

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 9 月 16 日 (16.09.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/179512 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 43/00 (2006.01) *A61K 31/58* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/105222
- (22) 国际申请日: 2020 年 7 月 28 日 (28.07.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202010171120.3 2020年3月12日 (12.03.2020) CN
- (71) 申请人: 中国科学院微生物研究所 (INSTITUTE OF MICROBIOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北辰西路一号院 3 号, Beijing 100101 (CN)。
- (72) 发明人: 李学兵 (LI, Xuebing); 中国北京市朝阳区北辰西路一号院 3 号, Beijing 100101 (CN)。
吕迅 (LV, Xun); 中国北京市朝阳区北辰西

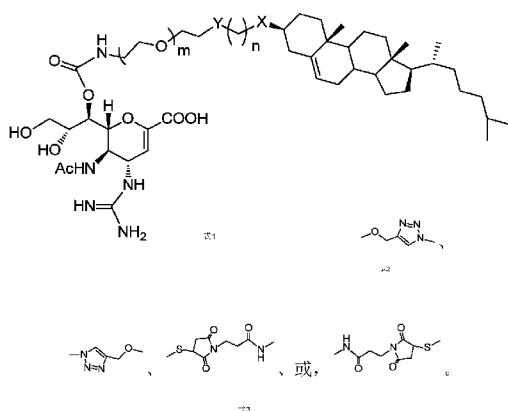
路一号院 3 号, Beijing 100101 (CN)。 陈建忠 (CHEN, Jianzhong); 中国北京市朝阳区北辰西路一号院 3 号, Beijing 100101 (CN)。 王鹏飞 (WANG, Pengfei); 中国北京市朝阳区北辰西路一号院 3 号, Beijing 100101 (CN)。

(74) 代理人: 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 (HAIHONG JIACHENG INTELLECTUAL PROPERTY & PARTNERS); 中国北京市海淀区海淀南路 21 号中关村知识产权大厦 B 座 9 层, Beijing 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) **Title:** ANTI-INFLUENZA VIRUS COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种抗流感病毒化合物及其制备方法与应用



(57) **Abstract:** The present invention "an anti-influenza virus compound, and a preparation method therefor and an application thereof" relates to the technical field of pharmaceutical chemistry. The anti-influenza virus compound has the following structural general formula: (formula 1), wherein m is any natural number selected from 2-11, n is any natural number selected from 3-12, X is selected from OCOO or O, and Y is selected from (formula 2) or (formula 3). The anti-influenza virus compound of the present invention has significant inhibition activity on various influenza viruses, particularly on zanamivir-resistant influenza viruses (H3N2, E119V), remarkably improves the water solubility of the original medicine, has a lipid/water partition coefficient tens of times higher than that of the original medicine, and can achieve preparation into an oral preparation which is a major breakthrough in medicine dosage forms.

(57) **摘要:** 本发明"一种抗流感病毒化合物及其制备方法与应用", 属于药物化学技术领域。所述抗流感病毒化合物具有如下结构通式: (式1) 其中: m选自2-11中的任一自然数, n选自3-12中的任一自然数, X选自OCOO或O; Y选自(式2), (式3)。本发明的所述抗流感病毒化合物对各类流感病毒尤其对耐扎那米韦的流感病毒 (H3N2,E119V) 具有显著的抑制活性, 显著改善原有药物的水溶性, 脂水分配系数较原有药物高出数十倍, 可制成口服剂, 在药物剂型上有重大突破。

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种抗流感病毒化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于药物化学技术领域，涉及一种抗流感病毒化合物及其制备方法与应用。

背景技术

流感（Influenza）全称流行性感冒，是由流感病毒引起的急性呼吸道传染性疾病。近年来不断发生的季节性流感及不时突现的高致病性流感病毒（如 H1N1，H5N1 及 H7N9）时刻警示着人类新一轮大流感暴发的潜在威胁性，针对流感的防控工作重要而紧迫。目前以流感病毒神经氨酸酶（NA）抑制剂为代表的 oseltamivir（达菲）和 zanamivir（瑞乐沙）仍然是防治流感的主要手段。但随着这些药物的广泛使用，不断出现流感病毒的耐药株，寻找新型的抗流感药物迫在眉睫。

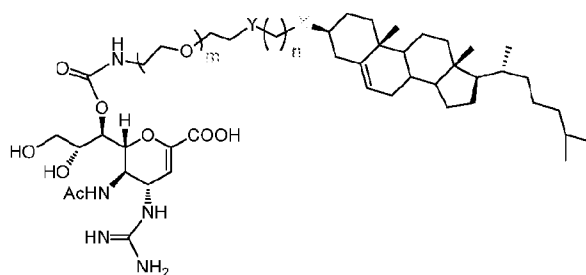
扎那米韦，商品名 **Relenza**，是由澳大利亚 Biota 公司开发的一种已上市的抗流感药物，它主要是通过抑制流感病毒表面的神经氨酸酶从而阻断新组装的流感病毒从宿主细胞内释放到细胞液中的出芽过程。由于其具有高度亲水性，这种药物在临床上的使用仅能通过吸入给药，因此扎那米韦水溶性太好，进入人体内后迅速被代谢，以尿液形式排出体外，因此只能制成鼻喷雾剂，大大限制了其在临床上的推广。

发明内容

本发明的目的是提供一种经试验证实具有抗流感病毒活性的化合物及其制备方法与应用。本发明提供的扎那米韦衍生物较现有扎那米韦具有更加高效的抗流感病毒活性，并且水溶性有明显改善，有望制成口服药。

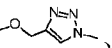
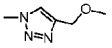
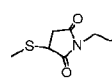
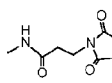
本发明的技术方案具体介绍如下：

一种抗流感病毒化合物，其特征在于，具有如下结构通式：



其中：

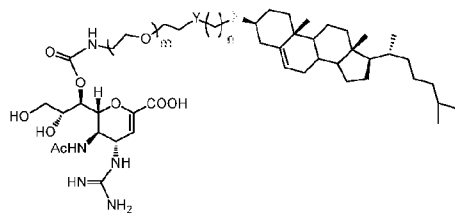
m 选自 2-11 中的任一自然数，n 选自 3-12 中的任一自然数，X 选自 OCOO 或 OH；

Y 选自 、、、或，。

所述的抗流感病毒化合物选自化合物 VI-1、VI-2、VI-3、VI-4、VI-5、VI-6、VI-7、VI-8、VI-9、VI-10、VI-11、

VI-12、VI-13、VI-14、VI-15、或，VI-16；

化合物 VI-1、VI-2、VI-3、VI-4、VI-5、VI-6、VI-7、VI-8、VI-9、VI-10、VI-11、VI-12、VI-13、VI-14、VI-15 和 VI-16 均具有如下结构通式：



化合物 VI-1 的 m 为 2, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-2 的 m 为 2, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

VI-3 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-4 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

VI-5 的 m 为 11, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-6 的 m 为 11, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

VI-7 的 m 为 5, n 为 12, X 为 O, Y 为

VI-8 的 m 为 5, n 为 12, X 为 OCOO, Y 为

VI-9 的 m 为 5, n 为 3, X 为 O, Y 为

VI-10 的 m 为 5, n 为 3, X 为 OCOO, Y 为

VI-11 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-12 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

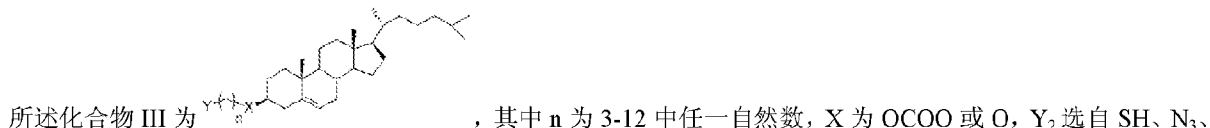
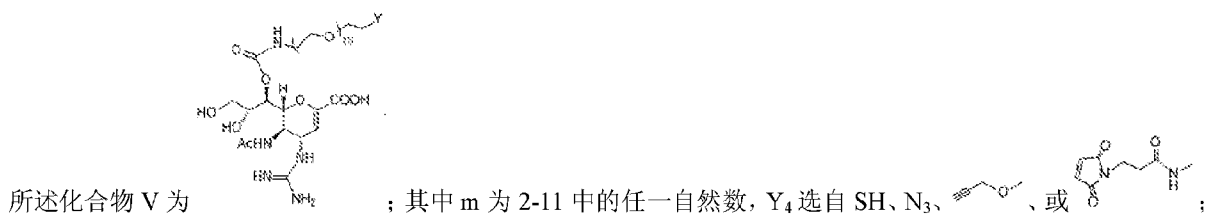
VI-13 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-14 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

VI-15 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O, Y 为

VI-16 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO, Y 为

一种抗流感病毒化合物的制备方法，其特征在于，由化合物 V 和化合物 III 经反应条件 d 制得；



当化合物 V 的 Y₄ 为 N₃ 或  时, 所述反应条件 d 指: 将化合物 V, 化合物 III 和氯化亚铜溶于混合溶剂中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化;

优选地, 所述化合物 V、化合物 III、氯化亚铜、二氯甲烷和甲醇的混合溶剂的用量比例为 1mmol : 1mmol : 0.1-0.5mmol : 2-50mL; 优选 1mmol : 1mmol : 0.1mmol : 20mL;

优选地, 所述混合溶剂选自: 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂、氯仿和甲醇的混合溶剂、氯仿和乙醇的混合溶剂、或, 二氯甲烷和乙醇的混合溶剂; 优选二氯甲烷和甲醇的混合溶剂; 采用混合溶剂的目的是让所有的化合物都能溶解到溶剂中, 形成均一体系可以促进反应, 提高产率;

当化合物 V 的 Y₄ 为 SH 或  时, 所述反应条件 d 指: 将化合物 V, 化合物 III 溶于溶剂中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化;

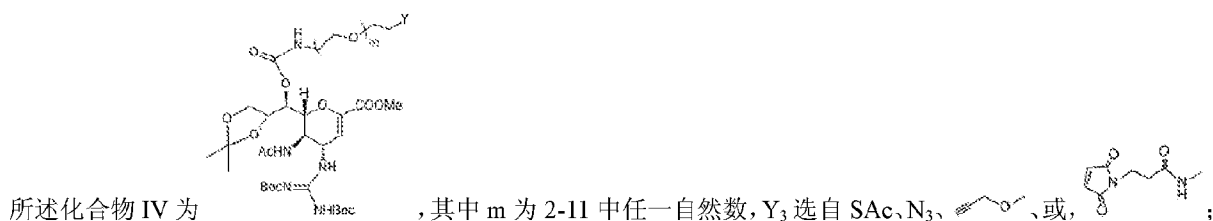
所述溶剂选自无水乙醇、甲醇或水;

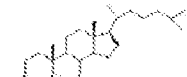
本发明所有涉及经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化的这一步必须存在, 其作用是分离纯化产物, 去除后续反应中的过多杂质, 以获得纯的目标化合物。

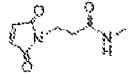
所述二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中二氯甲烷和甲醇的体积比为 5:1-1:5; 优选 1:1。

所述化合物 V 由化合物 IV 经反应条件 c 制得;

所述化合物 III 由化合物 I 和化合物 II 经反应条件 a 制得;



所述化合物 I 为 , 其中 R 为 ClCO 或 Ts;

所述化合物 II 为 , 其中 n 为 3-12 中的任一自然数, Y₁ 选自选自 SAc、N₃、、或, ;

所述反应条件 c 指, 将化合物 IV 溶于溶剂中, 滴加氢氧化钠水溶液, 室温搅拌 1-6 小时, 优选 3 小时, 然后用 Dowex-50 (H⁺) 离子交换树脂中和至溶液 pH 值为 7, 过滤后溶液浓缩, 浓缩后的剩余物溶于二氯甲烷与三氟乙酸的混合溶液中, 反应 1 小时后浓缩, 浓缩后的剩余物经 Sephadex G-15 凝胶柱分离纯化;

优选地, 所述溶剂选自由甲醇、乙醇、水组成的组;

优选地, 所述化合物 IV、溶剂、氢氧化钠水溶液、二氯甲烷与三氟乙酸体积比为 1/1 的混合溶液的用量比例为 1mmol : 1-100mL : 0.5-2M : 1-100 mL;

上述用量比例不是必须的, 上述都是常规化学反应, 溶剂和碱性用量多少对该反应没有太大影响;

滴加氢氧化钠水溶液的作用是碱性条件下脱除甲酯基团;

用 Dowex-50 (H⁺) 离子交换树脂的作用是中和, 同时把 Na 离子吸附到树脂上, 除掉溶液中的金属离子;

浓缩就是蒸干溶剂, 因为后续反应不用该溶剂体系, 具体操作就是旋转蒸发仪减压浓缩;

浓缩后的剩余物溶于二氯甲烷与三氟乙酸体积比为 1/1 的混合溶液中的作用是脱除 Boc 和异丙叉基团;

反应 1 小时后浓缩, 是为了后面的“Sephadex G-15 凝胶柱分离纯化”需要, 凝胶柱上样过程中要求样品浓度不能太稀, 否则分离效果不好。具体操作就是旋转蒸发仪减压浓缩;

浓缩后的剩余物经 Sephadex G-15 凝胶柱分离纯化, 这一步的作用是纯化目标化合物, 把与目标化合物分子量差距较大的杂质分离掉;

当化合物 I 的 R 为 Ts 时, 所述反应条件 a 包括: 化合物 I 和化合物 II 溶于非极性溶剂中, 100-150°C 条件下回流反应过夜; 溶液浓缩后所得浓缩物经硅胶层析柱分离;

所述化合物 I、化合物 II、1,4-二氧六环的用量比例为 1mol : 1-1.2mol : 10-200mL, 优选 1mol : 1.2mol : 100mL;

所述非极性溶剂优选 1,4-二氧六环; 回流反应过夜的温度条件优选 125°C;

非极性溶剂可以选择本领域常见的非极性溶剂, 优选 1,4-二氧六环的好处是可使终产物的产率达到最高;

回流反应过夜的温度条件 100-150°C 可达到 1,4-二氧六环的沸点, 溶剂可发生沸腾回流, 是化学反应中的惯常说法;

浓缩的作用是为了后面硅胶层析柱分离纯化需要, 硅胶层析柱分离上样过程要求样品浓度不能太稀, 否则分离效果不好。具体操作就是旋转蒸发仪减压浓缩;

当化合物 I 的 R 为 ClCO 时, 所述反应条件 a 包括: 化合物 I 和化合物 II 溶于吡啶中, 室温搅拌反应过夜; 向反应液中加入甲醇, 浓缩后溶于溶剂, 并先后以 HCl 溶液和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 有机相浓缩后所得浓缩物经硅胶层析柱分离;

优选地, 所述溶剂选自二氯甲烷或氯仿;

所述化合物 I、化合物 II、吡啶、二氯甲烷、HCl 溶液、NaHCO₃ 溶液的用量比例为 1mol : 1-2mol : 10-200mL : 100-500mL : 100-500mL : 100-500mL, 优选 1mol : 1.2mol : 100mL : 100ml : 100 ml : 100 ml;

上述体积和浓度用量仅仅是一个大概的添加量, 用量的增加或减少都可不影响最终的结果;

向反应液中加入甲醇的作用是用来消耗过量的化合物 II。

一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 当化合物 II 的 Y₁=SAc 时, 所述反应条件 a 还包括: 所述浓缩物还需用甲醇钠/甲醇溶液处理;

所述反应条件 a 中的 HCl 溶液浓度为 0.5-2M, 优选 1M, NaHCO₃ 溶液浓度为 0.5-2M, 优选 1M。

所述甲醇钠/甲醇溶液的浓度为 1N。

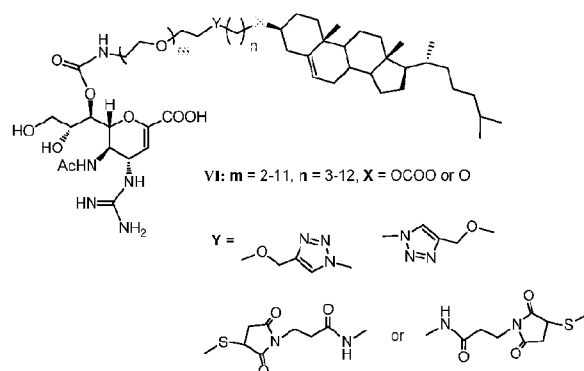
所述甲醇钠/甲醇溶液的浓度为 1N, 是指甲醇钠溶于甲醇的溶液且甲醇钠在溶液里的浓度为 1N, 1N 的浓度被公认是该方法进行水解反应的最佳浓度。

本发明所有的反应步骤和反应条件中, 除特别说明的以外, 所有的浓缩步骤均为了方便后续的分离纯化过柱步骤, 经硅胶层析柱处理均为了分离纯化产物; N, N-二环己基碳二亚胺和 4-二甲胺基吡啶均为酰胺化反应试剂, 加入它们是为了促进反应正向进行; 同时, 所有反应条件中的各物质的用量比例范围仅仅是为了出于说明书清楚、完整的要求考虑, 并不以此限制本发明的范围, 各物质的用量比例是本领域技术人员可根据实际的反应需要做出常规选择和调整的, 在本发明给出的数值范围比例的基础之上适当调整都不影响本发明获得最终产物。

所述的抗流感病毒化合物, 和/或, 所述的制备方法制备得到的抗流感病毒化合物在制备抗流感药物方面的应用。

所述药物的剂型选自: 口服剂、滴鼻剂、注射剂、鼻喷雾剂。

本发明所提供的抗流感病毒化合物的通式如下:



采用本发明的抗流感病毒化合物对各类流感病毒进行处理发现其具有很好的流感病毒抑制活性, 尤其对耐扎那米韦的流感病毒(H3N2, E119V)具有更为突出的抑制活性, 同时本发明的抗流感病毒化合物明显改善原有药物的水溶性, 脂水分配系数较原有药物高出数十倍, 可制成口服剂, 在药物剂型上有重大突破。

附图说明

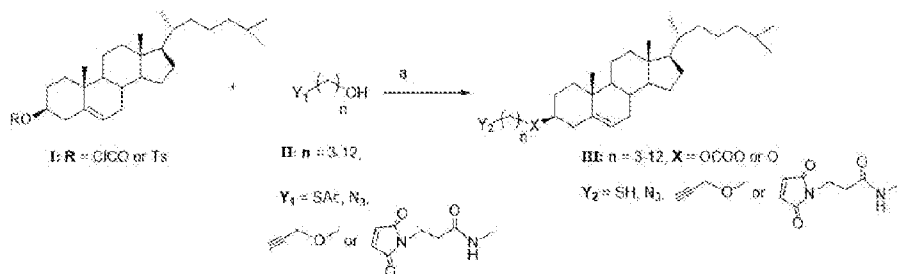
图 1 为本发明实验例 2 的“动物实验（连续给药保护小鼠实验）”部分的实验小鼠体重变化曲线和生存率曲线。

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明的内容做进一步详细描述，但并不以此限定本发明的保护范围。

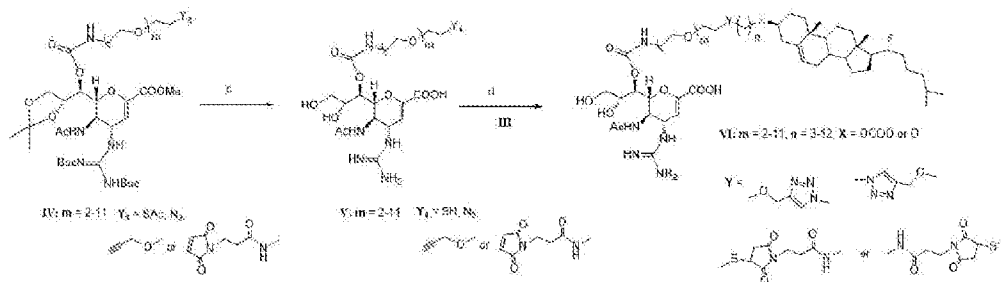
本发明所有实验例涉及的试剂均可商购获得，如无特别说明，所有实验操作均为有机化学领域技术人员通常理解的常规操作。

实验例 1、本发明的抗流感病毒化合物的具体合成操作



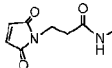
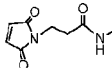
当化合物 I 的 R 为 Ts 时，所述反应条件 a 包括：化合物 I (R=Ts, 1 mol) 和化合物 II (1.2 mol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中，125℃ 条件下回流反应过夜。溶液浓缩后（当 $Y_1=SAc$ 时，浓缩物还需用 1N 的甲醇钠/甲醇溶液处理，脱掉 SAc 上的乙酰基）经硅胶层析柱分离，得到白色固体化合物 III，产率为 78-86%。

当化合物 I 的 R 为 ClCO 时，所述反应条件 a 包括：化合物 I (R=ClCO, 1 mol) 和化合物 II (1.2 mol) 溶于吡啶 (100 mL) 中，室温搅拌反应过夜。向反应液中加入甲醇 (2 mL)，浓缩后溶于二氯甲烷，并先后以 1M HCl 溶液和 1M $NaHCO_3$ 溶液洗涤，有机相浓缩后（当 $Y_1=SAc$ 时，浓缩物还需用 1N 的甲醇钠/甲醇溶液处理，脱掉 SAc 上的乙酰基）经硅胶层析柱分离，得到白色固体化合物 III，产率为 72-81%。



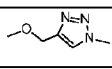
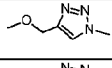
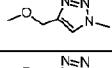
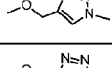
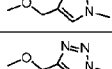
反应条件 c：将化合物 IV (10 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中，滴加 1M 氢氧化钠的水溶液 (5 mL)，室温搅拌 3 小时后，用 Dowex-50 (H+) 离子交换树脂中和至溶液 pH 值为 7，过滤后溶液浓缩，剩余物溶于二氯甲烷与三氟乙酸体积比为 1/1 的混合溶液 (100 mL) 中，反应 1 小时后浓缩，剩余物经 Sephadex G-15 凝胶柱分离纯化后，得白色固体化合物 V。产率约 60-72%。

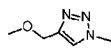
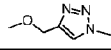
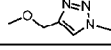
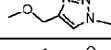
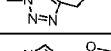
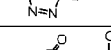
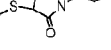
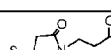
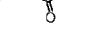
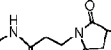
当化合物 V 的 Y₄ 为 N₃ 或  时, 所述反应条件 d 指: 在氮气保护条件下, 将化合物 V (Y₄=N₃ 或 , 1 mmol), 化合物 III (1 mmol) 和氯化亚铜 (0.1 mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (1:1, 20 mL) 中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化, 得到化合物 VI, 产率 92-98%。

当化合物 V 的 Y₄ 为 SH 或  时, 所述反应条件 d 指: 在氮气保护条件下, 将化合物 V (Y₄=SH 或 , 1 mmol), 化合物 III (1 mmol) 溶于无水乙醇 (20 mL) 中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化, 得到化合物 VI, 产率 92-98%。

实验例 2、本发明抗流感病毒化合物的活性评价:

NA 酶活抑制实验: 将纯化后得到的 NA 蛋白 (N1、N5 等) 分别用 20/150 的 PH 值 8.0 的 Tris/NaCl 稀释 5×、25×、125×、625×、3125×、15625×后, 在黑色 96 孔酶标板中分别加入 10μL 不同浓度的 NA 溶液和 10 μL PBS 后, 在 37°C 恒温培养箱中孵育 30min, 每个孔再加入 30 μL 的 167μM 4-MUNANA (4-methylumbelliferyl-N-acetylneuraminic acid) 荧光底物。用酶标仪测量每分钟的荧光值 (excitation wavelengths 355 nm、emission wavelengths 460 nm), 共测量 30min。从结果中选取荧光值在 30min 内成线性增长且未超过 5000RU 的 NA 浓度作为酶活抑制实验的浓度。将抑制剂 (VI) 分别用 PBS 按照 10 倍梯度稀释成合适浓度范围的溶液, 然后在黑色 96 孔板分别加入 10 μL 不同浓度的抑制剂溶液、10 μL 合适浓度的 NA 溶液。另外, 在其他孔加入 10μL 的 PBS 和 10 μL 的合适浓度的 NA 溶液作为阳性对照, 加入 20 μL 的 PBS 作为阴性对照。将黑色酶标板在 37°C 恒温培养箱中孵育 30 min 后, 每个孔再加入 30 μL 的 167μM 4-MUNANA 荧光底物后, 立即用酶标仪测量 30 min 内荧光值。每个实验重复 3 次, 所得结果用 GraphPad Prism(version 5.0)分析作图后得到不同抑制剂对 NA 的 IC₅₀ 值。

实施例 编号	化合物	m	n	X	Y	IC ₅₀ (nM)			
						N1 (H1N1)	N2 (H3N2)	N2 (H3N2, E119V)	N5 (H12N5)
						Zanamivir			
1	VI-1	2	6	O		142.60	235.33	4589.78	145.70
2	VI-2	2	6	OCOO		639.80	436.23	782.39	306.70
3	VI-3	5	6	O		25.02	33.02	55.32	16.60
4	VI-4	5	6	OCOO		94.47	78.25	63.58	51.35
5	VI-5	11	6	O		13.05	18.22	21.15	4.39
6	VI-6	11	6	OCOO		87.96	123.65	145.31	99.21

7	VI-7	5	12	O		23.02	33.25	78.63	25.66
8	VI-8	5	12	OCOO		74.11	98.21	145.88	77.55
9	VI-9	5	3	O		60.36	56.68	110.45	58.69
10	VI-10	5	3	OCOO		78.69	98.22	147.89	74.65
11	VI-11	5	6	O		62.44	88.46	127.22	116.44
12	VI-12	5	6	OCOO		123.47	256.38	289.56	149.33
13	VI-13	5	6	O		236.44	226.98	256.39	156.97
14	VI-14	5	6	OCOO		348.12	184.57	202.39	116.97
15	VI-15	5	6	O		147.57	98.63	102.66	158.32
16	VI-16	5	6	OCOO		258.93	355.66	458.12	241.82

由上表可以看出，本发明上述各实施例提供的 16 种抗流感病毒化合物对各种 NA 具有抑制效果，特别是对耐扎那米韦的流感病毒(H3N2, E119V)的 NA 仍有较好的抑制效果。

细胞实验：将通过鸡胚繁殖得到的流感病毒（包括 H1N1，H3N2，H3N2（E119V 突变株），H5N1 等）按照 10 倍梯度用 DMEM 稀释成不同浓度的病毒溶液。在 96 孔细胞培养板中接种 MDCK 细胞，20 h 后（待细胞长满培养板底部）后，吸除含有血清双抗的 DMEM 培养基，用灭菌后的 PBS 溶液冲洗 2 遍后，加入事前稀释好的病毒溶液 100 μ L。然后将 96 孔细胞培养板放入 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养 48 h。每个病毒浓度重复 4 次。倒置显微镜观察细胞状态，并对每个孔进行 ELISA 检测试验，所得结果利用 Reed-Muench 法计算出流感病毒的 TCID₅₀。

将 11mM 的抑制剂母液用 0.22 μ m 的无菌滤器过滤后，加入 DMEM 培养基按照 10 倍梯度稀释成合适浓度范围的抑制剂溶液。另外，在 96 孔细胞培养板中接种 MDCK 细胞，20 h 后待细胞长满培养板底部后，吸除含有血清双抗的 DMEM 培养基，用灭菌后的 PBS 溶液冲洗 2 遍后，加入事前稀释好的 100 倍 TCID₅₀ 的病毒溶液 100 μ L。然后将 96 孔细胞培养板放入 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的细胞培养箱中孵育 1h 后，吸除病毒溶液，用灭菌后的 PBS 溶液冲洗 1 遍后，加入不同浓度的抑制剂溶液，然后将 96 孔细胞培养板放入 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养 72 h。每个抑制剂浓度重复 4 次。倒置显微镜观察细胞状态，并对每个孔进行 ELISA 检测试验，所得结果利用 Reed-Muench 法计算出不同抑制剂分子针对不同流感病毒的 EC₅₀。

实施 例编 号	化合物	m	n	X	Y	EC ₅₀ (nM)			
						H1N1	H3N2	mutH3N2 (E119V)	H5N1
						63	87	5240	123

1	VI-1	2	6	O		13200	3572	50720	5510
2	VI-2	2	6	OCOO		182	866	8960	207
3	VI-3	5	6	O		37	76	552	35
4	VI-4	5	6	OCOO		65	70	755	66
5	VI-5	11	6	O		18	22	189	6
6	VI-6	11	6	OCOO		53	77	478	99
7	VI-7	5	12	O		77	85	725	41
8	VI-8	5	12	OCOO		96	88	795	89
9	VI-9	5	3	O		46	78	741	236
10	VI-10	5	3	OCOO		88	104	1056	541
11	VI-11	5	6	O		75	71	226	44
12	VI-12	5	6	OCOO		187	174	571	114
13	VI-13	5	6	O		368	412	1423	368
14	VI-14	5	6	OCOO		523	724	3596	637
15	VI-15	5	6	O		225	247	759	196
16	VI-16	5	6	OCOO		326	498	669	253

由上表可以看出，本发明上述各实施例提供的 16 种扎那米韦修饰物在细胞水平同样具有很好的病毒抑制效果，对耐扎那米韦的流感病毒(H3N2, E119V) also 具有很好的抑制效果，可以用于各种流感病毒感染的治疗。

本发明的上述 16 种化合物中的几个参数变量： m 、 n 、 X 、 Y ， m 和 X 对抑制效果影响都显著。 m 不同不仅仅导致链长度不同，在作用过程中，该化合物分子一端的胆固醇分子可以粘附在宿主细胞表面，另一端的扎那米韦与病毒表面的 NA 蛋白作用，从而抑制病毒侵染宿主细胞。所以该化合物分子中的胆固醇与扎那米韦之间连接臂的长度，必须要长于宿主细胞和病毒表面所含各种突出物质（例如蛋白）的长度之和，实验结果表明 $m=5$ 的时候，连接臂长度就能够使得扎那米韦与病毒作用，但是 $m=11$ 的时候，作用效果更好，原因是 PEG 链具有一定柔性，不一定时刻处于直线长度，可能会弯曲导致长度变短，使得扎那米韦分子接触不到病毒，无法作用；但是也不是链越长越好，PEG 太长使得化合物分子量太大，对药代动力学性质影响较大，成药性降低，所以 $m=11$ 可能是最优的一个选择。

X 为 OCOO 或 O 时分别对病毒抑制效果影响明显。当 X 为酯键（OCO）的时候，分子进入宿主体内容易被

酯酶水解，导致胆固醇分子从药物分子中分解离去，无法起到粘附在细胞表面起作用的优点；当 X 为醚键（O）的时候，药物分子在生物体内不分解，可充分作用。

当 Y 为不同基团时，抗病毒效果没有太明显的区别，仅说明各种连接方式的化合物分子都可以起到抑制效果。

click 连接方式与酰胺键连接方式在最终的病毒抑制效果上没有明显差别。click 连接方式化合物合成步骤少，难度低，产率高，但是从分子结构上推测，click 环可能会导致药物分子毒性高，成药潜力降低；酰胺键连接方式合成难度较高，产率较低，但是分子潜在毒性较低，可能会有更好的成药潜力。

动物实验（连续给药保护小鼠实验）：将 30 只雌性 Balb/c 小鼠分成 5 笼，每笼 6 只。所有小鼠用 5%水合氯醛注射麻醉后，其中 4 笼每只滴鼻接种 10^4 PFU 的 A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)流感病毒 30 μ L，另外 1 笼滴鼻接种 PBS 30 μ L。另外，使用 10%乙醇水溶液分别配置 6mg/mL 的 VI-5(m = 11, n = 6, X = O)溶液与 2mg/mL 的达菲溶液。

1 天后，1 笼小鼠麻醉后滴鼻给药 15 μ L 剂量为 6 mg/kg 的 VI-5，1 笼小鼠灌胃给药 150 μ L 剂量为 60 mg/kg 的 VI-5，1 笼小鼠灌胃给药 150 μ L 剂量为 20 mg/kg 的达菲，1 笼小鼠灌胃给药 150 μ L 10%乙醇溶液，最后 1 笼小鼠灌胃相同体积的 10 %乙醇溶液，持续给药 7 天。每天监测小鼠的体重和体温，持续 14 天。当小鼠体重下降到起初体重的 75%时，视为该小鼠死亡。小鼠体重变化曲线和生存率曲线用 GraphPad Prism (version 5.0)分析绘制得到。

由图 1 可以看出，本发明实施例 5 提供的化合物 VI-5 在小鼠实验中通过滴鼻和口服给药的方式均可百分百保护感染小鼠，因此本发明的化合物具有开发为口服抗流感药物的潜力。

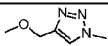
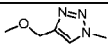
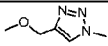
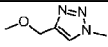
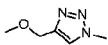
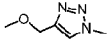
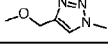
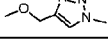
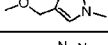
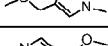
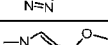
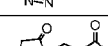
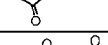
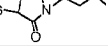
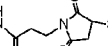
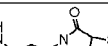
本发明其它实施例 1-4、6-16 提供的化合物 VI1-4、VI6-16 均能获得如图 1 所示的类似 VI-5 口服给药抗流感效果，为节约本发明的篇幅，在此不一一赘述。

实验例 3、本发明抗流感病毒化合物的脂水分配系数测定

将正辛醇和二次蒸馏水在室温下用恒温(37 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C摇床振荡 24 h,使其相互饱和。静置过夜分层后，两相分离，保存备用。精密称取适量待测化合物于 10 mL 容量瓶中，用水饱和的正辛醇溶解，超声振荡 30 min，定容，得到浓度为 1 mmol/L 的母液。分别用移液枪精密量取一定量总溶液于 10 mL 容量瓶中，用水饱和的正辛醇稀释并定容为 10~100 μ mol/L 系列浓度，浓度增加梯度为 10 μ mol/L，分别在 200~400 nm 波长范围内扫描，取最大吸收峰处吸光度绘制化合物的标准回归方程。

分别用移液枪精密量取 500 μ L 和 1000 μ L 待测化合物母液于 250 mL 容量瓶中，以水饱和的正辛醇溶解，超声振荡 30 min，定容，分别取 3 份 5 mL 的该溶液与 5 mL 正辛醇饱和的水混合后置于恒温摇床中，室温下振荡 24h，然后离心使两相充分分离，紫外可见分光光度计室温下分别测定化合物在有机相和水相的紫外吸收光谱，根据标准回归方程即可计算有机相、水相中待测化合物的浓度，然后再按公式 $\log P_{o/w} = \log(c_o/c_w)$ 计算化合物的脂水分配系数，每种浓度测定 3 次，取平均值计得该化合物的脂水分配系数。

实施例	化合物	m	n	X	Y	脂水分配系数 (log P)
-----	-----	---	---	---	---	----------------

编号	Zanamivir					-4.12
1	VI-1	2	6	O		0.82
2	VI-2	2	6	OCOO		0.93
3	VI-3	5	6	O		0.62
4	VI-4	5	6	OCOO		0.69
5	VI-5	11	6	O		0.31
6	VI-6	11	6	OCOO		0.36
7	VI-7	5	12	O		0.66
8	VI-8	5	12	OCOO		0.73
9	VI-9	5	3	O		0.45
10	VI-10	5	3	OCOO		0.47
11	VI-11	5	6	O		0.52
12	VI-12	5	6	OCOO		0.53
13	VI-13	5	6	O		0.36
14	VI-14	5	6	OCOO		0.41
15	VI-15	5	6	O		0.44
16	VI-16	5	6	OCOO		0.50

脂水分配系数 ($\log P$) 是衡量药物能否透过由脂质双分子层构成的生物膜的主要指标, 关系到药物在人体的吸收、分配、代谢、排泄等药代动力学过程, $\log P$ 数值越小, 说明化合物的疏水性越强, 在体内越容易被代谢, 具有较高的清除率 (例如扎那米韦), $\log P$ 数值越大说明化合物的亲脂性越强。通过上述数据说明, 本发明所设计化合物的脂水分配系数普遍较扎那米韦较有显著提高, 能够达到改善扎那米韦水溶性的目的, 预期能够显著改善化合物的药代动力学性质, 具有很好的成药潜力。

化合物数据:

V-1 ($m = 2$, $Y_4 = \text{---O---}$): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 5.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.01 (ddd, $J = 10.8, 9.6, 6.4$ Hz, 2H), 3.70 – 3.66 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 7H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.25 (dt, $J = 14.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.16 (dt, $J = 14.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H); ESI: m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_{11}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 546.2, found: 546.2.

V-2 (m = 5, Y₄ = ): ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 5.57 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 4.02 (ddd, *J* = 8.9, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 20H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.88 – 2.87 (m, 1H), 1.95 (s, 3H); ESI: *m/z* calculated for C₂₈H₄₈N₅O₁₄ [M + H]⁺: 678.3, found: 678.3.

V-3 (m = 11, Y₄ = ): ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 5.56 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 4H), 3.79 – 3.50 (m, 34H), 3.44 – 3.30 (m, 3H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.84 – 2.82 (m, 1H), 1.92 (s, 3H); ESI: *m/z* calculated for C₄₀H₇₂N₅O₂₀ [M + H]⁺: 942.5, found: 942.5.

V-4 (m = 5, Y₄ = N₃): ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 5.51 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 1H), 4.11 – 4.14 (m, 1H), 4.02 – 4.08 (m, 1H), 3.79 – 3.52 (m, 20H), 3.52 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.47 – 3.49 (m, 1H), 3.35 – 3.41 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 1.92 (s, 3H); ESI: *m/z* calculated for C₂₅H₄₅N₈O₁₃ [M + H]⁺: 665.3, found: 665.3.

V-5 (m = 5, Y₄ = SH): ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 5.54 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 20H), 3.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.44 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 1.92 (s, 3H); ESI: *m/z* calculated for C₂₅H₄₆N₅O₁₃S [M + H]⁺: 656.2, found: 656.2.

V-6 (m = 5, Y₄ = ): ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 5.52 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.50 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 8.9, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 20H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 – 2.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H); ESI: *m/z* calculated for C₃₂H₅₂N₇O₁₆ [M + H]⁺: 790.3, found: 790.3.

III-1 (n = 6, X = O, Y₂ = N₃): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.35 – 5.34 (m, 1H), 3.45 (td, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (tt, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.64 – 0.77 (m, 41H), 0.68 (s, 3H). ESI: *m/z* calculated for C₃₃H₅₈N₃O [M + H]⁺: 512.4, found: 512.5.

III-2 (n = 6, X = OCOO, Y₂ = N₃): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.42 – 5.36 (m, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 16.2, 10.8, 5.3 Hz,

1H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.06 – 1.76 (m, 5H), 1.73 – 0.82 (m, 41H), 0.68 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{34}H_{58}N_3O_3$ $[M + H]^+$: 556.4, found: 556.5.

III-3(n = 3, X = O, Y₂ = N₃): δ 5.33 – 5.32 (m, 1H), 3.42 (td, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (tt, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 13.0, 4.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.61 – 0.72 (m, 36H), 0.66 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{30}H_{52}N_3O$ $[M + H]^+$: 470.4, found: 470.4.

III-4(n = 3, X = OCOO, Y₂ = N₃): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.40 – 5.33 (m, 1H), 4.42 (ddd, $J = 16.0, 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.06 – 1.76 (m, 5H), 1.71 – 0.80 (m, 35H), 0.62 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{31}H_{52}N_3O_3$ $[M + H]^+$: 514.4, found: 514.4.

III-5(n = 12, X = O, Y₂ = N₃): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.32 – 5.31 (m, 1H), 3.47 (td, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.15 (tt, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.1, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 3H), 1.60 – 0.70 (m, 53H), 0.64 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{39}H_{70}N_3O$ $[M + H]^+$: 596.5, found: 596.6.

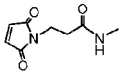
III-6(n = 12, X = OCOO, Y₂ = N₃): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.49 – 5.41 (m, 1H), 4.48 (ddd, $J = 16.0, 10.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H), 2.16 – 1.79 (m, 5H), 1.76 – 0.72 (m, 54H), 0.61 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{40}H_{70}N_3O_3$ $[M + H]^+$: 640.5, found: 640.5.

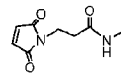
III-7 (n = 6, X = O, Y₂ = ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.38 – 5.36 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.44 (td, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 (tt, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 3H), 1.64 – 0.77 (m, 41H), 0.68 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{36}H_{61}O_2$ $[M + H]^+$: 525.4, found: 525.4.

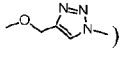
III-8 (n = 6, X = OCOO, Y₂ = ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.42 – 5.36 (m, 1H), 4.47 (ddd, $J = 16.2, 10.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 4H), 3.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.06 – 1.76 (m, 5H), 1.73 – 0.82 (m, 41H), 0.68 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{37}H_{61}O_4$ $[M + H]^+$: 568.4, found: 568.5.

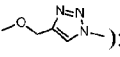
III-9 (n = 6, X = O, Y₂ = SH): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.37 – 5.35 (m, 1H), 3.45 – 3.44 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.12 – 3.10 (m, 1H), 2.36 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 3H), 1.67 – 0.70 (m, 41H), 0.64 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $C_{33}H_{59}OS$ $[M + H]^+$: 502.4, found: 502.4.

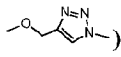
III-10 ($n = 6$, $X = \text{OCOO}$, $Y_2 = \text{SH}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.40 – 5.34 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 5H), 1.74 – 0.80 (m, 41H), 0.69 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 547.4, found: 547.4.

III-11 ($n = 6$, $X = \text{O}$, $Y_2 =$ ): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (br s, 1H), 5.37 – 5.36 (m, 1H), 4.49 – 4.47 (m, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 3.44 (td, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.10 (tt, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.50 – 2.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 0.77 (m, 41H), 0.64 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 636.4, found: 636.5.

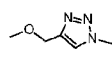
III-12 ($n = 6$, $X = \text{OCOO}$, $Y_2 =$ ): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (br s, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 4.50 – 4.47 (m, 2H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 4.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.50 – 2.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06 – 1.79 (m, 5H), 1.77 – 0.82 (m, 41H), 0.66 (s, 3H). ESI: m/z calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 680.5, found: 680.5.

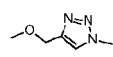
VI-1 ($m = 2$, $n = 6$, $X = \text{O}$, $Y =$ ): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOD} = 1:1$): δ 7.84 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 4H), 4.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 8H), 3.56 (m, 3H), 3.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.38–3.16 (m, 4H), 2.35 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.98–1.82 (m, 10H), 1.65 – 0.77 (m, 41H), 0.70 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{55}\text{H}_{93}\text{N}_8\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 1057.69130, Found: 1057.68953.

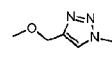
VI-2 ($m = 2$, $n = 6$, $X = \text{OCOO}$, $Y =$ ): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOD} = 1:1$): δ 7.85 (s, 1H), 5.68–5.66 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 5H), 4.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.60 (m, 11H), 3.38 – 3.23 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.08 – 1.80 (m, 9H), 1.75 – 0.83 (m, 41H), 0.71 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{93}\text{N}_8\text{O}_{14}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 1101.68112. Found: 1101.68058.

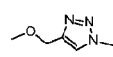
VI-3 ($m = 5$, $n = 6$, $X = \text{O}$, $Y =$ ): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOD} = 1:1$): δ 7.76 (s, 1H), 5.48–5.46 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.68 – 3.42 (m,

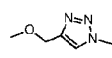
22H), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 4H), 3.06 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 13.2, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.59 (m, 10H), 1.55 – 0.68 (m, 41H), 0.61 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{61}H_{105}N_8O_{15}$ $[M + H]^+$: 1189.76994, Found: 1189.77036.

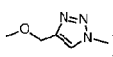
VI-4($m = 5, n = 6, X = OCOO, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.78 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.46 – 3.87 (m, 9H), 3.73 – 3.03 (m, 26H), 2.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.00 – 1.71 (m, 10H), 1.67 – 0.69 (m, 41H), 0.61 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{62}H_{105}N_8O_{17}$ $[M + H]^+$: 1233.75977, Found: 1233.76313.

VI-5($m = 11, n = 6, X = O, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.79 (s, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.36 – 4.35 (m, 4H), 4.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.72 – 3.39 (m, 46H), 3.02 – 3.36 (m, 7H), 2.22 (ddd, $J = 13.1, 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.60 (m, 10H), 1.59 – 0.69 (m, 41H), 0.66 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{73}H_{129}N_8O_{21}$ $[M + H]^+$: 1453.92723, Found: 1453.92694.

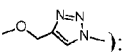
VI-6($m = 11, n = 6, X = OCOO, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.74 (s, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.44 – 3.82 (m, 9H), 3.79 – 2.83 (m, 60H), 2.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.07 – 1.77 (m, 10H), 1.74 – 0.62 (m, 41H), 0.59 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{74}H_{129}N_8O_{23}$ $[M + H]^+$: 1497.91706, Found: 1497.91628.

VI-7($m = 5, n = 12, X = O, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.77 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 4H), 4.04 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.68 – 3.42 (m, 22H), 3.36 – 3.03 (m, 7H), 2.22 (ddd, $J = 13.2, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.94 – 1.59 (m, 10H), 1.57 – 0.68 (m, 53H), 0.65 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{67}H_{117}N_8O_{15}$ $[M + H]^+$: 1273.86384, Found: 1273.86477.

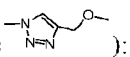
VI-8($m = 5, n = 12, X = OCOO, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.74 (s, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.42 – 3.81 (m, 9H), 3.70 – 3.04 (m, 26H), 2.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.70 (m, 10H), 1.60 – 0.67 (m, 53H), 0.62 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{68}H_{117}N_8O_{17}$ $[M + H]^+$: 1317.85367, Found: 1317.85441.

VI-9($m = 5, n = 3, X = O, Y =$ ): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD = 1:1$): δ 7.70 (s, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H),

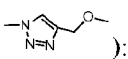
5.23 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 4H), 4.02 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.66 – 3.40 (m, 22H), 3.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 4H), 3.04 (ddd, $J = 11.0, 7.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 13.0, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.55 (m, 10H), 1.53 – 0.68 (m, 37H), 0.60 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{58}H_{99}N_8O_{15}$ $[M + H]^+$: 147.72299, Found: 147.72364.

VI-10 ($m = 5, n = 3, X = OCOO, Y =$ ):

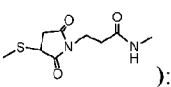
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 7.79 (s, 1H), 5.47-5.45 (m, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.49 – 3.82 (m, 9H), 3.70 – 3.00 (m, 26H), 2.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.70 (m, 10H), 1.62 – 0.67 (m, 37H), 0.59 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{59}H_{99}N_8O_{17}$ $[M + H]^+$: 1191.71282, Found: 1191.71352.

VI-11 ($m = 5, n = 6, X = O, Y =$ ):

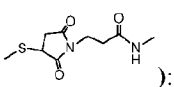
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 7.79 (s, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 – 3.40 (m, 22H), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 4H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.25 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.57 (m, 10H), 1.52 – 0.68 (m, 41H), 0.62 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{63}H_{109}N_8O_{16}$ $[M + H]^+$: 1233.79615, Found: 1233.79536.

VI-12 ($m = 5, n = 6, X = OCOO, Y =$ ):

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 7.82 (s, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.47 – 3.82 (m, 9H), 3.72 – 3.00 (m, 26H), 2.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.07 – 1.70 (m, 10H), 1.67 – 0.64 (m, 41H), 0.61 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{64}H_{109}N_8O_{18}$ $[M + H]^+$: 1277.78598, Found: 1277.78613.

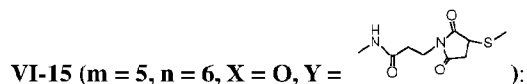
VI-13 ($m = 5, n = 6, X = O, Y =$ ):

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 5.49-5.47 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 4H), 4.06 – 3.89 (m, 3H), 3.69 – 3.36 (m, 24H), 3.32 – 3.18 (m, 4H), 3.06 – 2.85 (m, 3H), 2.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 4H), 1.99 – 1.59 (m, 10H), 1.55 – 0.69 (m, 41H), 0.64 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{63}H_{110}N_7O_{17}S$ $[M + H]^+$: 1292.76789, Found: 1292.76882.

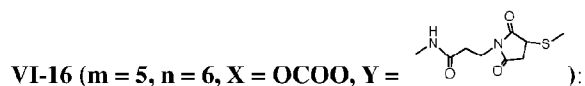
VI-14 ($m = 5, n = 6, X = OCOO, Y =$ ):

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 5.58-5.56 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.49 – 3.97 (m, 10H), 3.83 – 3.09 (m, 26H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.08 – 1.75 (m, 10H), 1.69 – 0.69 (m, 41H),

0.68 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{66}H_{110}N_7O_{19}S$ $[M + H]^+$: 1336.75772, Found: 1336.75610.



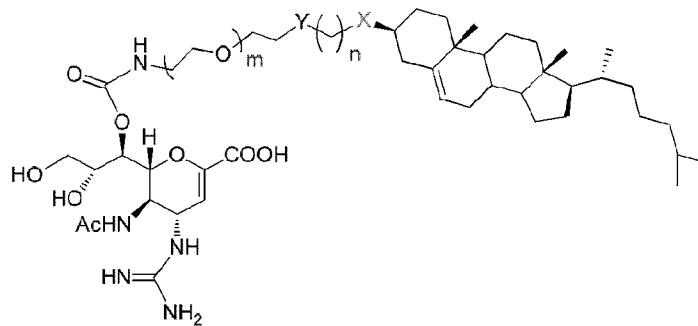
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 5.57-5.55 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 4.06 – 3.89 (m, 4H), 3.68 – 3.42 (m, 22H), 3.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 4H), 3.06 (ddd, $J = 11.0$, 7.8, 4.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.60 (m, 10H), 1.55 – 0.64 (m, 41H), 0.61 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{65}H_{110}N_7O_{17}S$ $[M + H]^+$: 1292.76789, Found: 1292.76700.



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$:MeOD = 1:1): δ 5.54-5.52 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.40 – 3.89 (m, 10H), 3.77 – 3.04 (m, 26H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.00 – 1.71 (m, 10H), 1.67 – 0.69 (m, 41H), 0.61 (s, 3H). ESI-HRMS: m/z calculated for $C_{66}H_{110}N_7O_{19}S$ $[M + H]^+$: 1336.75772, Found: 1336.75623.

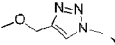
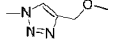
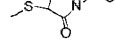
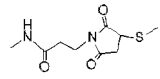
权 利 要 求 书

1. 一种抗流感病毒化合物，其特征在于，具有如下结构通式：



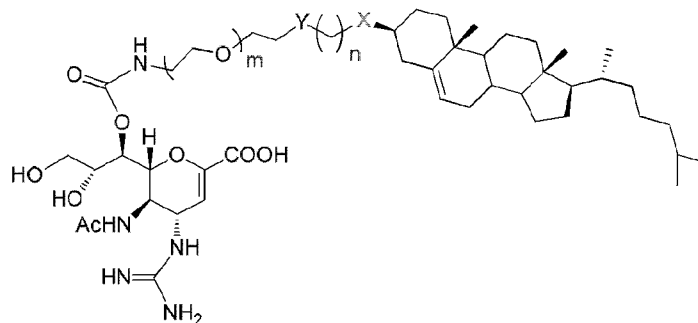
其中：

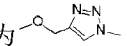
m 选自 2-11 中的任一自然数， n 选自 3-12 中的任一自然数， X 选自 OCOO 或 O ；

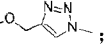
Y 选自 、、、或、。

2. 根据权利要求 1 所述的抗流感病毒化合物，其特征在于，其选自化合物 VI-1、VI-2、VI-3、VI-4、VI-5、VI-6、VI-7、VI-8、VI-9、VI-10、VI-11、VI-12、VI-13、VI-14、VI-15、或、VI-16；

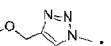
化合物 VI-1、VI-2、VI-3、VI-4、VI-5、VI-6、VI-7、VI-8、VI-9、VI-10、VI-11、VI-12、VI-13、VI-14、VI-15 和 VI-16 均具有如下结构通式：



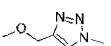
化合物 VI-1 的 m 为 2， n 为 6， X 为 O ， Y 为 ；

VI-2 的 m 为 2， n 为 6， X 为 OCOO ， Y 为 ；

VI-3 的 m 为 5， n 为 6， X 为 O ， Y 为 ；

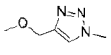
VI-4 的 m 为 5， n 为 6， X 为 OCOO ， Y 为 ；

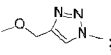
VI-5 的 m 为 11， n 为 6， X 为 O ， Y 为 ；

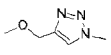
VI-6 的 m 为 11， n 为 6， X 为 OCOO ， Y 为 ；

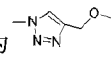
VI-7 的 m 为 5， n 为 12， X 为 O ， Y 为 ；

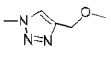
更正页（细则第91条）

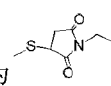
VI-8 的 m 为 5, n 为 12, X 为 OCOO , Y 为 ;

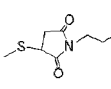
VI-9 的 m 为 5, n 为 3, X 为 O , Y 为 ;

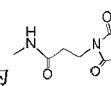
VI-10 的 m 为 5, n 为 3, X 为 OCOO , Y 为 ;

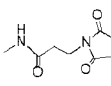
VI-11 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O , Y 为 ;

VI-12 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO , Y 为 ;

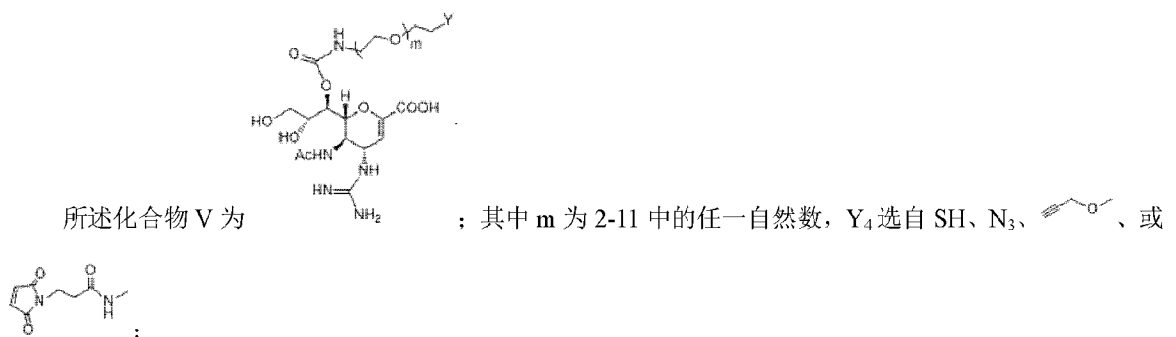
VI-13 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O , Y 为 ;

VI-14 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO , Y 为 ;

VI-15 的 m 为 5, n 为 6, X 为 O , Y 为 ; 或,

VI-16 的 m 为 5, n 为 6, X 为 OCOO , Y 为 .

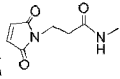
3. 一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 由化合物 V 和化合物 III 经反应条件 d 制得;



当化合物 V 的 Y_4 为 N_3 或  时, 所述反应条件 d 指: 将化合物 V, 化合物 III 和氯化亚铜溶于混合溶剂中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化;

优选地, 所述化合物 V、化合物 III、氯化亚铜、二氯甲烷和甲醇的混合溶剂的用量比例为

1mmol : 1mmol : 0.1-0.5mmol : 2-50mL; 优选 1mmol : 1mmol : 0.1mmol : 20mL;

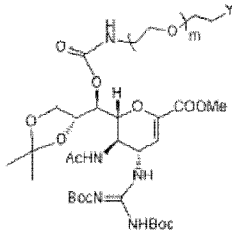
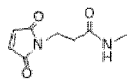
当化合物 V 的 Y₄ 为 SH 或  时, 所述反应条件 d 指: 将化合物 V, 化合物 III 溶于溶剂中, 室温反应过夜, 溶液浓缩后经 Sephadex LH-20 凝胶层析柱分离纯化;

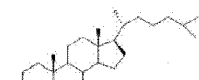
所述溶剂选自无水乙醇、甲醇或水。

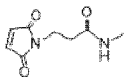
4. 根据权利要求 3 所述的一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 所述二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中二氯甲烷和甲醇的体积比为 5:1-1:5; 优选 1:1。

5. 根据权利要求 3 所述的一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 所述化合物 V 由化合物 IV 经反应条件 c 制得;

所述化合物 III 由化合物 I 和化合物 II 经反应条件 a 制得;

所述化合物 IV 为 , 其中 m 为 2-11 中任一自然数, Y₃ 选自 SAc、N₃、、或,  ;

所述化合物 I 为 , 其中 R 为 ClCO 或 Ts;

所述化合物 II 为 , 其中 n 为 3-12 中的任一自然数, Y₁ 选自 SAc、N₃、、或,  ;

所述反应条件 c 指, 将化合物 IV 溶于溶剂中, 滴加氢氧化钠水溶液, 室温搅拌 1-6 小时, 优选 3 小时, 然后用 Dowex-50 (H⁺) 离子交换树脂中和至溶液 pH 值为 7, 过滤后溶液浓缩, 浓缩后的剩余物溶于二氯甲烷与三氟乙酸的混合溶液中, 反应 1 小时后浓缩, 浓缩后的剩余物经 Sephadex G-15 凝胶柱分离纯化;

优选地, 所述溶剂选自由甲醇、乙醇、水组成的组;

优选地, 所述化合物 IV、溶剂、氢氧化钠水溶液、二氯甲烷与三氟乙酸体积比为 1/1 的混合溶液的用量比例为 1mmol : 1-100mL : 0.5-2M : 1-100 mL;

当化合物 I 的 R 为 Ts 时, 所述反应条件 a 包括: 化合物 I 和化合物 II 溶于非极性溶剂中, 100-150°C 条件下回流反应过夜; 溶液浓缩后所得浓缩物经硅胶层析柱分离;

所述化合物 I、化合物 II、1,4-二氧六环的用量比例为 1mol : 1-1.2mol : 10-200mL, 优选 1mol : 1.2mol :

更正页 (细则第91条)

100mL;

所述非极性溶剂优选 1,4-二氧六环; 回流反应过夜的温度条件优选 125°C;

当化合物 I 的 R 为 ClCO 时, 所述反应条件 a 包括: 化合物 I 和化合物 II 溶于吡啶中, 室温搅拌反应过夜; 向反应液中加入甲醇, 浓缩后溶于溶剂, 并先后以 HCl 溶液和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 有机相浓缩后所得浓缩物经硅胶层析柱分离;

优选地, 所述溶剂选自二氯甲烷或氯仿;

所述化合物 I、化合物 II、吡啶、二氯甲烷、HCl 溶液、NaHCO₃ 溶液的用量比例为 1mol : 1-2mol : 10-200mL : 100-500mL : 100-500mL : 100-500mL, 优选 1mol : 1.2mol : 100mL : 100ml : 100 ml : 100 ml。

6. 一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 当化合物 II 的 Y₁=SAc 时, 所述反应条件 a 还包括: 所述浓缩物还需用甲醇钠/甲醇溶液处理;

所述反应条件 a 中的 HCl 溶液浓度为 0.5-2M, 优选 1M, NaHCO₃ 溶液浓度为 0.5-2M, 优选 1M。

7. 根据权利要求 6 所述的一种抗流感病毒化合物的制备方法, 其特征在于, 所述甲醇钠/甲醇溶液的浓度为 1N。

8. 权利要求 1-2 任一所述的抗流感病毒化合物, 和/或, 权利要求 3-7 任一所述的制备方法制备得到的抗流感病毒化合物在制备抗流感药物方面的应用。

9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其特征在于, 所述药物的剂型选自: 口服剂、滴鼻剂、注射剂、鼻喷雾剂。

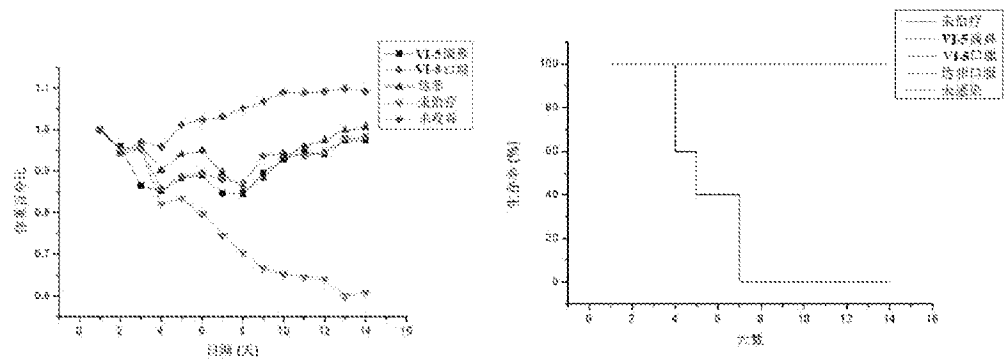


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/105222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 43/00(2006.01)i; A61K 31/58(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)

C07J43/00; A61K31/58; C07J

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)

database: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 扎那米韦, 胆固醇, 偶联, 连接, 水溶性, 前药, zanamivir, zanamivir, conjugate, linker, structural formula search according to the structure of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 111303235 A (THE INSTITUTE OF MICROBIOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 19 June 2020 (2020-06-19) see entire document, in particular claims 1-9	1-9
PA	CN 111233962 A (THE INSTITUTE OF MICROBIOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 05 June 2020 (2020-06-05) see entire document, in particular claims 1-10	1-9
X	白云昊 (BAI, Yunhao). "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究 (An Influenza Inhibitor Zanzmivir Modified with Cholesterol)" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑 (China Master's Theses Full-Text Database, Engineering Science & Technology I), No. 4, 15 April 2018 (2018-04-15), page 13, 1.6, figure 1.14, pages 17-22, 3.1-3.3	1-4, 8-9
Y	白云昊 (BAI, Yunhao). "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究 (An Influenza Inhibitor Zanzmivir Modified with Cholesterol)" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑 (China Master's Theses Full-Text Database, Engineering Science & Technology I), No. 4, 15 April 2018 (2018-04-15), page 13, 1.6, figure 1.14, pages 17-22, 3.1-3.3	5-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 November 2020

Date of mailing of the international search report

13 November 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/105222

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Rémi Beaulieu et al. "Cholesteryl and diosgenyl glycosteroids: synthesis and characterization of new smectic liquid crystals" <i>Carbohydrate Research</i> , Vol. 404, 13 December 2014 (2014-12-13), pp. 70-78	5-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/105222

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	111303235	A	19 June 2020	None	
CN	111233962	A	05 June 2020	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/105222

A. 主题的分类 C07J 43/00(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i 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																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07J43/00; A61K31/58; C07J 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) 数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 检索词: 扎那米韦, 胆固醇, 偶联, 连接, 水溶性, 前药, zanamavir, zanamivir, conjugate, linker, 根据权利要求1的结构进行的结构式检索																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111303235 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 19日 (2020 - 06 - 19) 参见全文, 特别是权利要求1-9</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>CN 111233962 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 5日 (2020 - 06 - 05) 参见全文, 特别是权利要求1-10</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3</td> <td>1-4, 8-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3</td> <td>5-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Rémi Beaulieu等. "Cholesteryl and diosgenyl glycosteroids: synthesis and characterization of new smectic liquid crystals" Carbohydrate Research, 第404卷, 2014年 12月 13日 (2014 - 12 - 13), 70-78页</td> <td>5-7</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 111303235 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 19日 (2020 - 06 - 19) 参见全文, 特别是权利要求1-9	1-9	PA	CN 111233962 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 5日 (2020 - 06 - 05) 参见全文, 特别是权利要求1-10	1-9	X	白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3	1-4, 8-9	Y	白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3	5-7	Y	Rémi Beaulieu等. "Cholesteryl and diosgenyl glycosteroids: synthesis and characterization of new smectic liquid crystals" Carbohydrate Research, 第404卷, 2014年 12月 13日 (2014 - 12 - 13), 70-78页	5-7
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 111303235 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 19日 (2020 - 06 - 19) 参见全文, 特别是权利要求1-9	1-9																		
PA	CN 111233962 A (中国科学院微生物研究所) 2020年 6月 5日 (2020 - 06 - 05) 参见全文, 特别是权利要求1-10	1-9																		
X	白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3	1-4, 8-9																		
Y	白云昊. "抗流感药物zanamivir的胆固醇修饰研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑, 第4期, 2018年 4月 15日 (2018 - 04 - 15), 第13页1.6, 图1.14, 第17-22页3.1-3.3	5-7																		
Y	Rémi Beaulieu等. "Cholesteryl and diosgenyl glycosteroids: synthesis and characterization of new smectic liquid crystals" Carbohydrate Research, 第404卷, 2014年 12月 13日 (2014 - 12 - 13), 70-78页	5-7																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 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 "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																				
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期																		
2020年 11月 5日		2020年 11月 13日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员																		
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		付伟 电话号码 86-10-62086335																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/105222

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	111303235	A	2020年 6月 19日	无	
CN	111233962	A	2020年 6月 5日	无	