) 和 DIPEA (110.44 mg, 0.85 mmol, 1 eq.)。80°C 搅拌反应 1 小时。加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 低温环境, 滴加 1 N HCl 淬灭反应, 确保水相 pH 为 1-2。有机层浓盐水洗 2 次, 干燥浓缩后, 残留物用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 - 75: 25), 得化合物 25b (40 mg, 收率 26.1%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.89 (t, J=6.7 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.28 (s, 26H), 1.52 (d, J=5.4 Hz, 5H), 1.63 (dd, J=14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.32 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.61 (dd, J=26.6, 10.7 Hz, 2H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.88 (dd, J=14.1, 7.6 Hz, 3H), 4.08 (s, 1H), 4.17 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.0 Hz, 1H); m/z (ESI⁺): 720.5(M+H).

15 实施例 26: 化合物 26b 和化合物 27b 的合成



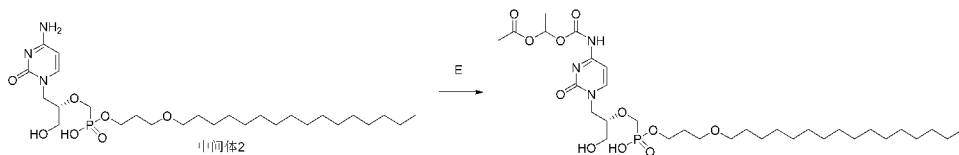
- 步骤 C: 反应瓶中加入异丁酸 (1.0 g, 11.35 mmol, 1 eq.) 和 H₂O (10 mL), 冰浴条件下滴加 NaOH (454.0 mg, 11.35 mmol, 1 eq.) 的水溶液 (10 mL), 滴毕室温下搅拌反应半小时。然后滴加 AgNO₃ (1.93 g, 11.35 mmol, 1 eq.) 的水溶液 (10 mL), 滴毕室温下再搅拌反应一小时。反应液直接过滤, 滤饼用少量的水洗, 干燥得产物(异丁酰氧基)银 (1.2 g, 收率 54.23%)。

- 步骤 D: 反应瓶中加入 1-碘乙基(4-硝基苯基)碳酸酯 (1.3 g, 3.86 mmol, 1 eq.), (异丁酰氧基)银 (902.33 mg, 4.63 mmol, 1.2 eq.) 和甲苯 (50 mL), 反应液 50°C 下搅拌反应 16 小时。TLC 监测大部分反应原料消耗完毕, 反应液冷却过滤, 滤液浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 - 95: 5) 得产物 1-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)异丁酸乙酯 (690 mg, 收率 60.18%)。

步骤 E: 反应瓶中加入中间体 2 (110 mg, 195.84 μmol , 1 eq.), DIPEA (101.24 mg, 783.35 μmol , 4 eq.) 和 DMF (3 mL), 然后滴加 1-(((4-硝基苯氧基)羧基)氧基)异丁酸乙酯 (87.33 mg, 293.76 μmol , 1.5 eq.) 的 DMF (0.5 mL) 溶液, 滴毕 80°C 下搅拌反应 1

小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕，冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2，加入水（50 mL），乙酸乙酯萃洗（20 mL*4），有机层饱和食盐水洗一次（60 mL），分出有机层，无水硫酸钠干燥过滤，经浓缩后，粗品经反相制备柱（乙腈，水，醋酸铵体系）分离纯化，冻干得化合物 26b（45.5 mg，收率 32.28%）¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.91 – 0.95 (m, 3H), 1.16 – 1.21 (m, 6H), 1.31 (s, 26H), 1.56 (s, 5H), 1.85 (s, 2H), 2.57 – 2.63 (m, 1H), 3.42 – 3.46 (m, 2H), 3.50 – 3.60 (m, 4H), 3.70 – 3.75 (m, 2H), 3.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.22 – 7.26 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):720.6(M+H); 以及化合物 27b (18 mg, 收率 12.77%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 – 1.22 (m, 12H), 1.32 (s, 26H), 1.51 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.53 – 1.60 (m, 5H), 1.84 – 1.88 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.56 – 3.66 (m, 1H), 3.84 – 3.92 (m, 1H), 3.93 – 4.03 (m, 4H), 4.18 – 4.30 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 40.6, 10.5 Hz, 1H), 6.71 – 6.76 (m, 1H), 6.86 – 6.92 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.0 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):878.7(M+H).

15 实施例 27: 化合物 28b 的合成



步骤 E: 反应瓶中加入中间体 2 (120 mg, 213.64 μmol, 1 eq.), DIPEA (110.44 mg, 854.56 μmol, 4 eq.) 和 DMF (3 mL), 然后滴加 1-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酸乙酯 (86.27 mg, 320.46 μmol, 1.5 eq.) 的 DMF (1 mL) 溶液, 滴毕 80°C 下搅拌反应 1 小时。LC-MS 监测反应原料消耗完毕, 冰水浴条件下用 1 mol/L 的盐酸水溶液调至反应体系 PH 为 2, 加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃洗 (20 mL*4), 有机层饱和食盐水洗一次 (60 mL), 分出有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 经浓缩后, 粗品经反相制备柱 (乙腈, 水, 醋酸铵体系) 分离纯化, 冻干得化合物 28b (42 mg, 收率 26.18%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 26H), 1.53 – 1.59 (m, 5H), 1.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 – 3.61 (m, 4H), 3.70 – 3.76 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 3.91 – 3.98 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H); m/z (ESI⁺):692.5(M+H).

效果实施例

30 1、生物学测定

药代动力学研究的一般方法:

将待测化合物溶解在 PBS (pH=8) 中, 其浓度由化合物所施用的特定动物的期望剂量和给药体积确定。向动物以口服给药的方式施用经计量的给药溶液体积。给予待测化合物之后, 在特定时间点 (例如 0.5、1、2、4、8、24、32 和 48 小时) 收集血液样品。使用标准技术将血液样品转化为血浆样品。LC-MS/MS 分析后以获得待测化合物以及 Brincidofovir (BCV, 对比化合物) 在血浆中的浓度。

1.1 小鼠中本发明化合物的药代动力学研究

在将各化合物与对比化合物分别单次静脉注射 (iv) /口服施用 (po) 至禁食的 ICR 雄性小鼠后, 在施用后的 0.083 h (IV)、0.25 h (IV)、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、32 h 和 48 h 时收集血液样品。通过离心 (3200 rpm, 10 min, 4 °C) 来分离血浆, 并且将其冷冻 (-80°C) 直至用于分析。通过 UPLC-MS/MS 来确定小鼠血浆中化合物的浓度。将血浆分配至含内标和沉淀剂的适当的管中, 使管剧烈震荡 1 分钟, 以实现脱蛋白, 随后以 12000 rpm 离心 5 分钟。取上清液转移至 96 孔板中进行稀释后, 震荡混匀再次离心 (4100 rpm, 5 min, 4 °C) 后, 用 LC-MS/MS 进行定量分析。利用 DAS 3.2.8 软件来计算药代动力学参数, 如 AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, MRT, CL 和 V_d。如下计算绝对生物利用度: $F = [AUC(i.g.) \times \text{剂量}(i.v.)] / [AUC(i.v.) \times \text{剂量}(i.g.)] \times 100\%$ 。

化合物 2b 和对比化合物分别以等摩尔量 20mg/kg 口服施用于 ICR 雄性小鼠中, 实验方法如上所述, 所得药代动力学参数见表 2。

表 2

化合物	剂量 (口服施用, mg/kg)	BCV AUC _{0-INF} (hr*ng/mL)
对比化合物	20	803
2b	23.7	350

其余化合物和对比例分别以等摩尔量 40mg/kg 口服施用于 ICR 雄性小鼠中, 实验方法如上所述, 所得药代动力学参数见表 3。

表 3

化合物	剂量 (口服施用, mg/kg)	BCV AUC _{0-INF} (hr*ng/mL)
对比化合物 1	40	2420
3b	47.3	51
4b	48.1	395
5b	49.9	1070
6b	49.9	1305
7b	59.7	1105
8b	56.3	343
9b	53.5	970
10b	47.4	3064
11b	50	536
13b	44.1	290
14b	48.1	1569
15b	42	3010
16b	46	891
17b	62.5	2133
19b	53.5	22.5
20b	47.5	791
21b	54.9	1607
22b	55.7	2078
24b	62.2	2201
25b	51.3	1438

2、药效试验

2.1、体外药效试验

接种非洲绿猴肾细胞 (Vero cell, ATCC CRL-1587)于 96 孔板内, 培养基为含 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素的 MEM (Gibco Cat# 41500034), 同时加入感染剂量为 0.05 PFU/cell 的痘苗病毒天坛株 (Vaccinia virus, Tiantan strain)。在 5% CO₂ 培养箱中 37°C 孵育 2 小时后, 加入 10 系列对半稀释的药物 BCV (布林西多福韦, Brincidofovir)、化合物 15b、HPMPA 前药 3b 或 HPMPA 前药 6b (10 μ M、5 μ M、2.5 μ M、1.25 μ M、0.63 μ M、0.32 μ M、0.16 μ M、0.08 μ M、0.04 μ M、0.02 μ M), 每种浓度有 3 个重复孔。连续培养细胞 3 天, 存留的细胞用 4% 的中性多聚甲醛固定后用 0.1% 结晶紫染色, 计数病毒噬斑数量。未感染病毒的 Vero 细胞作为对照。病毒抑制活性(%) = (用药组病毒噬斑数/对照组病毒噬斑数) \times 100。

体外试验结果如图 1 所示, BCV 和化合物 15b 的抑制活性接近, EC₅₀ 分别为 1.944 μ M 和 2.403 μ M。

2.2、体内药效试验

60 只雄性 Balb/c 裸鼠随机分为 5 组, 分别为空白对照组、BCV 给药组、化合物 15b 给药组、HPMPA 前药 3b 给药组和 HPMPA 前药 6b 给药组。试验小鼠均于试验 D1 接种痘苗病毒, 后在试验 D2、D4、D6 灌胃给予对应的药物 (空白对照组仅给予相同体积的溶剂), 3 次给药剂量分别为 20mg/kg、5mg/kg、5mg/kg, 试验过程中记录动物给药前后的体重变化, 以评估受试物对动物的保护效果, 另取血液和组织备用。

记录各组小鼠试验过程中的体重, 以 D0 小鼠体重作为基准, 以小鼠体重下降 > 初始体重的 30% 作为死亡替代终点。结果如图 2a 和图 2b 所示, 可以明显观察到, 空白对照组小鼠从 D3 开始陆续达到替代终点, D6 和 D7 大量小鼠达到替代终点, D8 小鼠全部达到替代终点; BCV 给药组未能改善小鼠达到替代终点的情况, 该组小鼠也在 D8 全部达到替代终点; 而化合物 15b 给药组的情况明显改善。

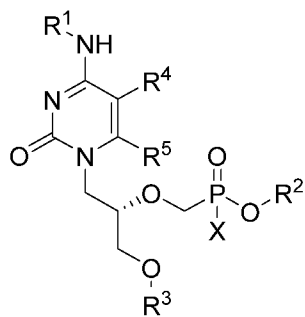
记录各组小鼠试验过程中的体重, 以 D0 小鼠体重作为基准, 得到体重变化图和实际死亡曲线, 结果如图 3a 和图 3b 所示。从体重变化图可以明显观察到, 空白对照组小鼠体重下降明显, D14 仅有 D0 体重的 70%-80%, BCV 给药组小鼠体重初期下降明显, 后期有所回升, D14 接近 D0 的水平; 化合物 15b 给药组小鼠的体重始终高于 BCV 给药组。从实际死亡曲线可以观察到, 空白对照组在 D14 仅有 2 只小鼠存活, BCV 给药组在 D14 有 10 只小鼠存活, 化合物 15b 给药组在 D14 全部小鼠都存活。

无论是体重变化、替代终点死亡曲线还是实际死亡曲线, 化合物 15b 的疗效均优于 BCV, 可以延缓病毒导致的小鼠体重减少, 甚至使小鼠体重恢复增长, 也可以减少小鼠因病毒造成的死亡。

尽管参照本发明的实施例详细描述了本发明, 但提供这些实施例是为了说明而不是限制本发明。根据本发明原理能够得到的其它实施例均属于本发明权利要求所界定的范畴。

权利要求书

1、一种式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或酯:



其中, X 选自 $-OR^6$, 或者 X 与 R^3 组合成一个化学键;

- 5 R^1 选自 H 或 C4-C30 烷基, 所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基、以及取代或未取代的烷氧基羰基, 且所述烷基的碳数不大于 30;

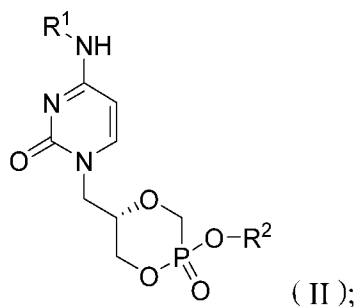
R^2 、 R^6 独立地选自 H、 $\text{---}O-R^7$ 或 $\text{---}O-R^7$, 其中 R^7 选自取代或未取代的 C15-C30 烷基, 且所述烷基可以是直链烷基或支链烷基;

- 10 R^3 选自: H、甲酰基、C4-C30 烷基, 其中所述 C4-C30 烷基包括取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基, 以及取代或未取代的烷氧基羰基, 且所述烷基的碳数不大于 30; 或氨基酸残基;

R^4 、 R^5 独立地选自氢 (H) 或氘 (D);

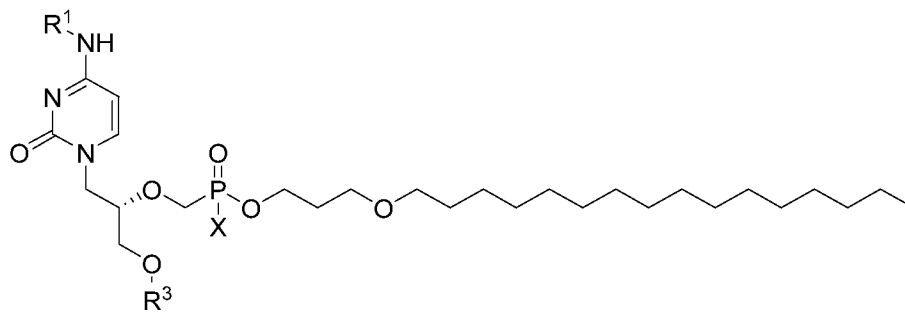
- 15 作为限制, 当 X 为 $-OR^6$ 时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 不同时为 H, 且所述化合物不是布林西多福韦; 当 X 与 R^3 组合成一个化学键时, 所述 R^1 、 R^2 不同时为 H。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (II) 所示的化合物:



其中, R^1 、 R^2 不同时为 H。

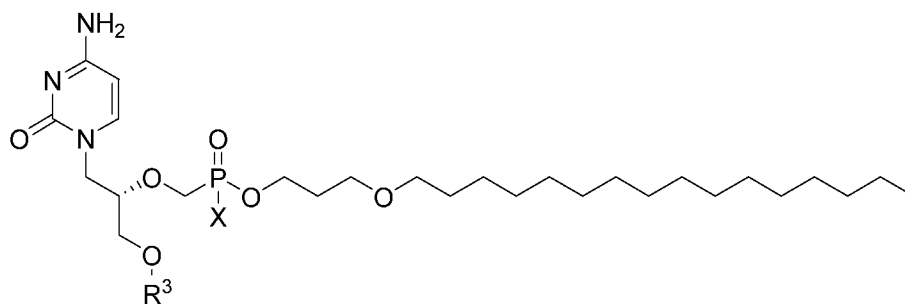
3、根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述化合物为式 (III) 所示的化合物:



(III)

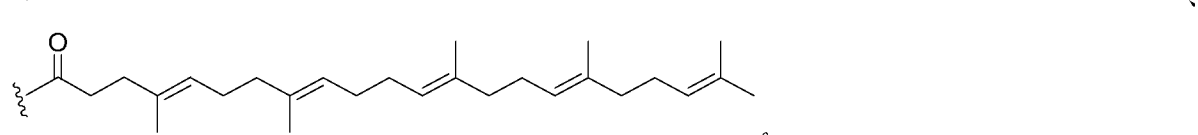
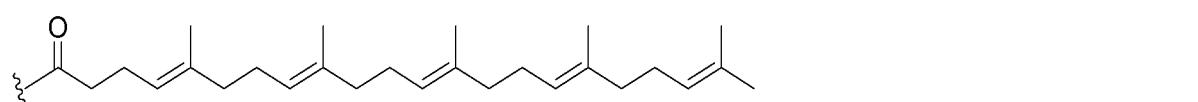
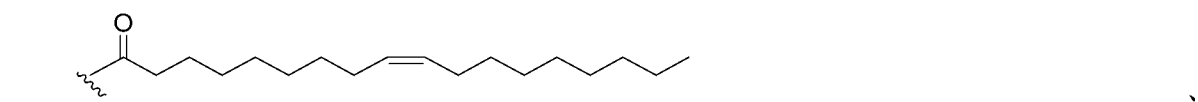
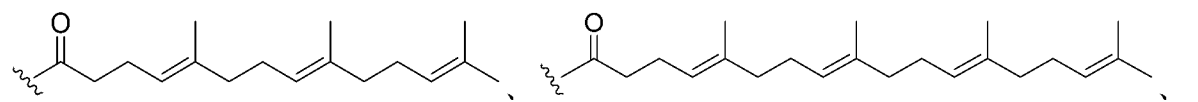
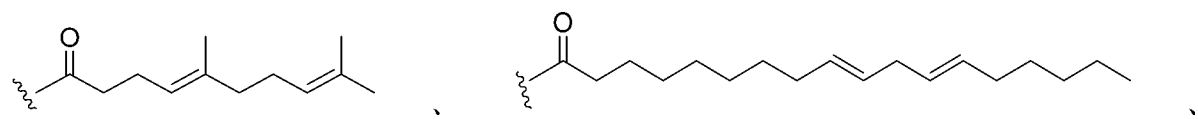
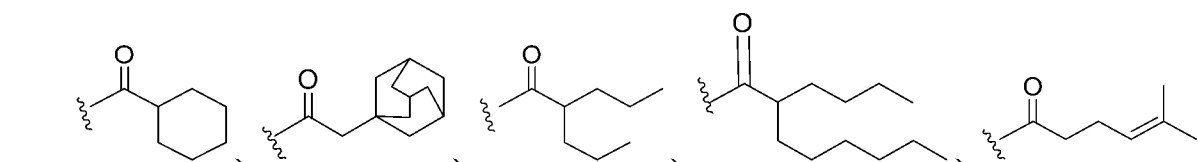
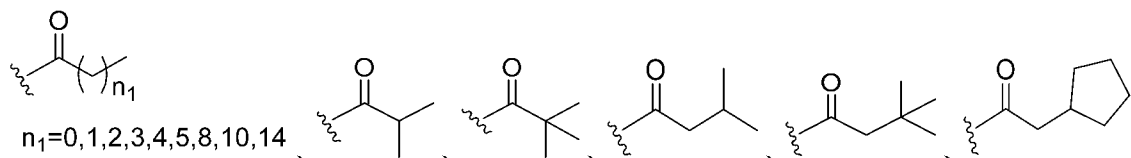
作为限制，当 X 为 -OR⁶ 时，所述 R¹、R³、R⁶ 不同时为 H；当 X 与 R³ 组合成一个化学键时，所述 R¹ 不为 H。

4、根据权利要求 2 所述的化合物，其中，所述化合物为式 (IIIa) 所示的化合物：

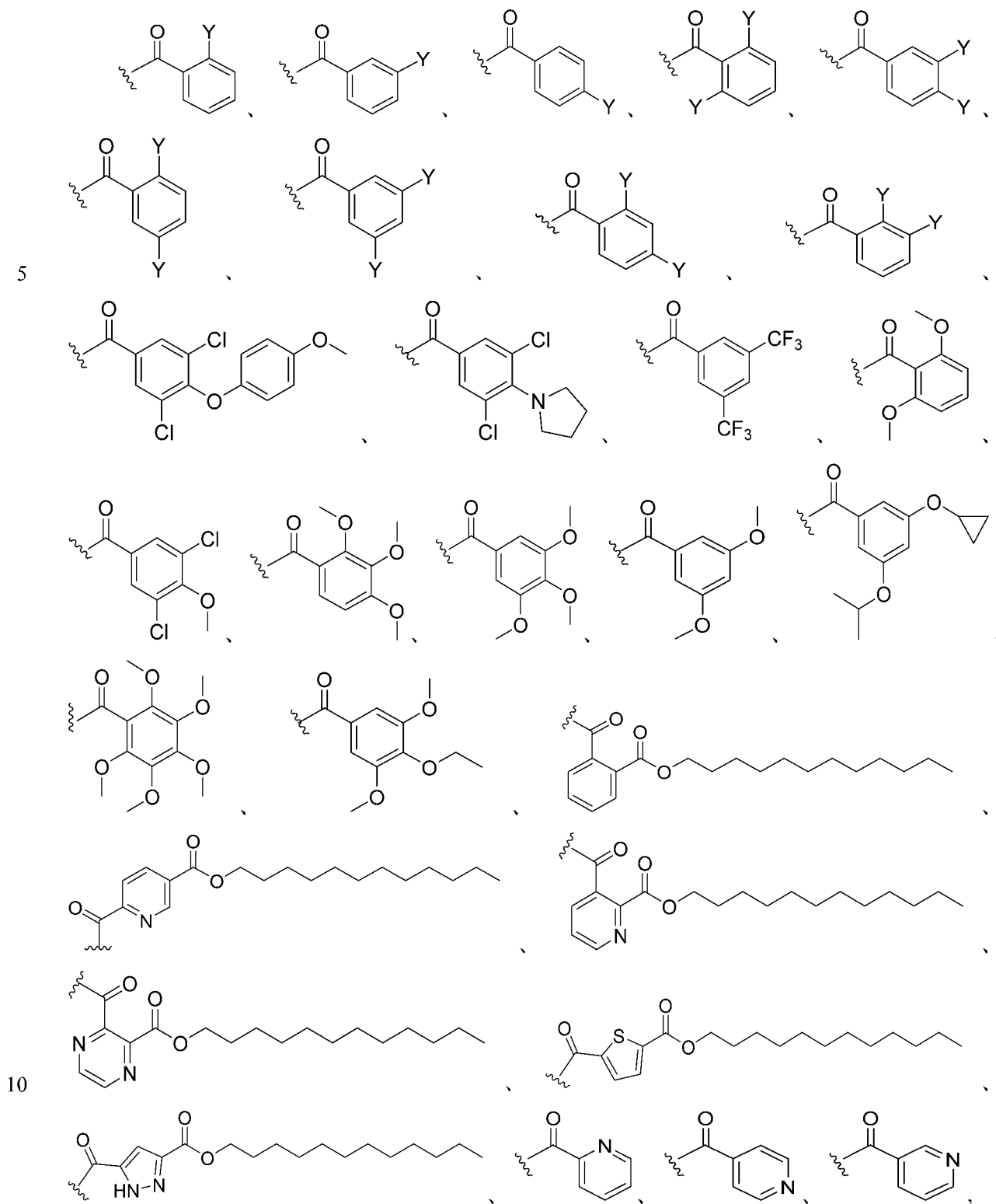


(IIIa)

5、根据权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的化合物，其中，所述 R¹ 为取代或未取代的烃基羰基，所述取代或未取代的烃基羰基包括以下所示的基团：

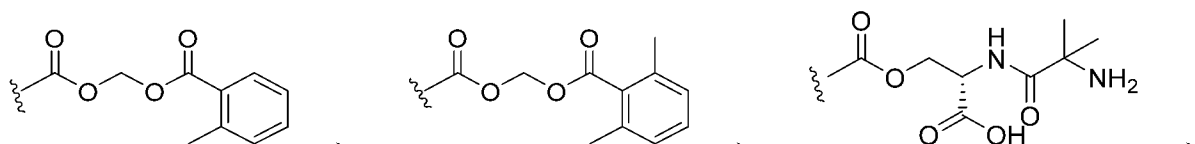
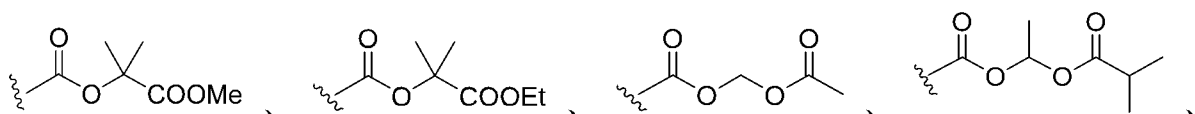
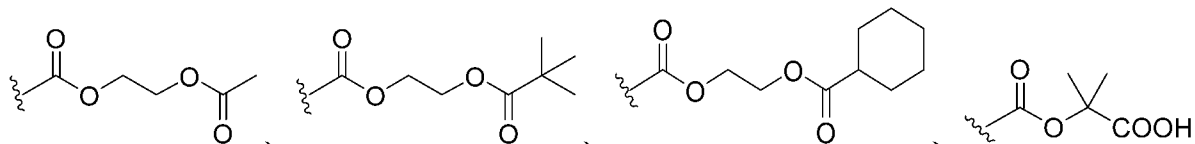
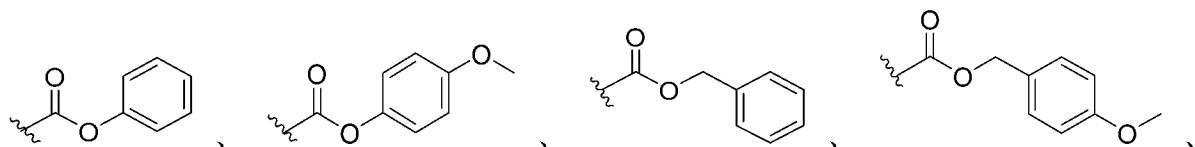
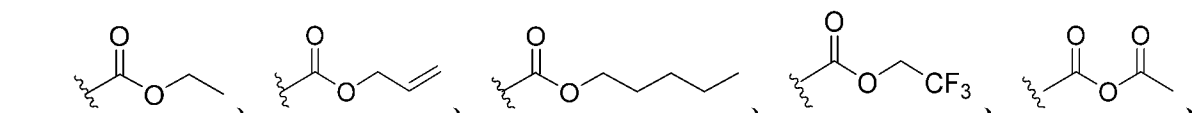


6、根据权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的化合物，其中，所述 R¹ 为取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基，所述取代或未取代的芳基羰基或杂环羰基包括以下所示的基团：

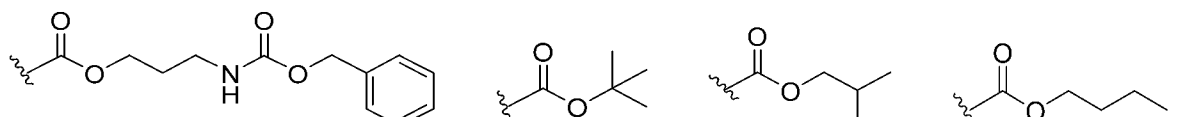
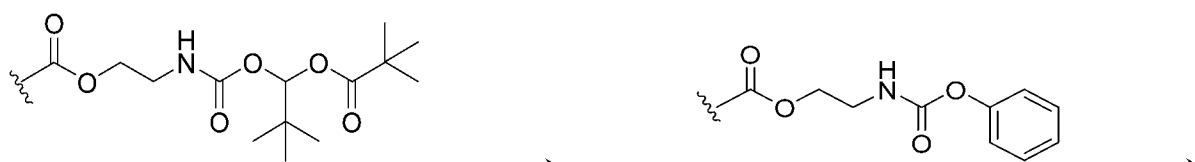
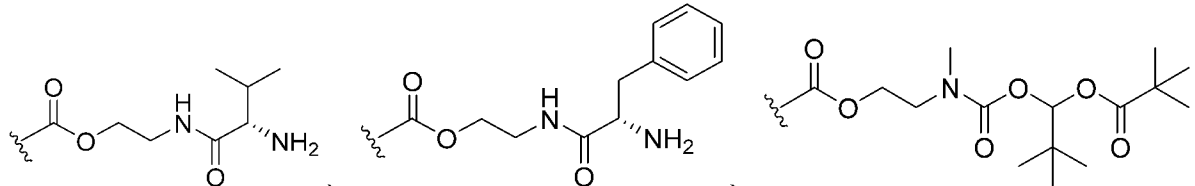
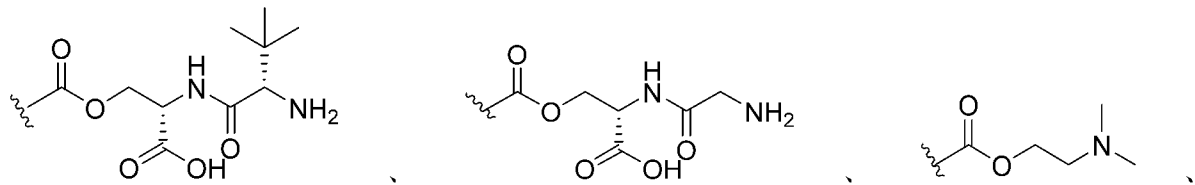
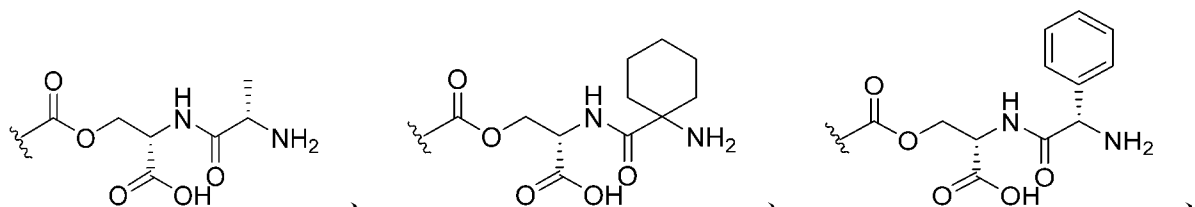


其中，Y 选自 H、F、Cl、Br、Me、-OMe、-OEt、-CF₃ 或 -CN。

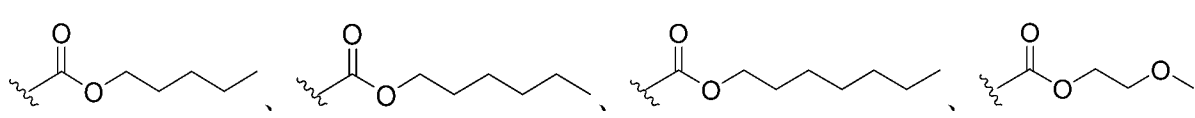
7、根据权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的化合物，其中，所述 R¹ 为取代或未取代的炔氧基羰基，所述取代或未取代的炔氧基羰基包括以下所示的基团：

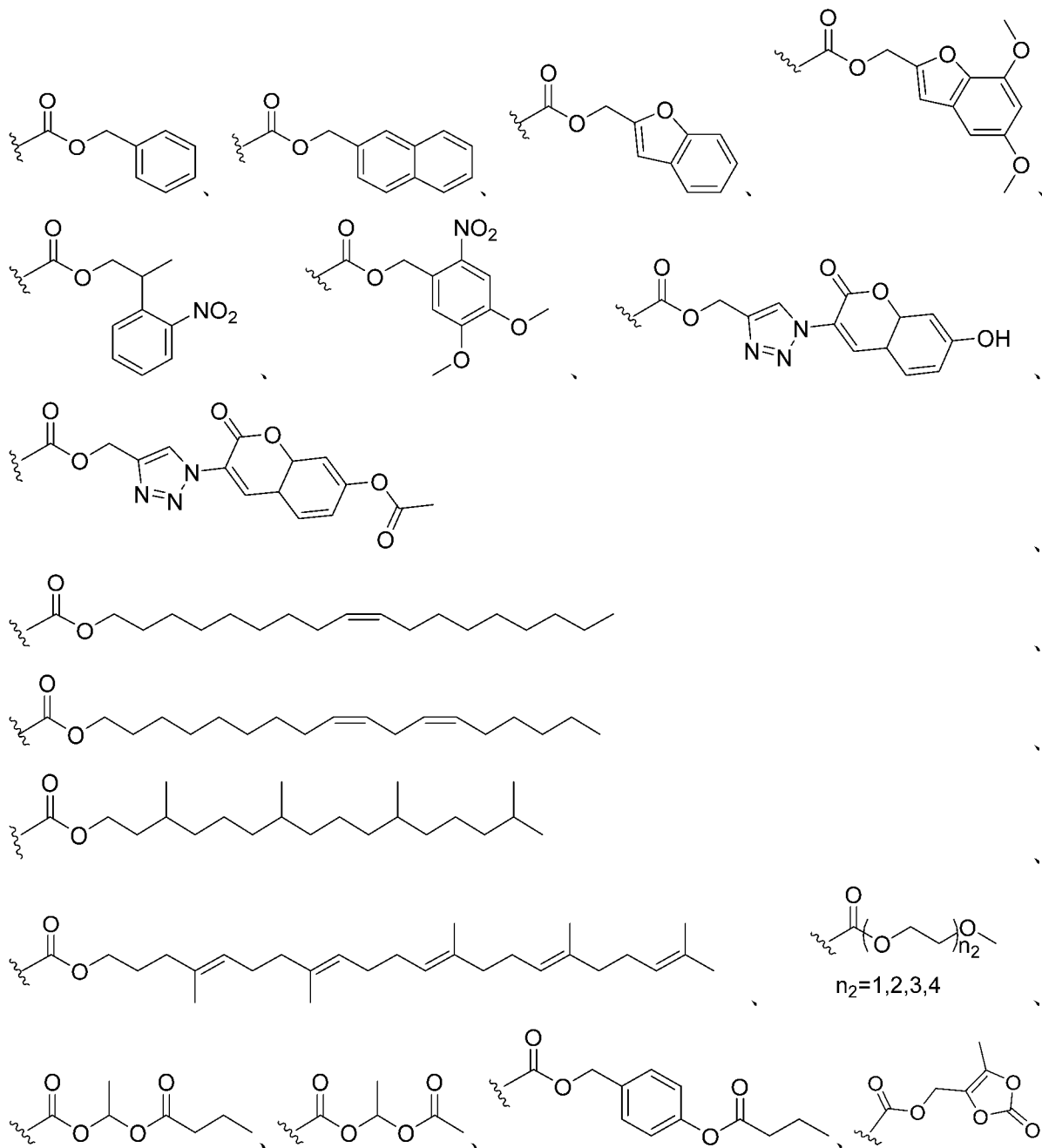


5

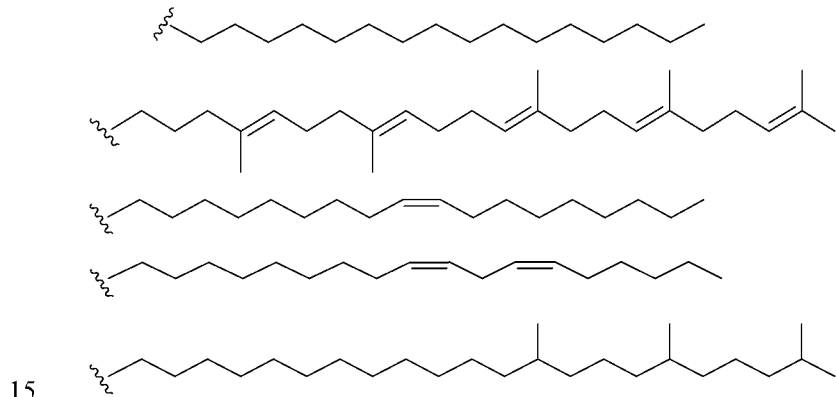


10

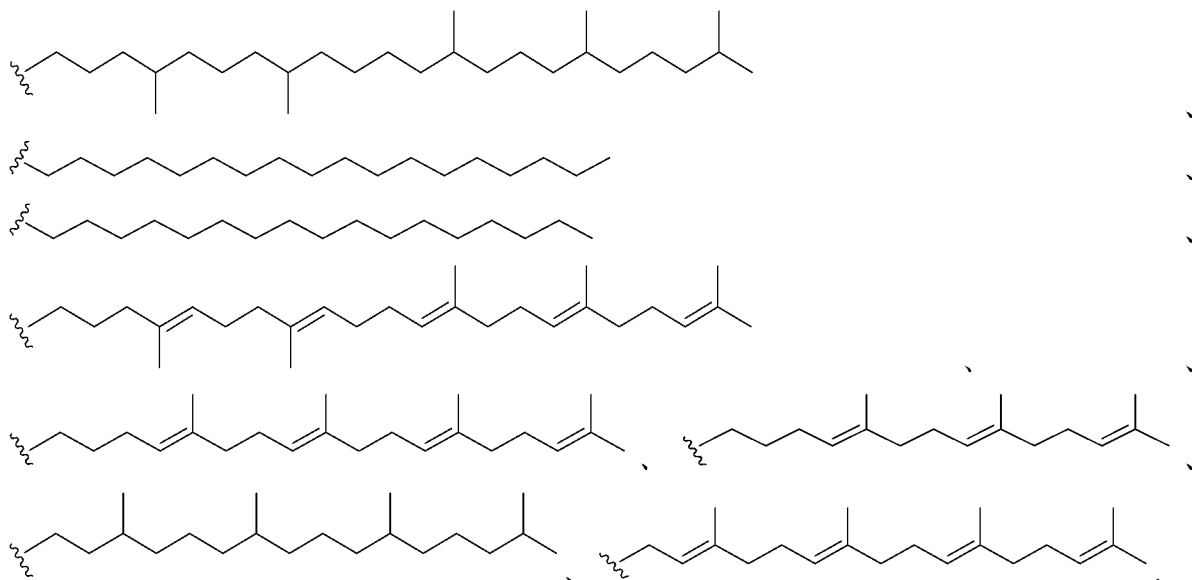




8、根据权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的化合物，其中，所述 R⁷ 包括以下基团：

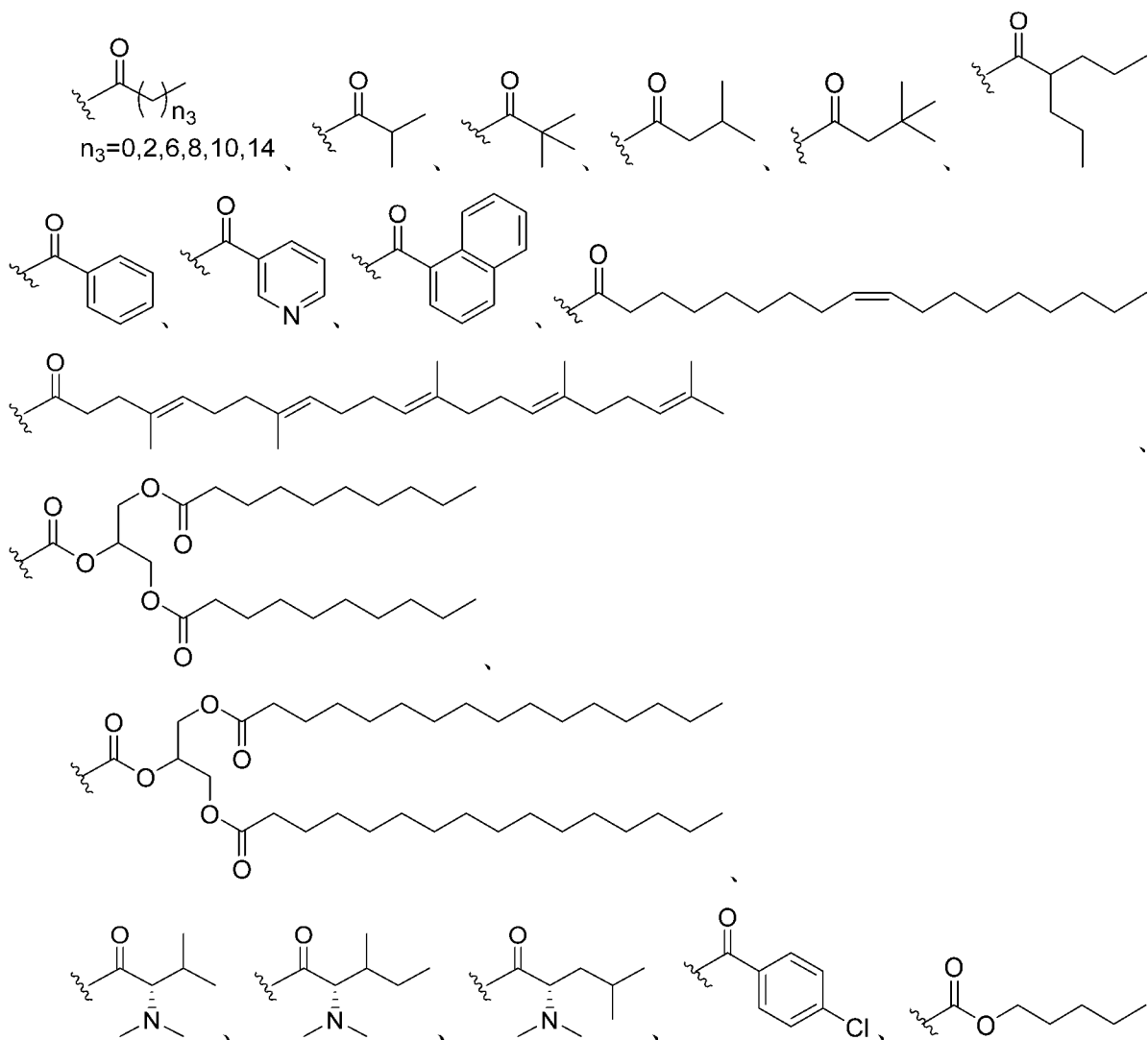


15

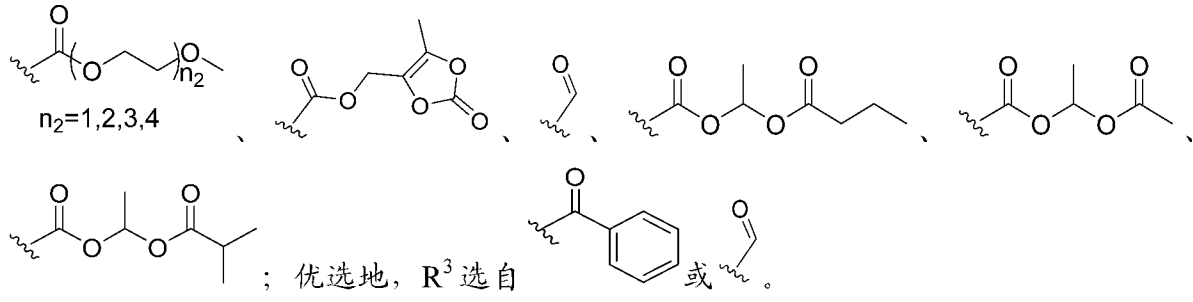


5

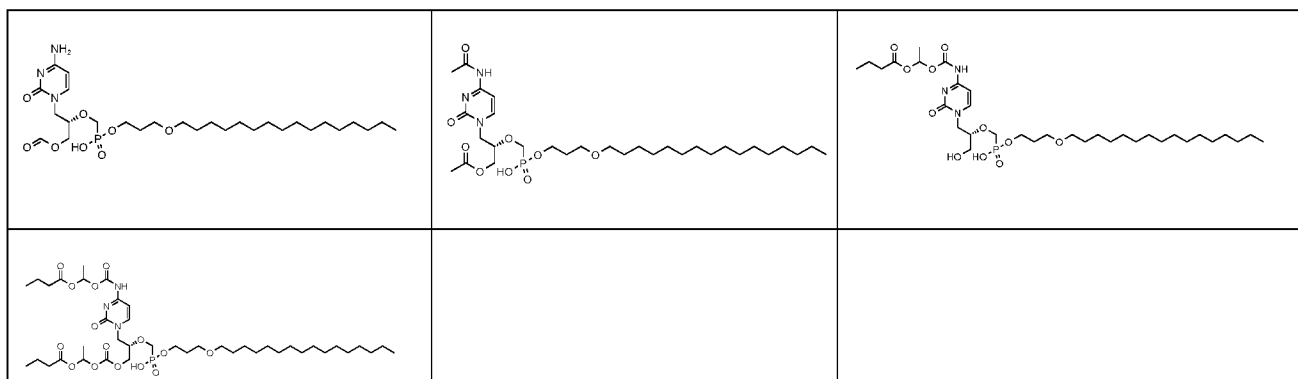
9、根据权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的化合物，其中，所述 R³ 包括以下基团：



10



10、选自以下的化合物及其药学上可接受的盐:



11、一种药物组合物，其中，包括至少一种根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物，以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括乳膏、乳剂、凝胶、脂质体和纳米颗粒中的一种或多种；所述药学上可接受的赋形剂包括粘5 合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂中的一种或多种。

13、根据权利要求 11 或 12 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物适用于口服施用或者注射施用。

14、权利要求 1 至权利要求 10 中任一项所述的化合物或根据权利要求 11 至 13 中10 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗、抑制或预防病毒感染或病毒感染所致疾病的药物中的用途。

15、根据权利要求 14 所述的用途，其中，所述病毒感染包括乙肝病毒 (HBV)、新冠病毒 (SARS-COV-2)、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV)、单纯疱疹病毒 (HSV)、BK 病毒、JC 病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、埃博拉病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、正痘病毒、丙肝病毒 (HCV)、呼吸道合胞体病15 毒 (RSV)、登革热病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和/或鼻病毒引起的感染。

16、根据权利要求 15 所述的用途，其中，所述正痘病毒包括重型和轻型天花病毒、猴痘病毒、牛痘病毒、骆驼痘病毒、传染性软疣、羊痘病毒、aractuba 病毒、BeAn 58058 病毒、cantagalo 正痘病毒、小鼠痘病毒、象痘病毒、牛痘苗病毒(VV)、兔痘病毒、浣熊痘病毒、臭鼬痘病毒、沙鼠痘病毒和田鼠痘病毒。20

17、根据权利要求 16 所述的用途，其中，所述病毒感染包括由天花病毒、猴痘病毒引起的感染。

18、权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或根据权利要求 11 至 13 中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗、抑制或预防细胞增殖引发疾病的药物上的用途。

19、根据权利要求 18 所述的用途，其中，所述细胞增殖引发疾病包括肿瘤、癌症25 或其他病毒感染疾病，所述肿瘤或癌症选自多发性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、实体瘤、难治性实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、血液瘤、神经母细胞瘤、结直肠癌、宫颈癌、肺癌、白血病、乳腺癌、胰腺癌、B-细胞恶性肿瘤、肿瘤、转移性肿瘤、结肠癌；所述病毒感染引起的疾病选自 DNA 病毒感染所引起的疾

病，其中包括视网膜炎、肺炎、膀胱炎、蛋白质病变等。

20、一种试剂盒，所述试剂盒包括根据权利要求 1 至 10 中任一项所限定的化合物或药学上可接受的盐或酯或者根据权利要求 11 至 13 中任一项所限定的药物组合物。

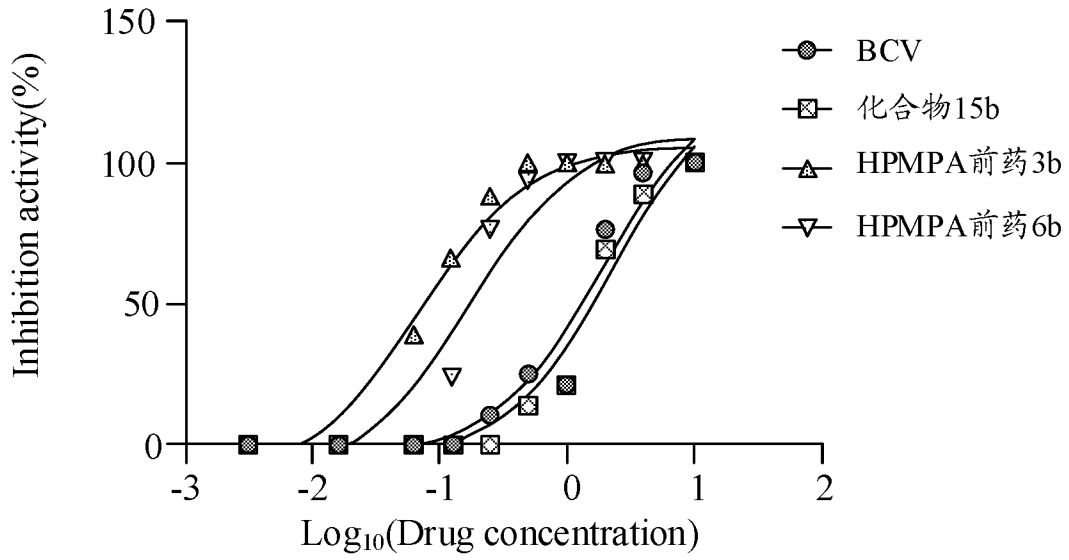


图 1

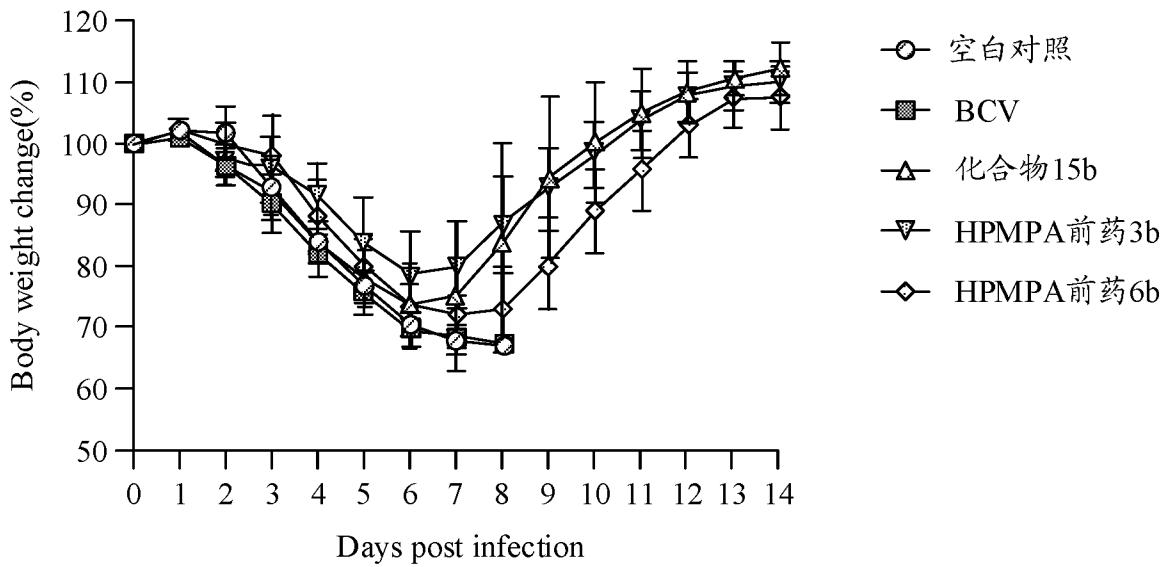


图 2a

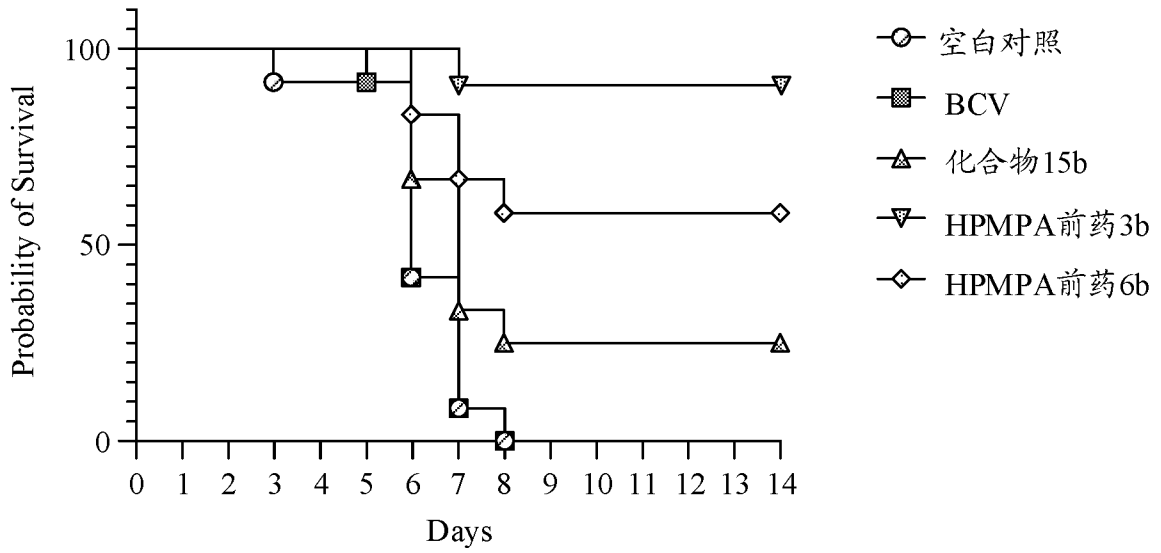


图 2b

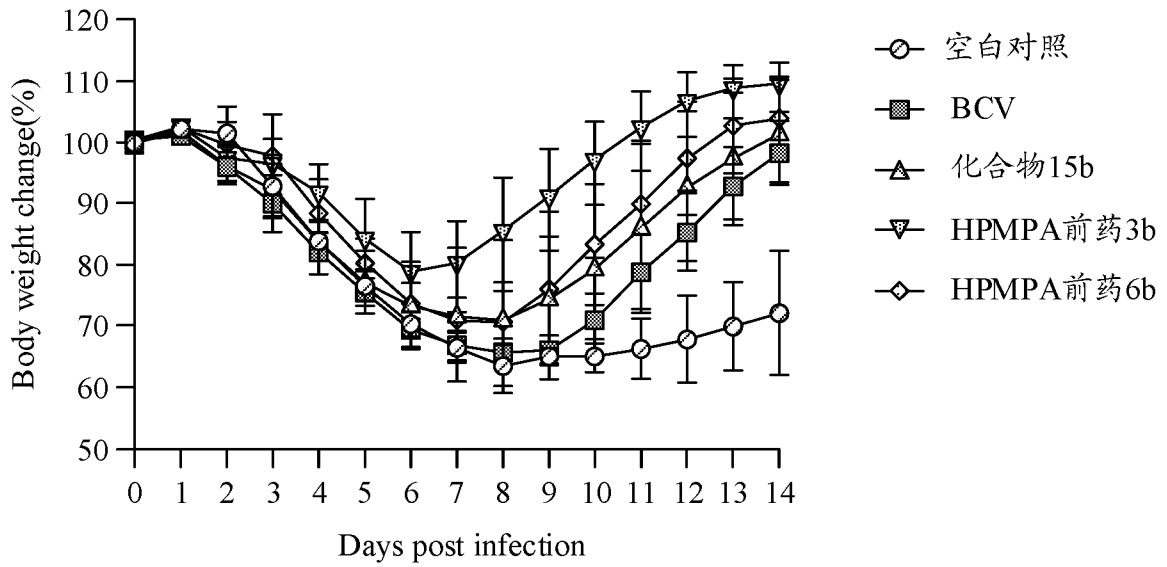


图 3a

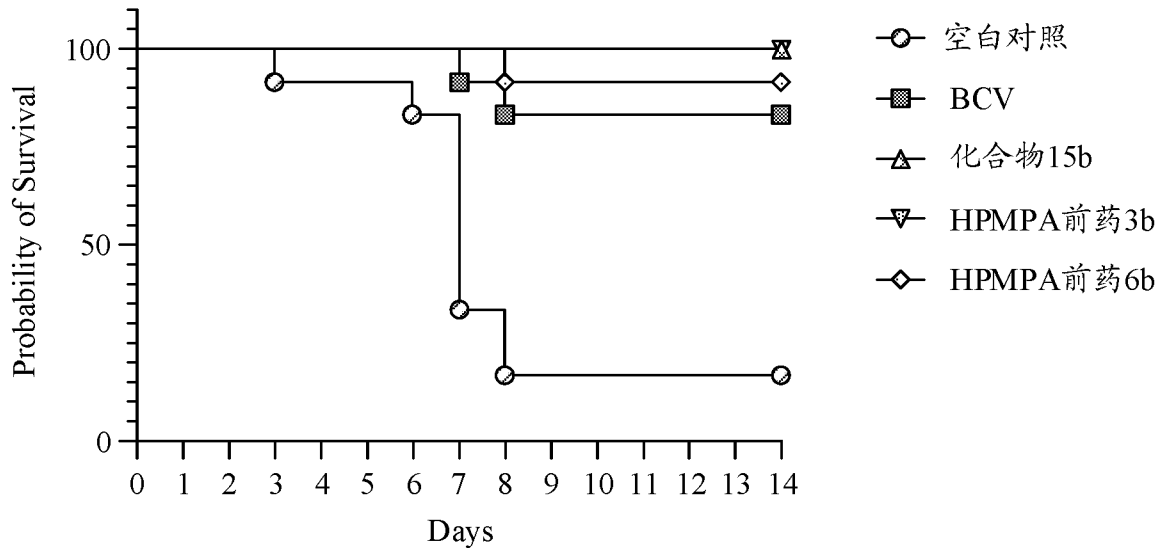


图 3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/141023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07F 9/6561(2006.01)i; C07F 9/6558(2006.01)i; C07F 9/6512(2006.01)i; C07F 9/6574(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(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: C07F9/-; A61K31/-; A61P31/-; A61P35/-		
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; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; GBTXT; CATXT; CNKI; 万方, WANFANG; STN; 磷酸酯, 磷酸酯, 西多福韦, 噬啶, 抗病毒, 猴痘, 癌, 肿瘤, 细胞增殖, 吕佳声, 陈刚, 张启国, 叶祥胜, 周天伦, 孔宪起, 陈大为, 润佳, phosphonate, cidofovir, HPMP, +pyrimidinyl+, virus, antiviral, cell proliferatio, monkey pox, cancer, tumor, neoplasm, 通式 (I) 化合物, 通式 (II) 化合物		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1690067 A (HENGDIAN GROUP, CHENGDU MOLECULE LABORATORY CO., LTD.) 02 November 2005 (2005-11-02) claims 1 and 2, compounds 1, 2 and 5 shown in formulas I and V, claim 3, and embodiment 11	1, 2, 5, 8, 11, 13
X	CN 111018912 A (SUZHOU ERYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 April 2020 (2020-04-17) claim 1	1, 6, 8
X	CN 1414854 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO) 30 April 2003 (2003-04-30) embodiments 8 and 9, cetacyloxy propyl, octadecanoxy propyl and octadecanoxy ethyl ester of cidofovir and cidofovir	1, 2, 4, 8
X	CN 102665729 A (CHIMERIX INC.) 12 September 2012 (2012-09-12) claim 29, the first two compounds	1, 2, 4, 8
<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 2024年03月21日		Date of mailing of the international search report 28 March 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/CN2023/141023

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9507920 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 23 March 1995 (1995-03-23) pages 100-101, products in the reaction formula	1, 2, 5, 6, 8
X	WO 2016069630 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS, INC.) 06 May 2016 (2016-05-06) claim 30, compounds 102, 104 and 105, and claims 31-34	1, 8, 11, 14-17
X	William B. Wan et al. "Comparison of the antiviral activities of alkoxyalkyl and alkyl esters of cidofovir against human and murine cytomegalovirus replication in vitro" <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , Vol. 49, No. 2, 31 December 2005 (2005-12-31), 656-662 ISSN: 0066-4804, page 657, figure 1, compounds HDP-CDV, ODE-CDV, and EC-CDV, table 1, etc.	1, 2, 4, 8
X	Marcela Krečmerová et al. "N4-Acyl derivatives as lipophilic prodrugs of cidofovir and its 5-azacytosine analogue, (S)-HPMP-5-azaC: Chemistry and antiviral activity" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 22, No. 10, 26 March 2014 (2014-03-26), 2896-2906 ISSN: 0968-0896, page 2900, Scheme 3, compound cHPMP-5-azaCHDE ester and compounds 7 and 8, and Scheme 4, compound 12	1, 2, 5, 8
X	CN 1465582 A (THE INSTITUTE OF RADIATION MEDICINE ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES PLA) 07 January 2004 (2004-01-07) description, pages 2 and 4, and page 8, embodiment 7, and claims 1-17	1-20
A	CN 104884462 A (COCRYSTAL PHARMA, INC. et al.) 02 September 2015 (2015-09-02) entire document	1-20
A	CN 101450954 A (SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY OF PLA) 10 June 2009 (2009-06-10) entire document	1-20
A	CN 113999237 A (RISEN (SUZHOU) PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 February 2022 (2022-02-01) entire document	1-20
A	CN 110520195 A (KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN) 29 November 2019 (2019-11-29) entire document	1-20
A	CN 108912055 A (HENAN NORMAL UNIVERSITY) 30 November 2018 (2018-11-30) entire document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/141023

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1690067	A	02 November 2005	None			
CN	111018912	A	17 April 2020	None			
CN	1414854	A	30 April 2003	ES	2300281	T3	16 June 2008
				HK	1050627	A1	04 July 2003
				HK	1050627	B	24 December 2008
				DE	60038038	D1	27 March 2008
				DE	60038038	T2	12 February 2009
				ES	2498046	T3	24 September 2014
				MXPA	02005490	A	10 September 2004
				EP	1233770	A2	28 August 2002
				EP	1233770	A4	16 April 2003
				EP	1233770	B1	13 February 2008
				US	2005176673	A1	11 August 2005
				US	7094772	B2	22 August 2006
				JP	2014074065	A	24 April 2014
				JP	5963787	B2	03 August 2016
				CA	2747954	A1	07 June 2001
				CA	2747954	C	25 February 2014
				US	2016067268	A1	10 March 2016
				US	9649321	B2	16 May 2017
				DK	1914237	T3	15 September 2014
				AU	2006252074	A1	18 January 2007
				AU	2006252074	B2	30 September 2010
				ATE	385797	T1	15 March 2008
				US	2012058975	A1	08 March 2012
				US	8309565	B2	13 November 2012
				DK	1233770	T3	16 June 2008
				AU	1949701	A	12 June 2001
				AU	785355	B2	01 February 2007
				PT	1233770	E	24 April 2008
				PT	1914237	E	09 September 2014
				US	2004127735	A1	01 July 2004
				US	7034014	B2	25 April 2006
				RU	2258707	C2	20 August 2005
				CA	2393410	A1	07 June 2001
				CA	2393410	C	11 October 2011
				JP	2015078230	A	23 April 2015
				JP	5963894	B2	03 August 2016
				KR	20020073342	A	23 September 2002
				US	2004019232	A1	29 January 2004
				US	6716825	B2	06 April 2004
				US	2005182019	A1	18 August 2005
				US	7098197	B2	29 August 2006
				WO	0139724	A2	07 June 2001
				WO	0139724	A3	18 October 2001
				US	2017239279	A1	24 August 2017
				US	10071110	B2	11 September 2018
				US	2007161602	A1	12 July 2007
				US	7790703	B2	07 September 2010
				BR	0016058	A	15 July 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/141023

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2010257309 A1	13 January 2011
		AU 2010257309 B2	10 April 2014
		JP 2004500352 A	08 January 2004
		JP 4993649 B2	08 August 2012
		US 2015051174 A1	19 February 2015
		US 9206208 B2	08 December 2015
		US 2014045794 A1	13 February 2014
		US 8889658 B2	18 November 2014
		US 2008103115 A1	01 May 2008
		US 7687480 B2	30 March 2010
		CY 1107927 T1	04 September 2013
		JP 2011246475 A	08 December 2011
		US 2006281706 A1	14 December 2006
		US 7452898 B2	18 November 2008
		US 2010173870 A1	08 July 2010
		US 8008308 B2	30 August 2011
		US 2013045950 A1	21 February 2013
		US 8710030 B2	29 April 2014

CN	102665729	A	12 September 2012

WO	9507920	A1	23 March 1995
		JPH 09506334 A	24 June 1997
		JP 4086314 B2	14 May 2008
		CA 2171743 A1	23 March 1995
		CA 2171743 C	20 November 2007
		AU 7875294 A	03 April 1995
		AU 691527 B2	21 May 1998
		EP 0719273 A1	03 July 1996
		EP 0719273 B1	03 November 2010
		BR 9407510 A	07 January 1997
		DE 69435319 D1	16 December 2010
		ATE 486882 T1	15 November 2010

WO	2016069630	A1	06 May 2016
		EP 3212656 A1	06 September 2017
		EP 3212656 B1	05 June 2019
		US 2017334937 A1	23 November 2017
		US 10160778 B2	25 December 2018

CN	1465582	A	07 January 2004

CN	104884462	A	02 September 2015
		MX 2015005500 A	09 February 2016
		RU 2015119999 A	20 December 2016
		JP 2015535261 A	10 December 2015
		KR 20150090894 A	06 August 2015
		EP 2912050 A1	02 September 2015
		EP 2912050 A4	28 September 2016
		HK 1214270 A1	22 July 2016
		BR 112015009636 A2	12 December 2017
		BR 112015009636 A8	17 April 2018
		US 2014235566 A1	21 August 2014
		US 9809616 B2	07 November 2017
		WO 2014070771 A1	08 May 2014
		CA 2889717 A1	08 May 2014

CN	101450954	A	10 June 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2023/141023

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
CN	113999237	A	01 February 2022	None		
CN	110520195	A	29 November 2019	WO	2018172416 A1	27 September 2018
				US	2020016180 A1	16 January 2020
				US	11040047 B2	22 June 2021
				EP	3600556 A1	05 February 2020
CN	108912055	A	30 November 2018	None		

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 9/6561(2006.01)i; C07F 9/6558(2006.01)i; C07F 9/6512(2006.01)i; C07F 9/6574(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(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: C07F9/-; A61K31/-; A61P31/-; A61P35/-</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;VEN;WO TXT;USTXT;EPTXT;GBTXT;CATXT;CNKI;万方;STN; 膦酸酯, 磷酸酯, 西多福韦, 嘧啶, 抗病毒, 猴痘, 癌, 肿瘤, 细胞增殖, 吕佳声, 陈刚, 张启国, 叶祥胜, 周天伦, 孔宪起, 陈大为, 润佳, phosphonate, cidofovir, HPMP, +pyrimidinyl+, virus, antiviral, cell proliferatio, monkey pox, cancer, tumor, neoplasm, 通式(I)化合物, 通式(II)化合物</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>CN 1690067 A (横店集团成都分子实验室有限公司) 2005年11月2日 (2005 - 11 - 02) 权利要求1和2中式I和式V中第1,2,5个化合物, 权利要求3, 实施例11</td> <td>1,2,5,8,11,13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111018912 A (苏州二叶制药有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1</td> <td>1,6,8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1414854 A (加利福尼亚大学圣地亚哥分校董事会) 2003年4月30日 (2003 - 04 - 30) 实施例8和9中的环西多福韦和西多福韦的十六烷氧基丙基、十八烷氧基丙基和十八烷氧基乙基酯</td> <td>1,2,4,8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102665729 A (奇默里克斯公司) 2012年9月12日 (2012 - 09 - 12) 权利要求29前两个化合物</td> <td>1,2,4,8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 9507920 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 1995年3月23日 (1995 - 03 - 23) 第100-101页反应式中的产物</td> <td>1,2,5,6,8</td> </tr> </tbody> </table> <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: “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 “&” 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	X	CN 1690067 A (横店集团成都分子实验室有限公司) 2005年11月2日 (2005 - 11 - 02) 权利要求1和2中式I和式V中第1,2,5个化合物, 权利要求3, 实施例11	1,2,5,8,11,13	X	CN 111018912 A (苏州二叶制药有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1	1,6,8	X	CN 1414854 A (加利福尼亚大学圣地亚哥分校董事会) 2003年4月30日 (2003 - 04 - 30) 实施例8和9中的环西多福韦和西多福韦的十六烷氧基丙基、十八烷氧基丙基和十八烷氧基乙基酯	1,2,4,8	X	CN 102665729 A (奇默里克斯公司) 2012年9月12日 (2012 - 09 - 12) 权利要求29前两个化合物	1,2,4,8	X	WO 9507920 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 1995年3月23日 (1995 - 03 - 23) 第100-101页反应式中的产物	1,2,5,6,8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 1690067 A (横店集团成都分子实验室有限公司) 2005年11月2日 (2005 - 11 - 02) 权利要求1和2中式I和式V中第1,2,5个化合物, 权利要求3, 实施例11	1,2,5,8,11,13																		
X	CN 111018912 A (苏州二叶制药有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1	1,6,8																		
X	CN 1414854 A (加利福尼亚大学圣地亚哥分校董事会) 2003年4月30日 (2003 - 04 - 30) 实施例8和9中的环西多福韦和西多福韦的十六烷氧基丙基、十八烷氧基丙基和十八烷氧基乙基酯	1,2,4,8																		
X	CN 102665729 A (奇默里克斯公司) 2012年9月12日 (2012 - 09 - 12) 权利要求29前两个化合物	1,2,4,8																		
X	WO 9507920 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 1995年3月23日 (1995 - 03 - 23) 第100-101页反应式中的产物	1,2,5,6,8																		
国际检索实际完成的日期	2024年03月21日	国际检索报告邮寄日期	2024年3月28日																	
ISA/CN的名称和邮寄地址	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	授权官员	陈昊 电话号码 (+86) 028-62968537																	

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2016069630 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS, INC.) 2016年5月6日 (2016 - 05 - 06) 权利要求30化合物102,104,105, 权利要求31-34	1,8,11,14-17
X	William B. Wan, et al. "Comparison of the antiviral activities of alkoxyalkyl and alkyl esters of cidofovir against human and murine cytomegalovirus replication in vitro" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 第49卷, 第2期, 2005年12月31日 (2005 - 12 - 31), 656-662 ISSN: 0066-4804, 第657页FIG.1化合物HDP-CDV, ODE-CDV, EC-CDV, TABLE 1等	1,2,4,8
X	Marcela Krec ˇmerová, et al. "N4-Acyl derivatives as lipophilic prodrugs of cidofovir and its 5-azacytosine analogue, (S)-HPMP-5-azaC: Chemistry and antiviral activity" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第10期, 2014年3月26日 (2014 - 03 - 26), 2896-2906 ISSN: 0968-0896, 第2900页Scheme 3化合物cHPMP-5-azaCHDE ester, 化合物7和8, Scheme 4化合物12	1,2,5,8
X	CN 1465582 A (中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所) 2004年1月7日 (2004 - 01 - 07) 说明书第2,4页, 第8页实施例7, 权利要求1-17	1-20
A	CN 104884462 A (共晶制药股份有限公司 等) 2015年9月2日 (2015 - 09 - 02) 全文	1-20
A	CN 101450954 A (中国人民解放军第二军医大学) 2009年6月10日 (2009 - 06 - 10) 全文	1-20
A	CN 113999237 A (润佳 (苏州) 医药科技有限公司) 2022年2月1日 (2022 - 02 - 01) 全文	1-20
A	CN 110520195 A (勒芬天主教大学) 2019年11月29日 (2019 - 11 - 29) 全文	1-20
A	CN 108912055 A (河南师范大学) 2018年11月30日 (2018 - 11 - 30) 全文	1-20

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/141023

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	1690067	A	2005年11月2日	无			
CN	111018912	A	2020年4月17日	无			
CN	1414854	A	2003年4月30日	ES	2300281	T3	2008年6月16日
				HK	1050627	A1	2003年7月4日
				HK	1050627	B	2008年12月24日
				DE	60038038	D1	2008年3月27日
				DE	60038038	T2	2009年2月12日
				ES	2498046	T3	2014年9月24日
				MXPA	02005490	A	2004年9月10日
				EP	1233770	A2	2002年8月28日
				EP	1233770	A4	2003年4月16日
				EP	1233770	B1	2008年2月13日
				US	2005176673	A1	2005年8月11日
				US	7094772	B2	2006年8月22日
				JP	2014074065	A	2014年4月24日
				JP	5963787	B2	2016年8月3日
				CA	2747954	A1	2001年6月7日
				CA	2747954	C	2014年2月25日
				US	2016067268	A1	2016年3月10日
				US	9649321	B2	2017年5月16日
				DK	1914237	T3	2014年9月15日
				AU	2006252074	A1	2007年1月18日
				AU	2006252074	B2	2010年9月30日
				ATE	385797	T1	2008年3月15日
				US	2012058975	A1	2012年3月8日
				US	8309565	B2	2012年11月13日
				DK	1233770	T3	2008年6月16日
				AU	1949701	A	2001年6月12日
				AU	785355	B2	2007年2月1日
				PT	1233770	E	2008年4月24日
				PT	1914237	E	2014年9月9日
				US	2004127735	A1	2004年7月1日
				US	7034014	B2	2006年4月25日
				RU	2258707	C2	2005年8月20日
				CA	2393410	A1	2001年6月7日
				CA	2393410	C	2011年10月11日
				JP	2015078230	A	2015年4月23日
				JP	5963894	B2	2016年8月3日
				KR	20020073342	A	2002年9月23日
				US	2004019232	A1	2004年1月29日
				US	6716825	B2	2004年4月6日
				US	2005182019	A1	2005年8月18日
				US	7098197	B2	2006年8月29日
				WO	0139724	A2	2001年6月7日
				WO	0139724	A3	2001年10月18日
				US	2017239279	A1	2017年8月24日
				US	10071110	B2	2018年9月11日
				US	2007161602	A1	2007年7月12日
				US	7790703	B2	2010年9月7日
				BR	0016058	A	2003年7月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/141023

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)
		AU 2010257309 A1	2011年1月13日
		AU 2010257309 B2	2014年4月10日
		JP 2004500352 A	2004年1月8日
		JP 4993649 B2	2012年8月8日
		US 2015051174 A1	2015年2月19日
		US 9206208 B2	2015年12月8日
		US 2014045794 A1	2014年2月13日
		US 8889658 B2	2014年11月18日
		US 2008103115 A1	2008年5月1日
		US 7687480 B2	2010年3月30日
		CY 1107927 T1	2013年9月4日
		JP 2011246475 A	2011年12月8日
		US 2006281706 A1	2006年12月14日
		US 7452898 B2	2008年11月18日
		US 2010173870 A1	2010年7月8日
		US 8008308 B2	2011年8月30日
		US 2013045950 A1	2013年2月21日
		US 8710030 B2	2014年4月29日
CN 102665729 A	2012年9月12日	无	
WO 9507920 A1	1995年3月23日	JPH 09506334 A	1997年6月24日
		JP 4086314 B2	2008年5月14日
		CA 2171743 A1	1995年3月23日
		CA 2171743 C	2007年11月20日
		AU 7875294 A	1995年4月3日
		AU 691527 B2	1998年5月21日
		EP 0719273 A1	1996年7月3日
		EP 0719273 B1	2010年11月3日
		BR 9407510 A	1997年1月7日
		DE 69435319 D1	2010年12月16日
		ATE 486882 T1	2010年11月15日
WO 2016069630 A1	2016年5月6日	EP 3212656 A1	2017年9月6日
		EP 3212656 B1	2019年6月5日
		US 2017334937 A1	2017年11月23日
		US 10160778 B2	2018年12月25日
CN 1465582 A	2004年1月7日	无	
CN 104884462 A	2015年9月2日	MX 2015005500 A	2016年2月9日
		RU 2015119999 A	2016年12月20日
		JP 2015535261 A	2015年12月10日
		KR 20150090894 A	2015年8月6日
		EP 2912050 A1	2015年9月2日
		EP 2912050 A4	2016年9月28日
		HK 1214270 A1	2016年7月22日
		BR 112015009636 A2	2017年12月12日
		BR 112015009636 A8	2018年4月17日
		US 2014235566 A1	2014年8月21日
		US 9809616 B2	2017年11月7日
		WO 2014070771 A1	2014年5月8日
		CA 2889717 A1	2014年5月8日
CN 101450954 A	2009年6月10日	无	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/141023

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	113999237	A	2022年2月1日	无			
CN	110520195	A	2019年11月29日	WO	2018172416	A1	2018年9月27日
				US	2020016180	A1	2020年1月16日
				US	11040047	B2	2021年6月22日
				EP	3600556	A1	2020年2月5日
CN	108912055	A	2018年11月30日	无			