

(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



(10) 国际公布号
WO 2025/015676 A1

(43) 国际公布日
2025年1月23日 (23.01.2025)

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/712 (2006.01)
C07D 407/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
C07H 19/01 (2006.01)

(72) 发明人:陈鹿鹿(CHEN, Lulu); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。程光(CHENG, Guang); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。董吉(DONG, Ji); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。张天龙(ZHANG, Tianlong); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。周同(ZHOU, Tong); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。胡雄林(HU, Xionglin); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。沈小宁(SHENG, Xiaoning Christopher); 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/117016

(22) 国际申请日: 2023年9月5日 (05.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

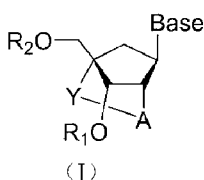
(30) 优先权:
202310902267.9 2023年7月21日 (21.07.2023) CN
202311130197.6 2023年9月4日 (04.09.2023) CN

(71) 申请人: 瑞孚医药科技(广州)有限公司(REDFIELD PHARMACEUTICAL INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。南京红地生物科技有限公司(REDFIELD BIOTECH LIMITED) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区纬地路9号生命科技园B2栋, Jiangsu 210033 (CN)。

(74) 代理人: 南京苏高专利商标事务所(普通合伙)(NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国江苏省南京市白下区中山东路198号龙台国际大厦1912室, Jiangsu 210005 (CN)。

(54) Title: CARBOCYCLIC NUCLEOSIDE, OLIGONUCLEOTIDE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 碳环核苷、寡核苷酸及其制备方法和医药用途



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a carbocyclic nucleoside, an oligonucleotide, a preparation method therefor, and medical uses thereof. The carbocyclic nucleoside is a compound or salt represented by formula (I). The carbocyclic nucleoside or oligonucleotide of the present invention is used in the preparation of a drug used for gene therapy, genetic vaccination, antisense therapy, interfering RNA, or nucleic acid transfer. The oligonucleotide of the present invention has high binding affinity to single-stranded RNA, and has nuclease resistance and plasma stability.

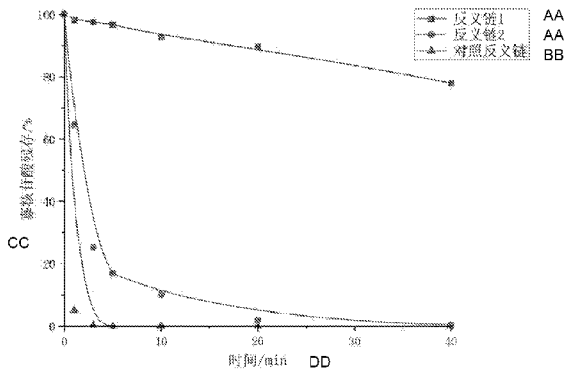
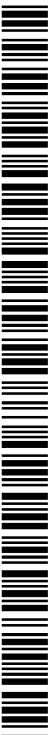


图1

AA Antisense strand
BB Control antisense strand
CC Oligonucleotide residue/%
DD Time/min

(57) 摘要: 本发明公开了一种碳环核苷、寡核苷酸及其制备方法和医药用途, 所述碳环核苷为如下式(I)所示的化合物或盐。本发明的碳环核苷或寡核苷酸具有在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰RNA或核酸转移的药物中的用途。本发明的寡核苷酸具有对单链RNA较高的结合亲和力、核酸酶抗性和血浆稳定性。



WO 2025/015676 A1

(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))。
- 根据申请人的请求, 在条约第21条(2)(a)所规定的期限届满之前进行。

碳环核苷、寡核苷酸及其制备方法和医药用途

技术领域

本发明涉及一种核苷和核苷酸及其制备方法和医药用途，尤其涉及一种碳环核苷、寡核苷酸及其制备方法和医药用途。

背景技术

核酸是生命的基本物质之一，包括脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)。核苷酸是组成核酸分子的单体，是一类由含氮碱基、戊糖和磷酸组成的化合物，是核苷的磷酸酯。核酸治疗是将经修饰后的核苷酸单链或双链组成的一类药物或疫苗应用于人体，其基本构成为核苷酸序列，通过碱基互补配对作用于 mRNA，通过基因沉默抑制靶蛋白的表达，达到疾病治疗和预防的效果。基于核酸的治疗模式包括反义寡核苷酸(ASO)、小干扰 RNA(siRNA)、微小 RNA(miRNA)、小激活 RNA(saRNA)、核酸适配体(Aptamer)、信使 RNA(mRNA)、核酶(Ribozymes)、抗体核酸偶联药物(ARC)、质粒 DNA(Plasmid DNA)、CRISPR/Cas9 等。含有 20 个碱基左右的短链核苷酸称为寡核苷酸，主要包括 ASO、siRNA、Aptamer、miRNA、saRNA 等。ASO 为合成的单链寡核苷酸，通常由 12~30 个核苷酸组成，通过 Watson-Crick 碱基互补配对原则与靶 mRNA 或 pre-mRNA 结合，诱导 RNase H 核酸酶降解 RNA 链，或以空间位阻方式影响 pre-mRNA 的加工和剪接过程，以调节基因表达。Fomivirsen 是第一个实现商业化的 ASO 药物，1998 年获得 FDA 的批准上市，目前全球批准上市的 ASO 药物已达到 10 种。siRNA 为双链寡核苷酸，含一条正义链和一条反义链，在胞浆中与 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合，在 argonaute 2 蛋白作用下，双链解聚，正义链裂解离去，RISC 中反义链与 mRNA 结合，mRNA 发生降解，从而调控基因表达。2018 年，FDA 批准首个 siRNA 药物—Patisiran 上市，至 2023 年相继批准了 5 种 siRNA 药物上市。核酸适配体为单链核酸，长度通常为 25~50 个碱基，具有独特的三维构象，能靶向病症组织细胞表面或胞内的蛋白质等生物体成分，通过空间位阻阻断蛋白行使相应功能，可以被当作抗体的类似物，Pegaptanib 是 FDA 于 2006 年批准上市的一个核酸适配体药物，目前处于临床研究阶段的则有多个此类药物。miRNA 是长度在 19~24 个核苷酸的非编码 RNA，其在细胞内与 mRNA 结合后调节后转录，抑制蛋白质翻译调节目标基因表达。saRNA 是一种短的双链寡核苷酸，结构与 siRNA 类似，能够激活基因转录，通过将内源性转录复合物募集到靶基因，增加 mRNA 表达，上调目标蛋白而发挥治疗作用。

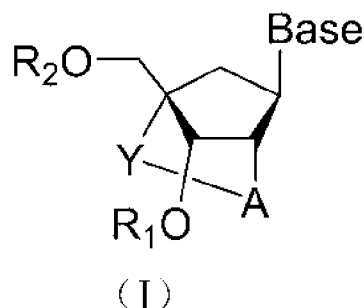
早在半个世纪前已有人工合成寡核苷酸调节靶向基因，但未经修饰的寡核苷酸稳定性差，在血液中容易被内源性核酸酶降解，肝肾清除快，半衰期短，生物利用度低，因而难以成药。通过化学修饰，提高寡核苷酸的抗酶解能力，增加对靶标的亲和性，1998 年第一个寡核苷酸药物才得以上市。核酸的化学修饰主要包括磷酸骨架修饰、碱基修饰、核糖修饰等。骨架修饰最典型的是硫代磷酸化，核苷酸链中磷酸基团的一个非桥接氧原子被硫原子取代，修饰后抗核酸酶降解的能力得到极大的增加。核糖环上 3'氧原子被 3'氮取代是另一种骨架修饰，硫代氨基甲酸盐和磷酰亚胺盐显示出具有高亲和性和抗核酸酶能力。碱基修饰通常是在嘧啶碱基的 5'位及嘌呤碱基的 8'位引入羧基、氨基等基团。核糖修饰主要发生在 2'位，包括 2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、2'-F 等修饰，可产生不同程度的亲和性和抗核酸酶能力的提高。将核糖 4'和 2'连在一起，形成如锁核酸(locked

nucleic acid, LNA)、桥接核酸 (bridged nucleic acid, BNA) 等双环系统, 对亲和性提高有明显帮助。药物研究者通过各种修饰改善成药性, 使得新的核酸药物能不断地被开发上市, 但没有最理想的分子, 现有核酸药物的亲和性、核酸酶抗性、生物体内稳定性等各方面都存在改善的余地。

发明内容

发明目的: 本发明的目的是提供一种碳环核苷和对单链核酸(RNA 或 DNA) 具有高结合亲和性、核酸酶抗性及血浆稳定性的寡核苷酸; 本发明的另一目的是提供一种寡核苷酸及其制备方法; 本发明的另一目的是提供一种药物组合物; 本发明的另一目的是提供一种寡核苷酸在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰 RNA 或核酸转移的药物中的用途。

技术方案: 本发明的一种如下式 (I) 所示的化合物或盐:



式中,

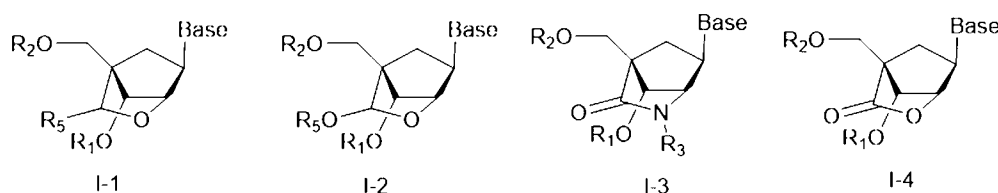
R_1 和 R_2 分别独立表示为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、苯基、 (C_{1-3}) 烷基-苯基、杂环或 (C_{1-3}) 烷基-杂环、一个羟基的保护基团、一个含一个或多个取代基的硅基团、一个含寡核苷酸合成用保护基的磷酸基团、磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯;

A 为 O、S 或 NR_3 ; R_3 为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、含 1-6 个碳原子的卤代烷基、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 或 $-C(O)N(R_4)_2$; R_4 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

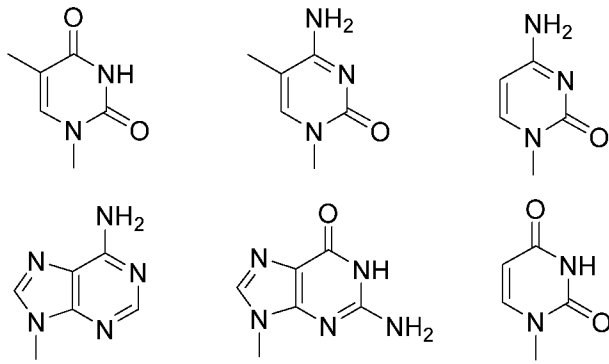
Y 为 $C=O$ 、 CHR_5 或 $CHOR_5$; R_5 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

Base 为碱基。

作为上述方案的进一步改进, 所述式(I)由以下的式(I-1)~(I-4)的任意一个表示:

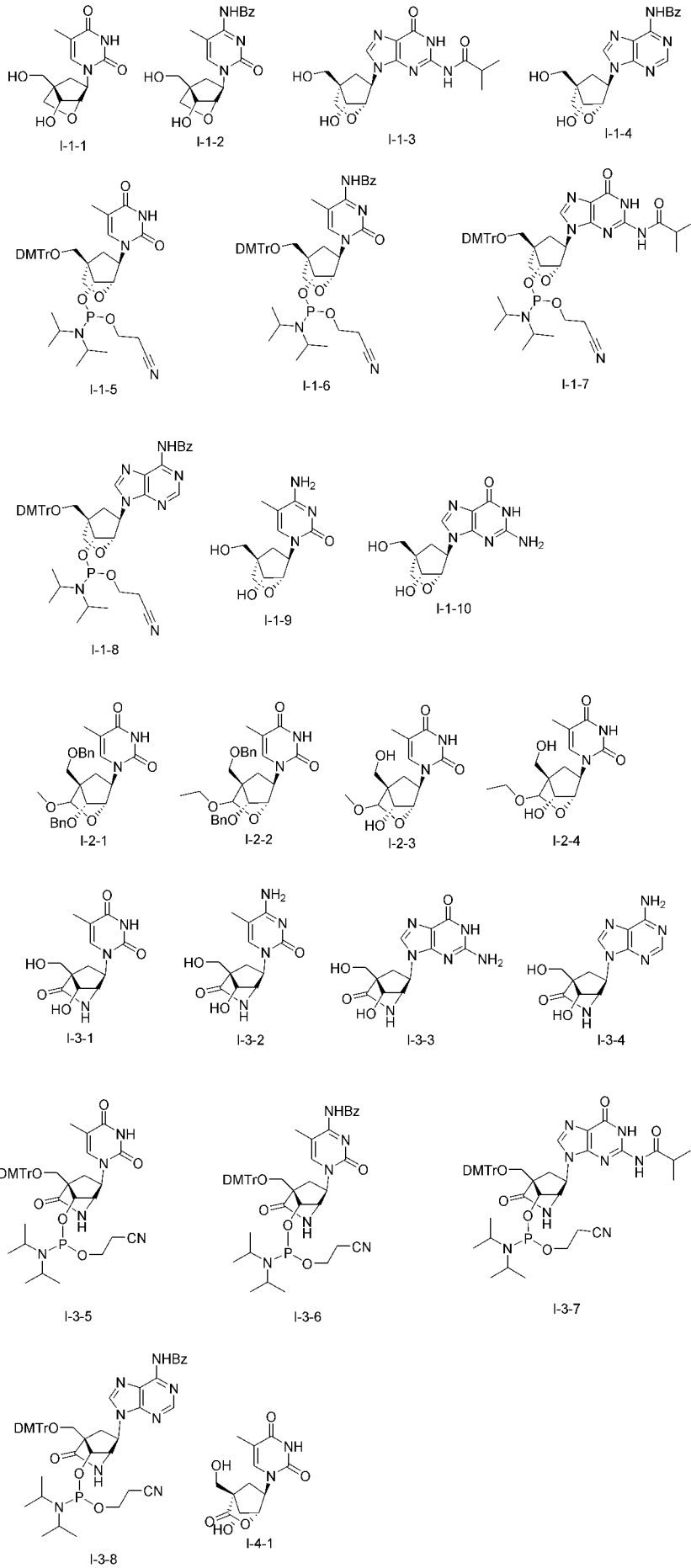


优选地, Base 选自以下任一基团:

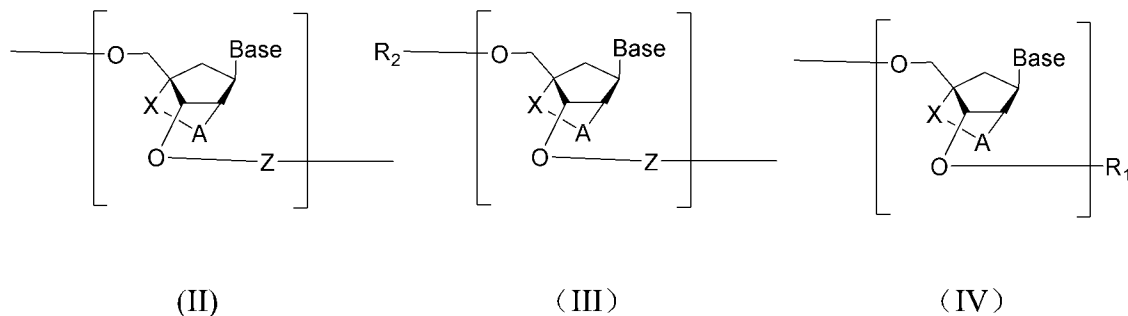


优选地,所述包含 1-6 个碳原子的烷基为直链烷基、支链烷基、环烷基或(C₁₋₄)烷基-(C₃₋₇)环烷基。

优选地,所述的式(I)化合物具有如下式所示的任一结构:



另一方面, 本发明提供一种寡核苷酸或其药学上可接受的盐, 其含有至少 1 个以下的式(II)~(IV)所示的结构:



式中, Z 是磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯。

上述方案中, 所述寡核苷酸为相邻的核苷酸通过磷酸基团共价连接, 形成线性聚合化合物。或, 所述寡核苷酸为通过磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯与 DNA 或 RNA 连接形成间隔聚合物。

如本发明所述, 寡核苷酸优选含大约 12 个至 50 个核苷酸, 优选含磷原子的骨架, 例如, 磷酸盐、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯或烷基磷酸酯。

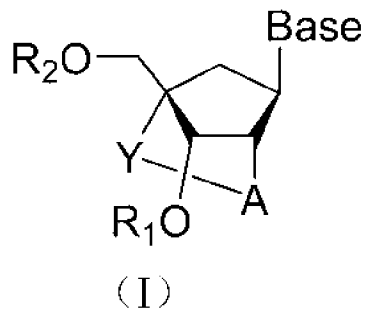
上述寡核苷酸结构内, 构象锁定的碳环核苷可以通过磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯等与 DNA 连接形成聚合物, 或, 构象锁定的碳环核苷可以通过磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯等与 RNA 连接形成聚合物, 或, 构象锁定的碳环核苷可以通过磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯等与 DNA、RNA 连接形成间隔聚合物。

上述方案中, 提供一种用于核酸修饰用的构象锁定的碳环核苷。寡核苷酸是具有单链或双链结构的合成核苷酸聚合物。寡核苷酸疗法包括: 通过 Watson-Crick 碱基配对设计的反义寡核苷酸来调节基因表达; 利用 RNA 诱导的沉默复合物 (RISC) 裂解目标转录物的小干扰 RNA (siRNA); 通过其三维结构与目标蛋白相互作用而导致蛋白功能的抑制的 aptamers 等。寡核苷酸疗法的优点包括根据已知的基因组信息简单地设计药物分子, 具有高目标特异性和较少的脱靶毒性。

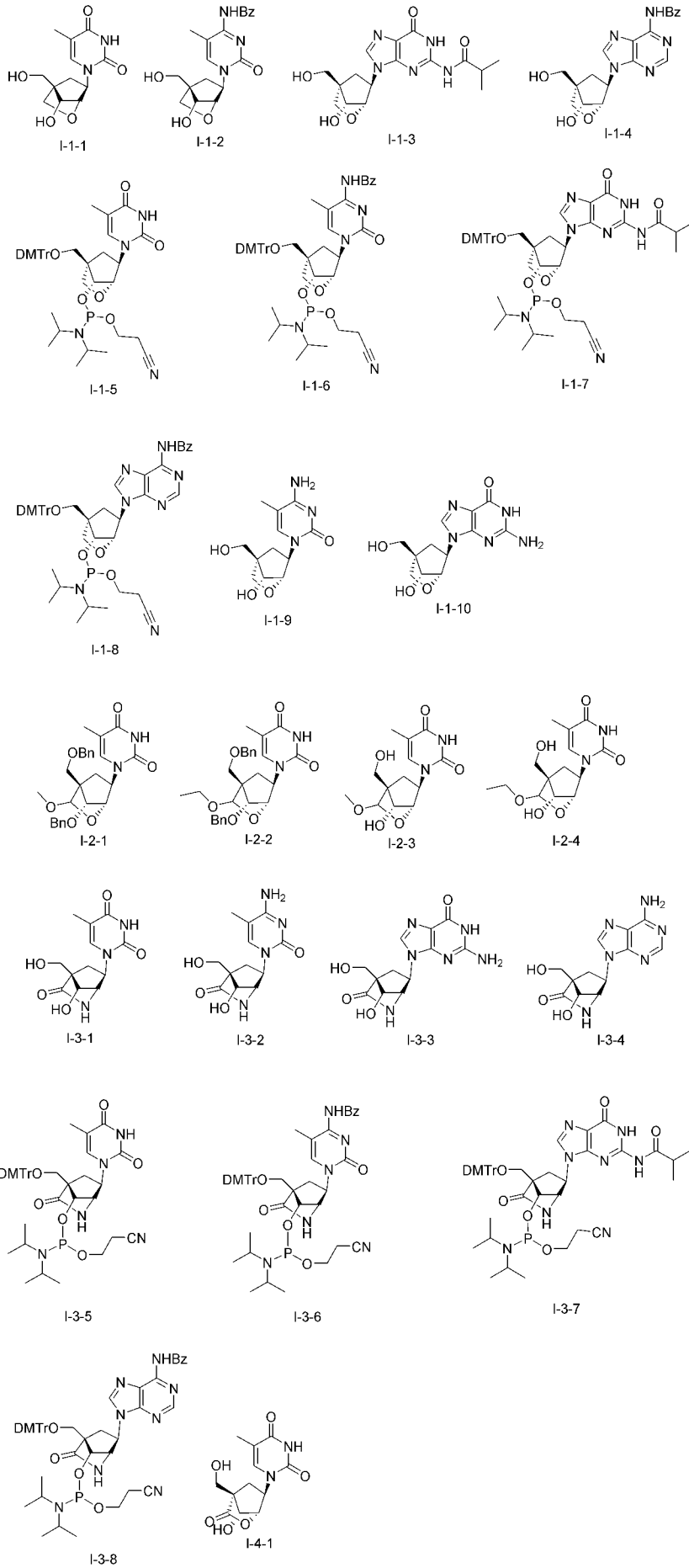
为了改善寡核苷酸的稳定性和药代动力学特性, 化学修饰 (磷硫酸盐骨架) 和糖修饰的核酸, 如 2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、2'-F、锁核酸 (LNA) 和桥接核酸 (BNA) 被成功引入。寡核苷酸治疗物通常体积小, 易被肾脏过滤, 血液药代动力学特性差, 靶组织浓度低。本申请开发的寡核苷酸期望对靶基因具有高结合亲和力, 但极性表面较小, 可改善血液药代动力学特性。

本发明的寡核苷酸包括反义寡核苷酸 (ASO)、小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA)、小激活 RNA (saRNA)、核酸适配体 (Aptamer) 等。构象锁定的碳环核苷可以出现在寡核苷酸的一个或多个位置上。

另一方面, 本发明提供一种上述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐的制备方法, 包括使用以下的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐合成寡核苷酸的工序,



本发明提供了一种寡核苷酸或其药学上可接受的盐的制备方法，优选地，包括使用至少 1 个以下所示的化合物或其药学上可接受的盐合成寡核苷酸的工序：



另一方面，本发明提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种上述的化合物或盐，以及药学上可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供一种上述的化合物及盐在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰 RNA 或核酸转移的药物中的用途。

另一方面，本发明提供一种一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种上述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

另一方面，本发明提供一种上述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰 RNA 或核酸转移的药物中的用途。

有益效果：与现有技术相比，本发明具有如下显著优点：根据本发明，提供一种构象锁定的碳环核苷或核苷酸，包含该构象锁定的碳环核苷或核苷酸的寡核苷酸具有对单链 RNA 较高的结合亲和力、核酸酶抗性和血浆稳定性，期待应用于核酸药物。

附图说明

图 1 为抗核酸酶降解实验结果统计图。

具体实施方式

首先，定义本说明书中所使用的用语。

在本说明书中，术语“C₁₋₄烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基，举例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、叔丁基等。术语“C₃₋₇环烷基”是指含有 3 至 7 个碳原子的饱和或部分饱和的单环，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。术语“(C₁₋₄)烷基-(C₃₋₇)环烷基”是指含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基与含 3 至 7 个碳原子的饱和或部分饱和的单环相连的含 4~11 个碳的碳氢化合物。

在本说明书中，术语“C₁₋₃烷基”是指含有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基，烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基等。术语“C₁₋₃烷基-苯基”是指含 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基与苯基相连的化合物。

在本说明书中，术语“杂环”是指含有 5 至 6 个碳原子的饱和或部分饱和的单环，其中 1 个或多个(1~3 个)碳原子被杂原子(如 O、N 或 S)所取代。术语“C₁₋₃烷基-杂环”是指含 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基与杂环相连的化合物。

在本说明书中，术语“卤代烷基”指其中氢原子被卤素原子(例如 F、Cl、Br 和 I)取代的烷基。

在本说明书中，术语“其盐”指的是本发明的式 I 所示的化合物的盐，能够优选列举钠盐、钾盐、锂盐之类的碱金属盐，钙盐、镁盐之类的碱土金属盐，铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等的金属盐；铵盐之类的无机盐、叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基苯乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐、三(羟基甲基)氨基甲烷盐之类的有机盐等的胺盐；氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸之类的卤原子化氢酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐之类的无机酸盐；甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐之类的低级烷烃磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐之类的芳基磺酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等的有机酸盐；以及甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐之类的氨基酸盐。

在本说明书中，术语“药学上可接受的盐”表示本文所公开的化合物的盐或两

性离子，为水溶性或油溶性或可分散性，且药学上是可接受的。盐可以通过化合物的最终分离和纯化过程制备，也可以以游离碱形式的适当化合物与合适的酸反应制备。形成药学上可接受的盐的酸，可以是无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，也可以是有机酸，如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。盐也可以通过化合物与碱金属或碱土离子（例如钠）、碱土（例如镁和钙）、铵和 NX_4^+ （其中 X 是 C1-C4 烷基）等配位形成。对于治疗用途，本发明的活性成分化合物盐通常是生理可接受的，即它们来源于生理可接受的酸或碱。然而，生理不可接受的酸或碱的盐也可以用于制备或纯化生理可接受的化合物。所有盐，无论是否来源自生理可接受的酸或碱，都在本发明的范围内。

在本说明书中，术语“药学上可接受的赋形剂”是药物制剂中除主药以外的附加物，投药时不会伴随显著副作用的载体，包括但不限于液体制剂中的溶剂、助溶剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂、乳化剂、渗透压调节剂，固体制剂中的黏合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂。

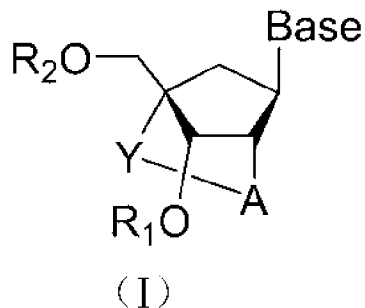
本发明的构象锁定的碳环核苷或核苷酸，能够存在于核酸药物的任意位置上，数量可以是 1 个或多个，其位置和数量没有特别限定，可以根据目的进行设计。核酸药物是由多个核苷酸组成的序列，以碱基互补配对的方式特异性作用于靶核酸，调节基因表达，实现疾病治疗的一类药物。核酸药物包括但不限于 ASO、siRNA、miRNA、saRNA、Aptamer、Ribozymes、mRNA、ARC、Plasmid DNA、CRISPR/Cas9 等。ASO 通常为 12~30 个核苷酸组成的单链寡核苷酸，进入细胞后与靶标 mRNA 形成双链结构，通过不同的机制调节 RNA 的功能。siRNA 为 21~25 个核苷酸长度的线性双链 RNA，包括一条正义链和反义链，在细胞质中与 RNA 诱导沉默复合物（RISC）结合，最后与靶 mRNA 配对，mRNA 降解沉默目标基因。miRNA 是长度在 19~24 个核苷酸的非编码 RNA，成熟的 miRNA 为单链 RNA，与 mRNA 结合后调节后转录，抑制蛋白质翻译调节目标基因表达。saRNA 是一种短的双链寡核苷酸，结构与 siRNA 类似，通过将内源性转录复合物募集到靶基因，增加 mRNA 表达，上调目标蛋白发挥治疗效果。适配体是具有稳定二级结构的长度为 25~50 个核苷酸的单链核酸，能够与长度相同的小分子、蛋白、细菌、病毒等靶标分子特异性结合。具有经验的专业人员可以使用一般的核酸合成方法，不限于实施例中提到方法，合成含有本发明的构象锁定的碳环结构的核苷酸类似物，再进而合成各种核酸药物。

包含本发明的构象锁定的碳环的核酸，在与互补的核酸形成双链时，因为含碳环的核糖类似物部分被锁定，所以容易与目标核酸链形成稳定的双链，阻碍转录和翻译过程，影响病原蛋白质的合成，或抑制感染病毒的增殖，获得高的结合亲和性和对核酸酶的抗性，延长在生物体内的驻留时间。

包含本发明的构象锁定的碳环核酸，优选地以药物制剂的形式给予生命体，可以与防腐剂、抗氧化剂、赋形剂等医药制剂技术领域使用的辅料一起，制成注射制剂。另外，也能够与在该技术领域所使用的医药辅料，配制成液体制剂、固体制剂、软膏剂等制剂，经胃肠道或皮肤给药。

包含有本发明的构象锁定的碳环核酸，可以期待作为阻碍特定基因的表达而用于某些疾病的治疗或预防，如用于抗病毒、抗肿瘤等。

本发明所述的化合物为如下式(I)所示的化合物或盐：



式中,

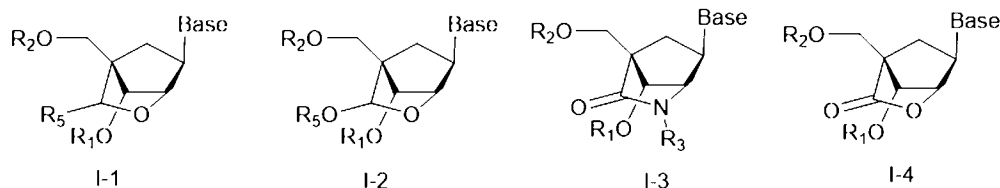
R_1 和 R_2 分别独立表示为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、苯基、 (C_{1-3}) 烷基-苯基、杂环或 (C_{1-3}) 烷基-杂环、一个羟基的保护基团、一个含一个或多个取代基的硅基团、一个含寡核苷酸合成用保护基的磷酸基团、磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯;

A 为 O 、 S 或 NR_3 ; R_3 为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、含 1-6 个碳原子的卤代烷基、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 或 $-C(O)N(R_4)_2$; R_4 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

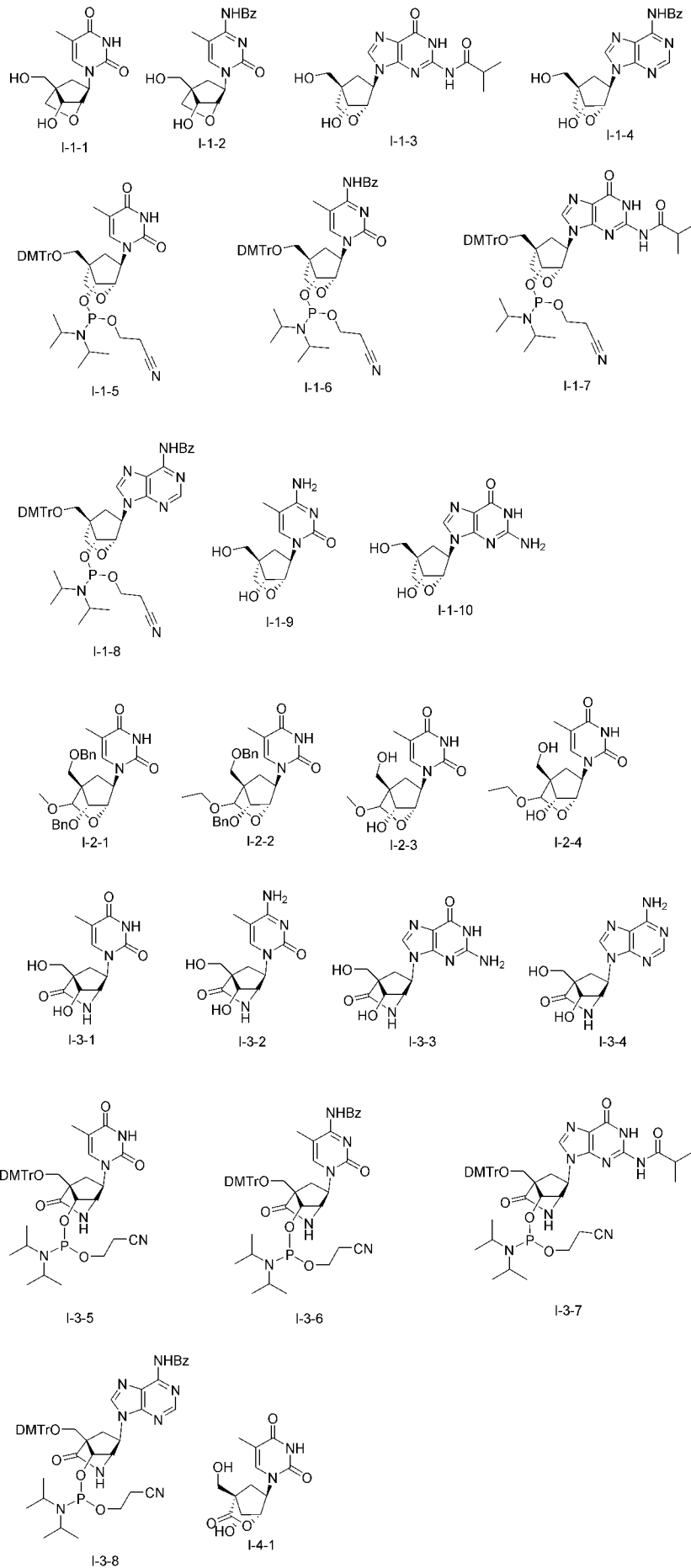
Y 为 $C=O$ 、 CHR_5 或 $CHOR_5$; R_5 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

$Base$ 为碱基。

优选地, 所述式(I)由以下的式(I-1)~(I-4)的任意一个表示:

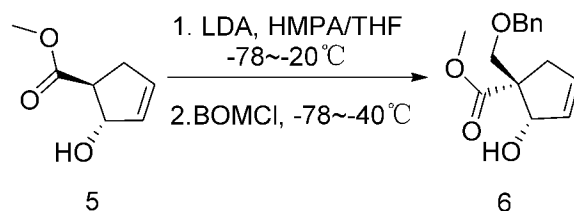


优选地, 所述的式(I)化合物具有如下式所示的任一结构:



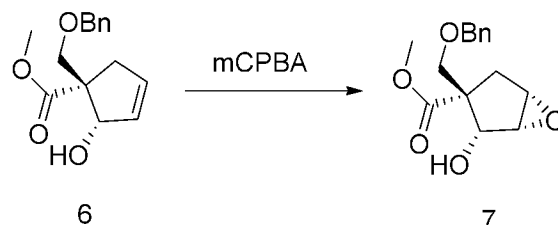
氮气气氛下，化合物 4 (575g, 2mol) (合成参考文献: Journal of Medicinal Chemistry, 2014, vol. 57, # 5, p. 2107 - 2120)溶于 10L 二氯甲烷中，降温至 -20~-25°C 下，缓慢滴加 5L 0.4M 甲醇钠甲醇溶液，滴加完毕后继续搅拌 30min。薄层色谱法检测反应完毕后，滴加 4M HCl 1,4-二氧六环溶液淬灭，调节 pH<7。过滤，浓缩，粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=5:1~3:1，得 228g 油状物，收率 80%。[M+1]⁺=143.1; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.98 – 5.87 (m, 1H), 5.76 (dq, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.12 (dp, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (ddd, J = 9.0, 6.7, 5.2 Hz, 1H), 2.78 (ddq, J = 15.9, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H)。

(2) 化合物 6 的合成



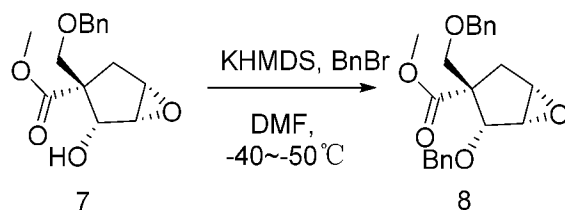
氮气气氛下，化合物 5 (50g, 0.352mol)溶于干燥的 500ml 四氢呋喃和 170ml 六甲基磷酰三胺中，降温至 -78°C 下，缓慢滴加 530ml 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液，滴加完毕后升温至 -20°C 下继续搅拌 30~45min，后继续降温至 -78°C 下缓慢滴加苄基氯甲基醚 (66g, 0.422mol) 的干燥四氢呋喃溶液，滴加完毕后缓慢升温至 -40°C 下反应 2h。气相色谱法检测反应完毕后，滴加醋酸淬灭，升温至常温，加入饱和氯化铵溶液，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=5:1~4:1，得 63g 油状物，收率 68%。[M+1]⁺=263.2; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.99 (dt, J = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (dq, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 17.8, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 17.8, 2.3 Hz, 1H)。

(3) 化合物 7 的合成



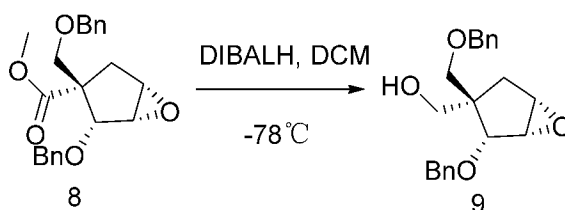
氮气气氛下，化合物 6 (63g, 0.24mol)溶于 600ml 二氯甲烷中，降温至 0°C 下，分批加入 85% 间氯过氧苯甲酸 (121.8g, 0.6mol)，室温下搅拌过夜。LCMS 检测反应完毕后，加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭，有机相再依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=5:1~4:1，得 45g 油状物，收率 67%。[M+1]⁺=288.1。

(4) 化合物 8 的合成



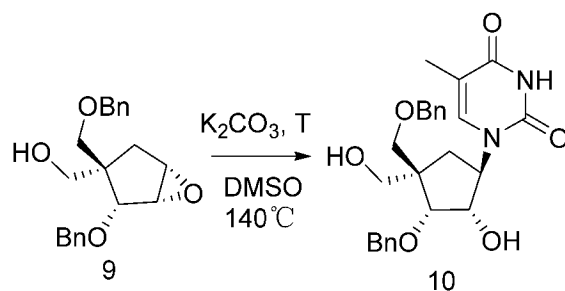
氮气气氛下，化合物 7 (35.2g, 0.126mol) 溶于 250ml 干燥的 N, N-二甲基甲酰胺中，加入溴化苄 (32.3g, 0.189mol), 降温至 -40~-50°C 下，缓慢滴加 189ml 1M 双(三甲基硅烷基)氨基钾的四氢呋喃溶液，滴加完毕后继续反应 1h。LCMS 检测反应完毕后，滴加醋酸淬灭，升温至常温后加入饱和氯化铵溶液，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=5:1~4:1，得 40g 油状物，收率 84%。[M+1]⁺=369.2。

(5) 化合物 9 的合成



氮气气氛下，化合物 8 (39g, 0.106mol) 溶于 1.2L 干燥的二氯甲烷中，降温至 -78°C 下缓慢滴加 254ml 1M 二异丁基氢化铝的正己烷溶液，滴加完毕后在 -78°C 下继续反应 1h。LCMS 检测反应完毕，滴加醋酸淬灭，升温至常温，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=4:1，得 28g 油状物，收率 77.7%。[M+1]⁺=341.2; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.41 – 7.29 (m, 7H), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 3.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, J = 14.9 Hz, 1H)。

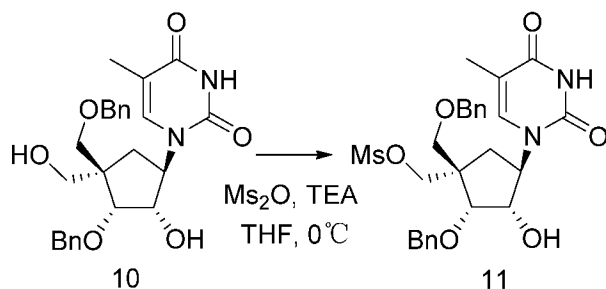
(6) 化合物 10 的合成



氮气气氛下，将化合物 9 (22g, 0.065mol)、胸腺嘧啶 (32.8g, 0.26mol)、碳酸钾 (26.9g, 0.195mol) 悬浮于 220ml 干燥二甲基亚砜中，升温至 140°C 下搅拌 3h。LCMS 检测反应完毕后，降温至室温，加入水，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=50:1~20:1，得 24.4g 白色固体，收

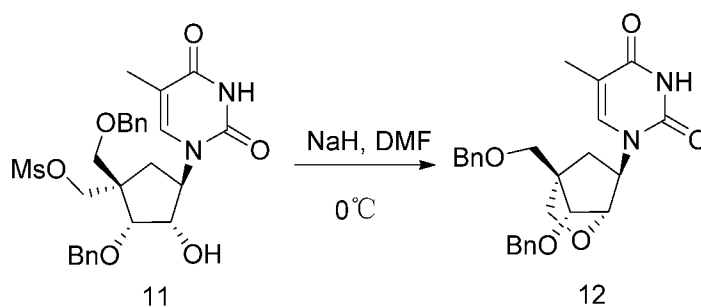
率 81%。[M+1]⁺=467.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 7.55 – 7.16 (m, 11H), 5.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 4H), 4.39 (dt, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.39 (m, 4H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.68 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.35 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H)。

(7) 化合物 11 的合成



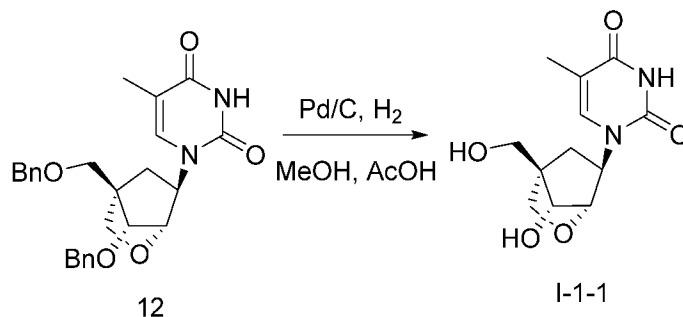
氮气气氛下，化合物 10 (17.3g, 0.037mol)、三乙胺 (15g, 0.148mol) 溶于 170ml 干燥四氢呋喃中，降温至 -10°C，缓慢滴加甲基磺酸酐 (7.7g, 0.044mol) 的四氢呋喃溶液，滴加完毕后，继续 -10°C 下反应 30min。LCMS 检测反应完毕后，加入饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=100:1，得 14.5g 白色泡沫状固体，收率 72.5%。[M+1]⁺=545.2。

(8) 化合物 12 的合成



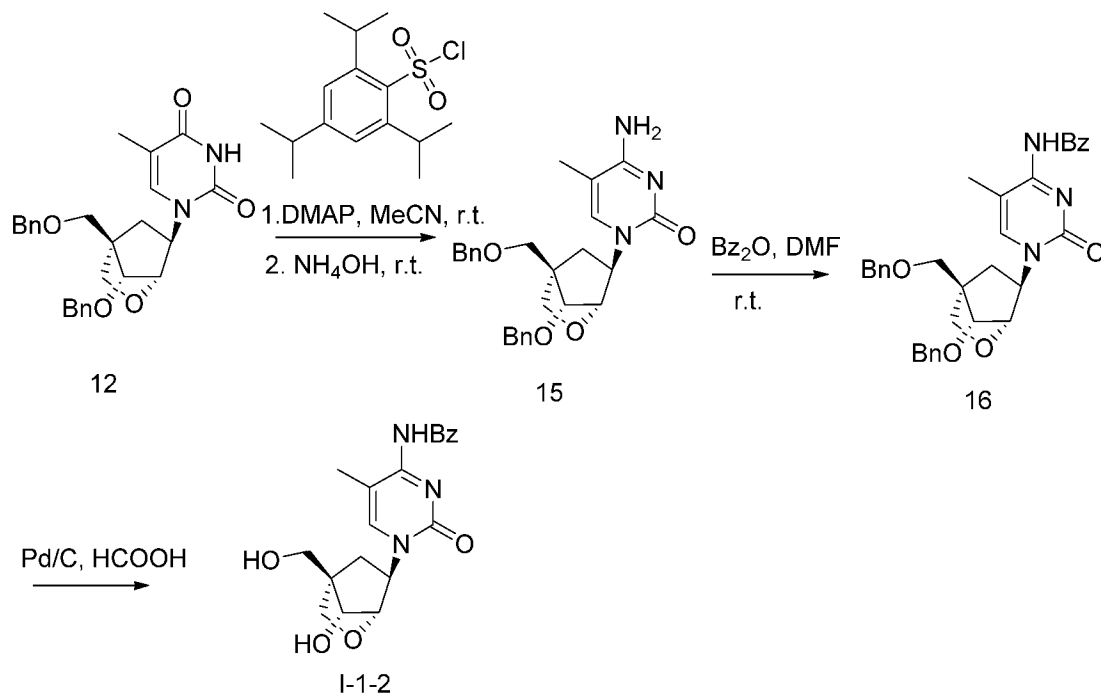
氮气气氛下，小心将 60% 氢化钠 (3.2g, 0.081mol) 加入 100ml 干燥 N, N-二甲基甲酰胺中，降温至 0°C，缓慢滴加化合物 11 (14g, 0.027mol) 的 N, N-二甲基甲酰胺溶液，滴加完毕，继续反应 1h。LCMS 检测反应完毕，加入饱和氯化铵溶液，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和氯化钠洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=40:1，得 8.5g 油状液体，收率 74%。[M+1]⁺=449.2。

(9) 化合物 I-1-1 的合成

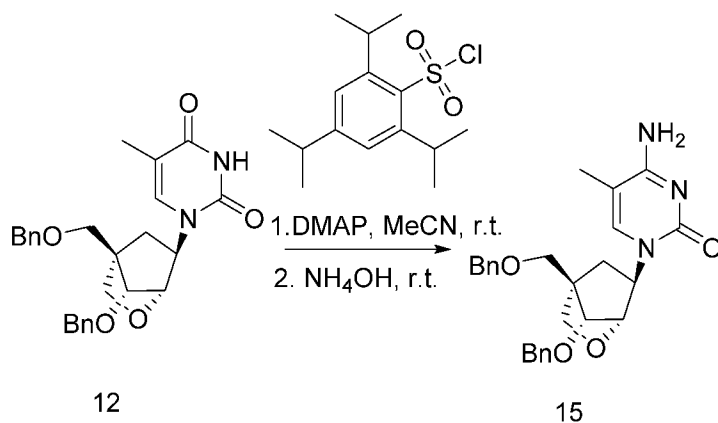


化合物 12 (4g, 8.9mmol) 溶于 40ml 无水甲醇中, 加入 50 微升醋酸和 400mg 10% 钯碳 (含水 60%), 氢气置换三次, 室温搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕, 过滤, 浓缩, 得 2.2g 白色固体, 收率 90%。[M+1]⁺=269.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 3H), 2.05 (dd, J = 13.6, 9.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.78 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 1H)。

实施例 2: 化合物 I-1-2 的合成

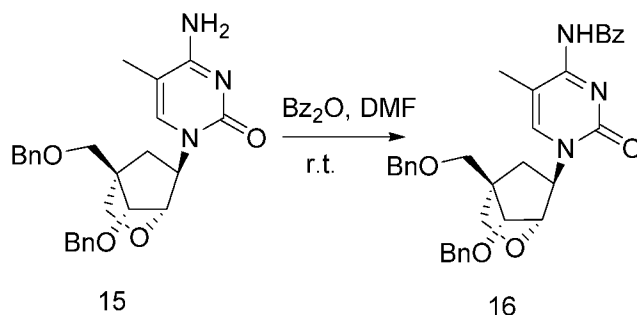


(1) 化合物 15 的合成



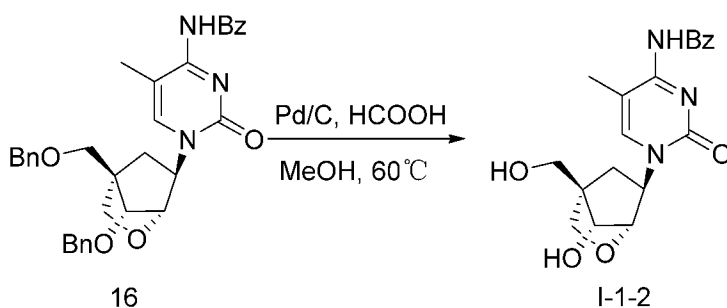
氮气气氛下, 化合物 12 (8.5g, 0.019mol)、4-二甲氨基吡啶 (4.6g, 0.038mol)、三乙胺 (7.7g, 0.076mol) 溶于 100ml 干燥乙腈, 小心加入 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (11.5g, 0.038), 室温搅拌 2h。降温至 0°C 下, 滴加 28.5ml 浓氨水, 滴加完毕后, 室温下搅拌过夜。LCMS 检测反应完毕, 加入水, 用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 依次用饱和氯化铵溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=30:1, 得 6g 油状液体, 收率 70.7%。[M+1]⁺=448.2。

(2) 化合物 16 的合成



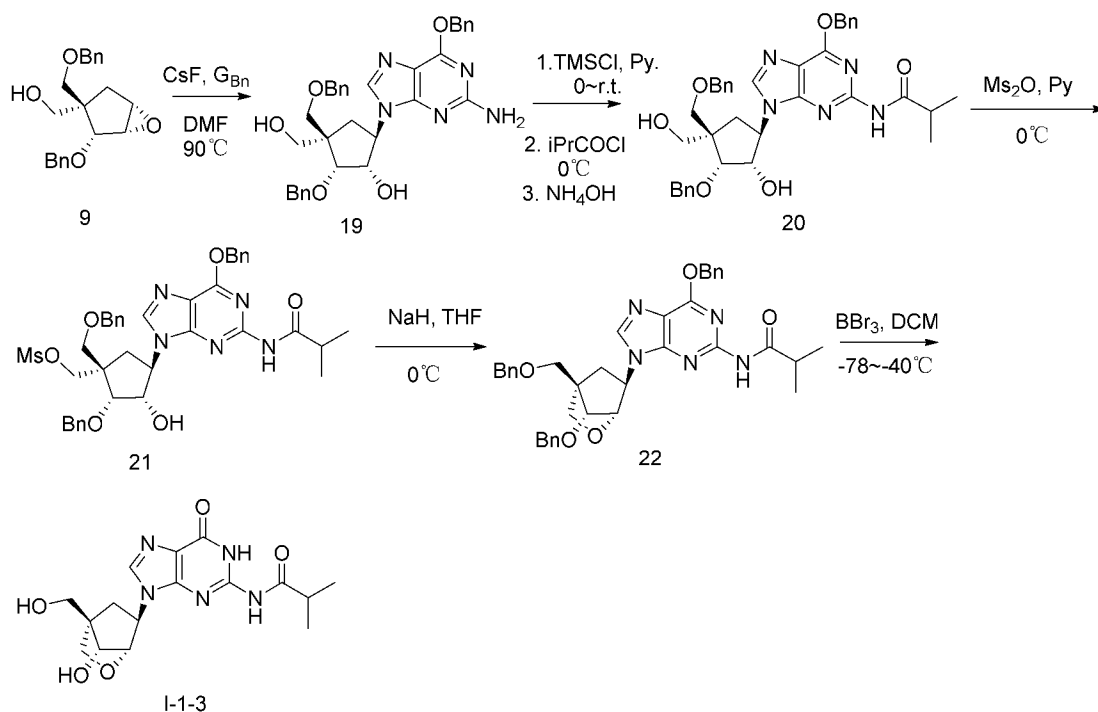
氮气气氛下，化合物 15 (4.6g, 0.010mol) 溶于 35ml 干燥的 N, N-二甲基甲酰胺中，加入苯甲酸酐 (3.2g, 0.014mol)，室温下搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕，加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=3:1，得 3.8g 油状液体，收率 68.9%。[M+1]⁺=552.2。

(3) 化合物 I-1-2 的合成

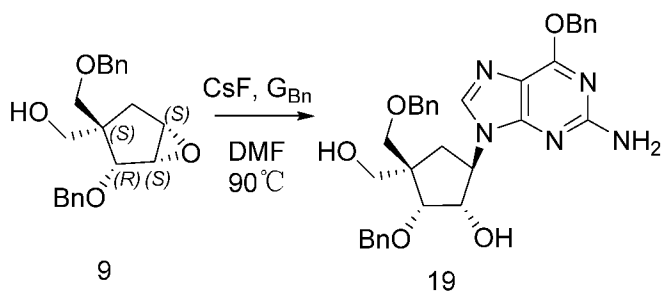


氮气气氛下，化合物 16 (2g, 3.6mmol) 溶于 20ml 无水甲醇中，加入 4ml 甲酸和 960mg 10% 钯碳 (含水 60%)，60°C 下搅拌 6h。LCMS 监测反应完毕，过滤，洗涤，浓缩，得 1.1g 白色固体，收率 85%。[M+1]⁺=372.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 15.8, 5.9 Hz, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。

实施例 3: 化合物 I-1-3 的合成

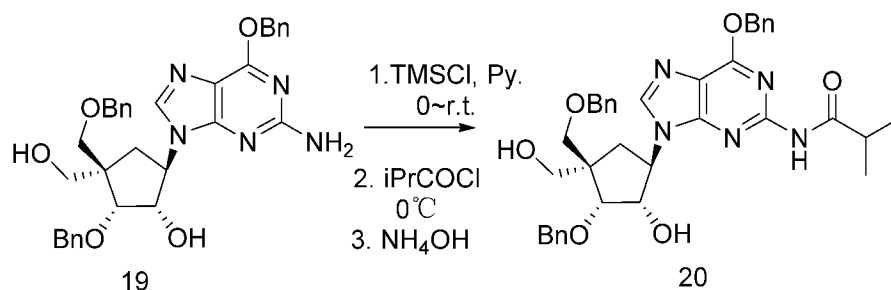


(1) 化合物 19 的合成



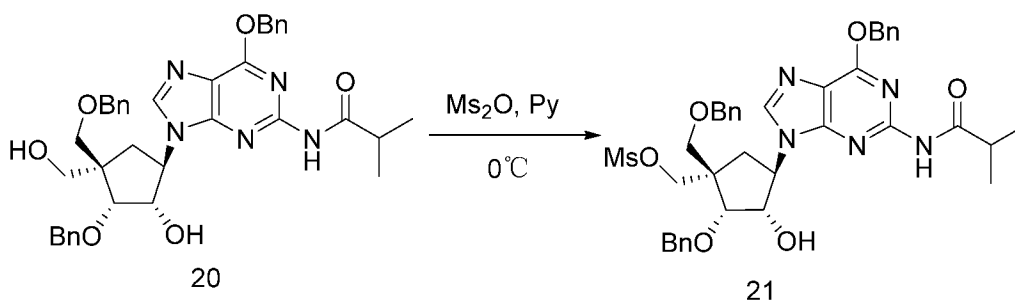
氮气气氛下，化合物 9 (24g, 0.07mol)、氟化铯 (31.9g, 0.21mol)、O-6-苄基鸟嘌呤 (33.8g, 0.14mol) 悬浮于 240ml 干燥的 DMF 中，升温至 90°C 下反应 3h，LCMS 监测反应完毕，降温，加入水，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=1:2~1:3，得 23.3g 油状物，收率 56.8%。
 $[M+1]^+ = 582.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 13H), 5.58 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.70 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.38 (dd, $J = 13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 2H)。

(2) 化合物 20 的合成



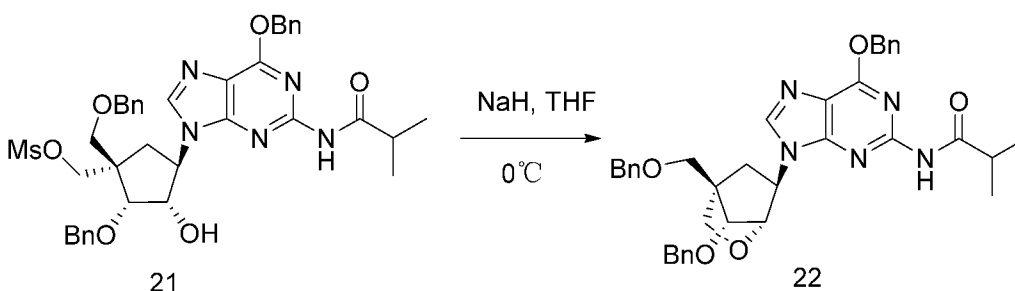
氮气气氛下，化合物 19 (23.2g, 0.04mol) 溶于 230ml 干燥的吡啶中，降温至 0°C，缓慢滴加三甲基氯硅烷 (26.1g, 0.24mol)，滴加完毕后，室温下搅拌 2h。降温至 0°C，缓慢滴加 异丁酰氯 (4.7g, 0.044mol)，滴加完毕后，继续搅拌 2h。滴加 30ml 浓氨水，室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应完毕，加入水，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=1:1~1:2，得 26.3g 油状液体，收率 97%。[M+1]⁺=652.3。

(3) 化合物 21 的合成



氮气气氛下，化合物 20 (25.5g, 0.039mol) 溶于 200ml 干燥吡啶中，降温至 0°C 下，缓慢滴加甲基磺酸酐 (8.7g, 0.051mol) 的四氢呋喃溶液，滴加完毕后继续搅拌 2h。LCMS 监控反应至产物含量最大时，加入水淬灭，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=1:1，得 19.1g 油状物，收率 56.8%。回收原料 4.5g。[M+1]⁺=730.3。

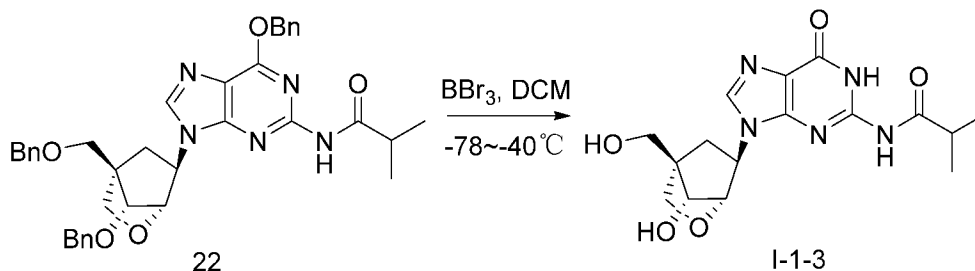
(4) 化合物 22 的合成



氮气气氛下，60%氢化钠 (3.5g, 87.9mmol) 小心加入 210ml 干燥四氢呋喃中，搅拌 10min。降温至 0°C，缓慢滴加化合物 21 (21.4g, 29.3mmol) 的四氢呋喃溶液，滴加完毕后继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕，用醋酸淬灭反应，加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙

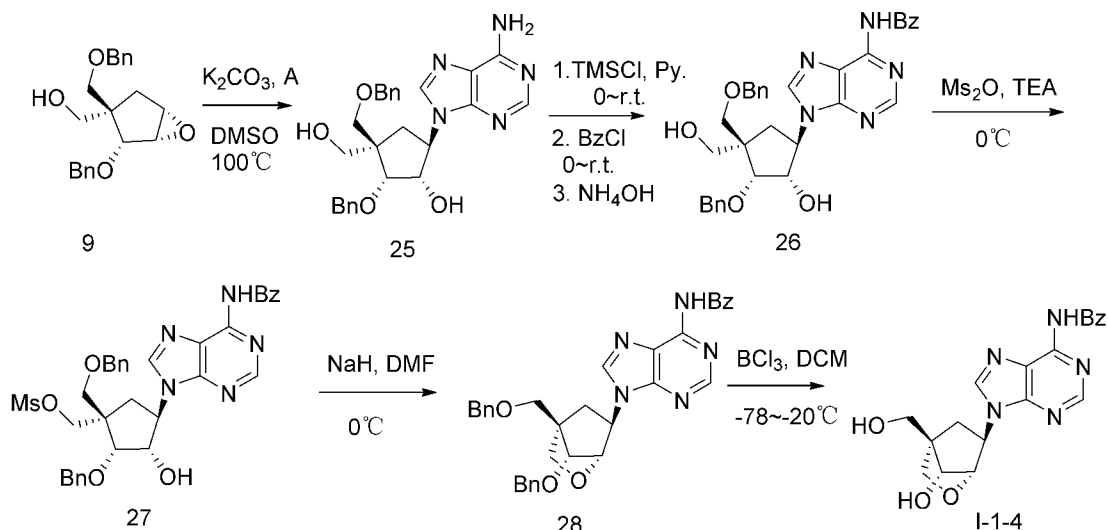
酸乙酯=1:1, 得 15.8g 油状物, 收率 85%。[M+1]⁺=634.3。

(5) 化合物 I-1-3 的合成

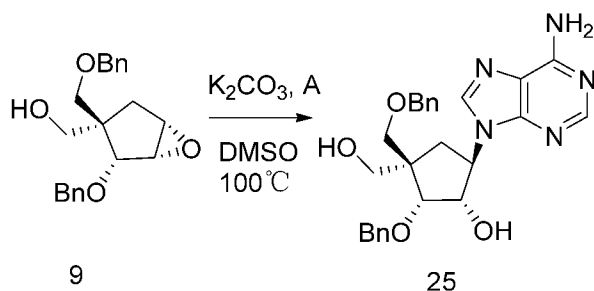


氮气气氛下, 化合物 22 (5g, 7.9mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中, 降温至 -78°C, 缓慢滴加 71ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液, 滴加完毕, 缓慢升温至 -40°C 下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 滴加甲醇淬灭, 升温至室温, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=10:1, 得 2.5g 白色固体, 收率 87.2%。[M+1]⁺=364.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 1H), 5.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 2.79 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 26.1, 14.8, 10.2 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 5H)。

实施例 4: 化合物 I-1-4 的合成



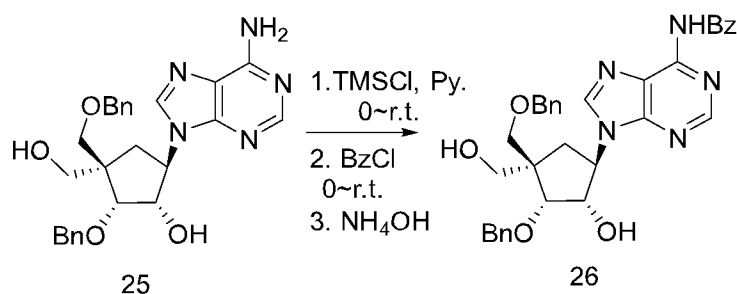
(1) 化合物 25 的合成



氮气气氛下, 化合物 9 (26g, 0.076mol)、腺嘌呤 (20.5g, 0.15mol)、碳酸钾 (31.5g, 0.23) 悬浮于 260ml 干燥的二甲基亚砷中, 升温至 120°C 反应 4h。LCMS 监测反应完毕, 降温, 加入水, 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗

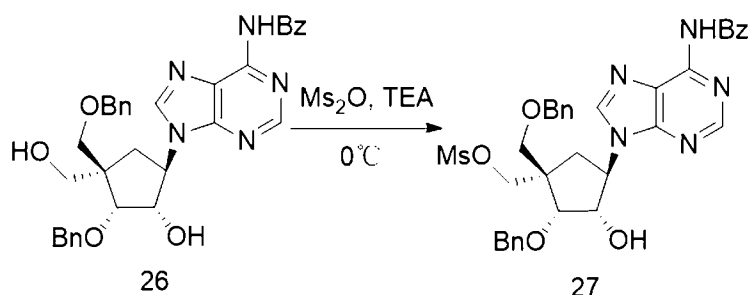
脱剂为二氯甲烷：甲醇=20:1，得 29.2g 白色固体，收率 80.4%。[M+1]⁺=476.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 10H), 7.16 (s, 2H), 5.19 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 2H), 4.61 – 4.53 (m, 3H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.54 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.10 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H)。

(2) 化合物 26 的合成



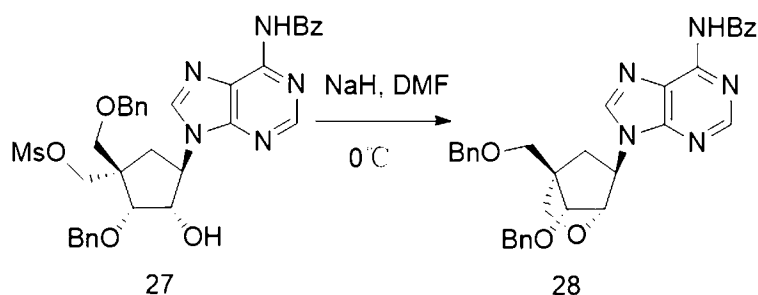
氮气气氛下，化合物 25 (22g, 0.046mol) 溶于 200ml 干燥的吡啶中，降温至 0°C，缓慢滴加三甲基氯硅烷 (25g, 0.231mol)，滴加完毕，升温至室温下搅拌 2h。降温至 0°C，缓慢滴加苯甲酰氯 (13.5g, 0.097mol)，滴加完毕，升温至室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕，降温至 0°C，加入 35ml 浓氨水，缓慢升温至室温，继续搅拌 1h。LCMS 监测反应完毕，加入水，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为 100% 乙酸乙酯，得 20g，收率 73.7%。[M+1]⁺=560.3。

(3) 化合物 27 的合成



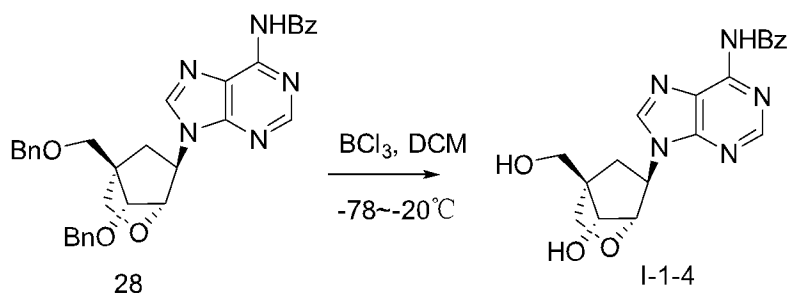
氮气气氛下，化合物 26 (20g, 0.034mol)、甲基磺酸酐 (7.2g, 0.041mol) 溶于干燥的 200ml 四氢呋喃中，降温至 -10°C，缓慢滴加三乙胺 (10.4g, 0.103mol)，滴加完毕后升温至 0°C 下反应 2h。LCMS 监测原料基本反应完全，加入饱和碳酸氢钠水溶液，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=1:1，得 17g 白色固体，收率 65%。[M+1]⁺=658.2。

(4) 化合物 28 的合成



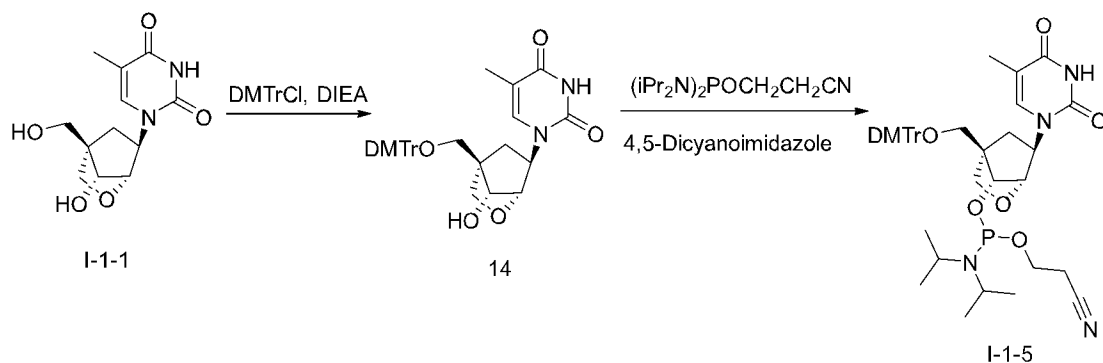
氮气气氛下, 小心将 60% 氢化钠 (1.87g, 77.7mmol) 加入 170ml 干燥的 N, N-二甲基甲酰胺中, 搅拌 10min, 降温至 0°C, 缓慢滴加化合物 27 (17g, 25.9mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺溶液, 滴加完毕, 继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 加入饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为 100% 乙酸乙酯, 得 12.3g 白色固体, 收率 85%。[M+1]⁺=562.2。

(5) 化合物 I-1-4 的合成

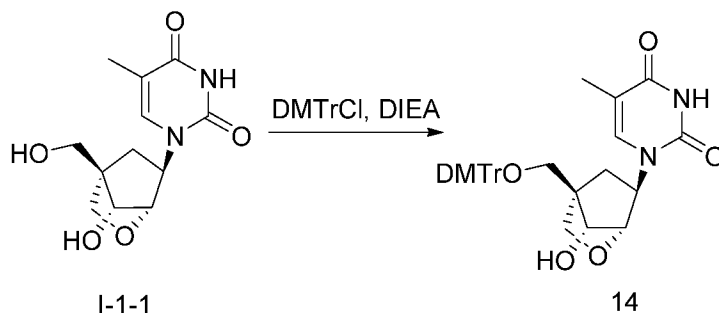


氮气气氛下, 化合物 28 (5.3g, 10.7mmol) 溶于 50ml 干燥的二氯甲烷溶液中, 降温至 -78°C, 缓慢滴加 64ml 1M 三氯化硼的二氯甲烷溶液, 滴加完毕, 升温至 -20°C 下搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕, 加入甲醇淬灭, 减压浓缩后加入乙酸乙酯打浆, 过滤, 得 3.4g 白色固体, 为化合物实施例 4 的盐酸盐形式。[M+1]⁺=382.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 7.32 – 7.23 (m, 5H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 9.1 Hz, 2H)。

实施例 5: 化合物 I-1-5 的合成

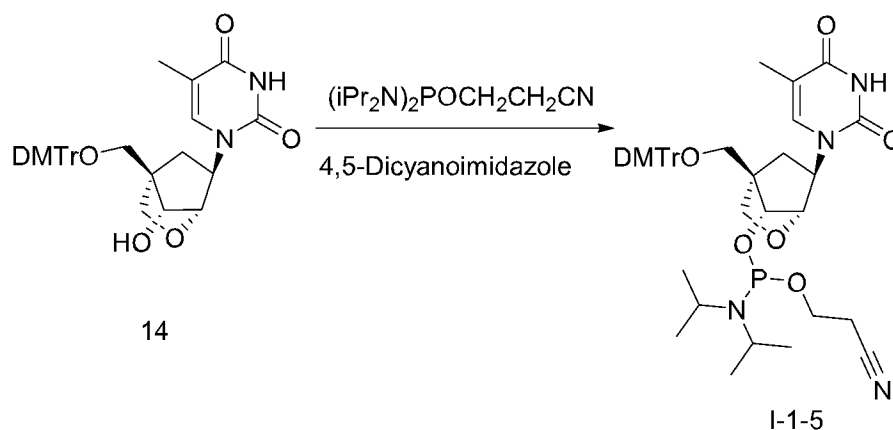


(1) 化合物 14 的合成



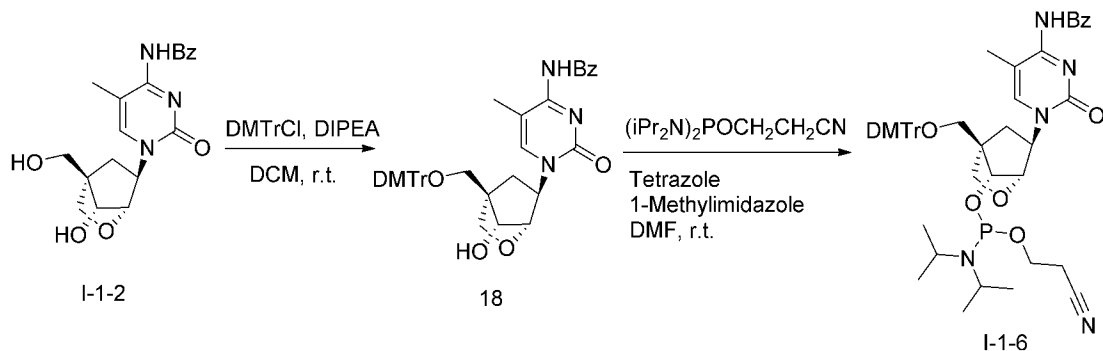
氮气气氛下, 化合物 I-1-1 (1.6g, 6.0mmol)、4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (4.65g, 13.8mmol) 溶于 30ml 干燥二氯甲烷中, 降温至 0°C 下缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺 (2.3g, 18mmol), 滴加完毕后室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 有机相依次用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=40:1, 得 2.8g 淡黄色固体, 收率 86%。
 $[M+1]^+ = 571.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.22 (ddt, $J = 6.9, 4.8, 2.2$ Hz, 5H), 6.92 – 6.86 (m, 4H), 5.10 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 13.5, 9.8$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 1.1$ Hz, 4H)。

(2) 化合物 I-1-5 的合成

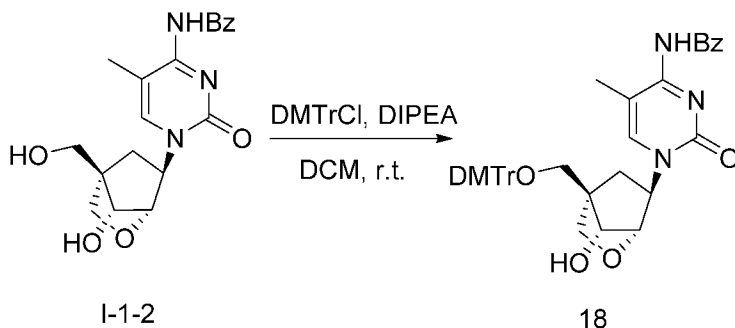


氮气气氛下, 化合物 14 (700mg, 1.2mmol)、4,5-二氰基咪唑 (354mg, 3mmol) 溶于 10ml 干燥二氯甲烷中, 室温下滴加双(二异丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦 (904mg, 3mmol), 继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 加入二氯甲烷, 有机相依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品使用高压制备液相进行分离, 色谱柱为 C18, 流动相为乙腈(含 0.0035% 二异丙胺): 水(含 0.0035% 二异丙胺) = 8:2, 得 560mg 白色固体, 收率 60%。 $[M+1]^+ = 771.3$; $^{31}\text{PNMR}$: 148.30, 148.04。

实施例 6: 化合物 I-1-6 的合成

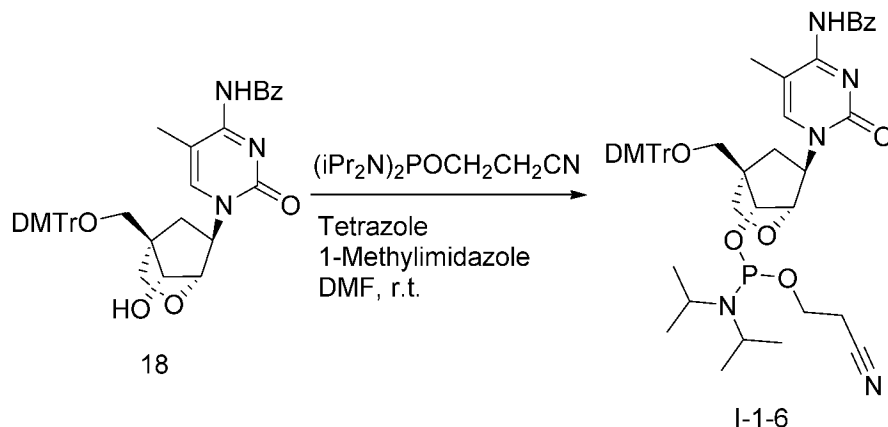


(1) 化合物 18 的合成



氮气气氛下, 化合物 I-1-2 (1.1g, 3.12mmol)、4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (2.3g, 6.88mmol) 溶于 20ml 干燥二氯甲烷中, 降温至 0°C 下缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺 (2.0g, 15.6mmol), 滴加完毕后室温下搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕后, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为: 石油醚: 乙酸乙酯: TEA=3:1: 0.1%, 得 1.4g 白色固体, 收率 70%。[M+1]⁺=674.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 5H), 7.24 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 4H), 6.93 – 6.89 (m, 4H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 8H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 1H)。

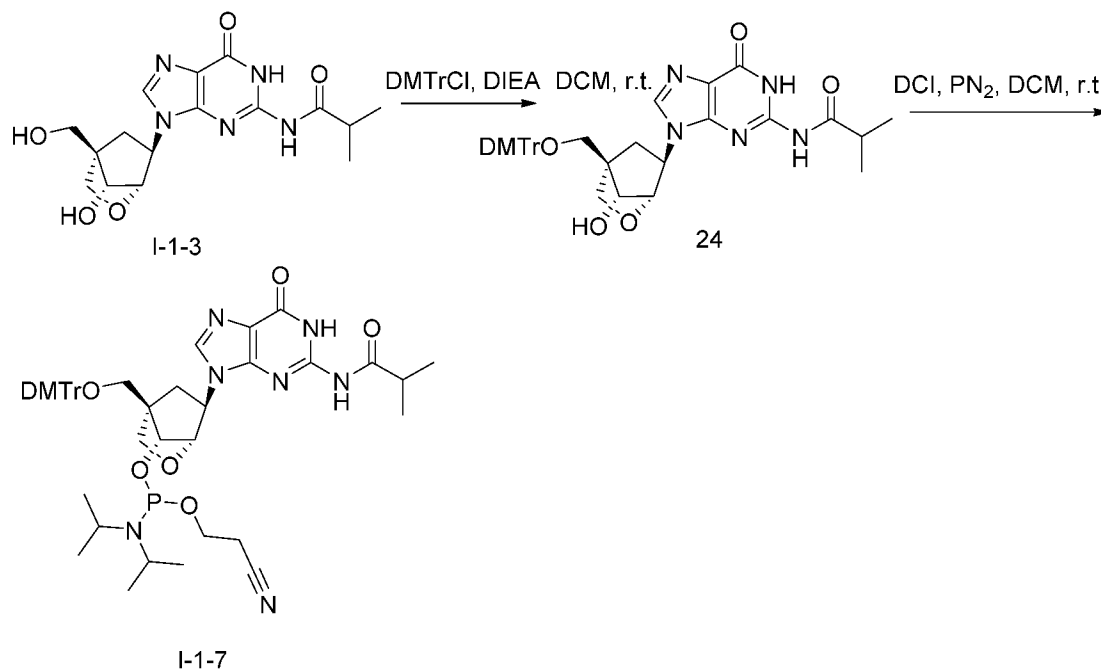
(2) 化合物 I-1-6 的合成



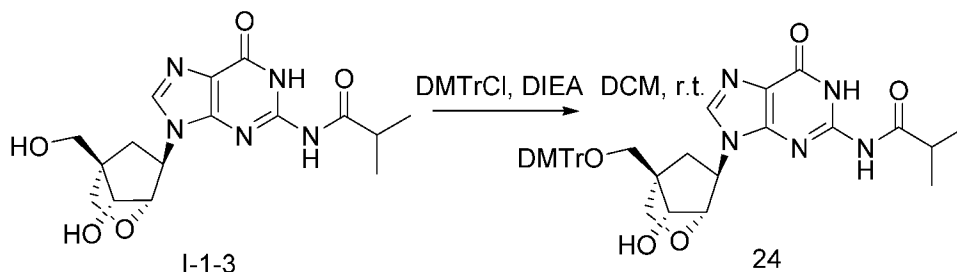
氮气气氛下, 化合物 18 (500mg, 0.74mmol)、四氮唑 (154mg, 2.2mmol)、N-甲基咪唑 (61mg, 0.74mmol) 溶于 5ml 干燥 N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下滴

加双(二异丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦(446mg, 1.48mmol), 继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 用干燥乙腈稀释后使用高压制备液相进行分离, 色谱柱为 C18, 流动相为 100%乙腈, 得 320mg 白色固体, 收率 49%。[M+1]⁺=874.4; ³¹P NMR: 148.4, 148.2。

实施例 7: 化合物 I-1-7 的合成

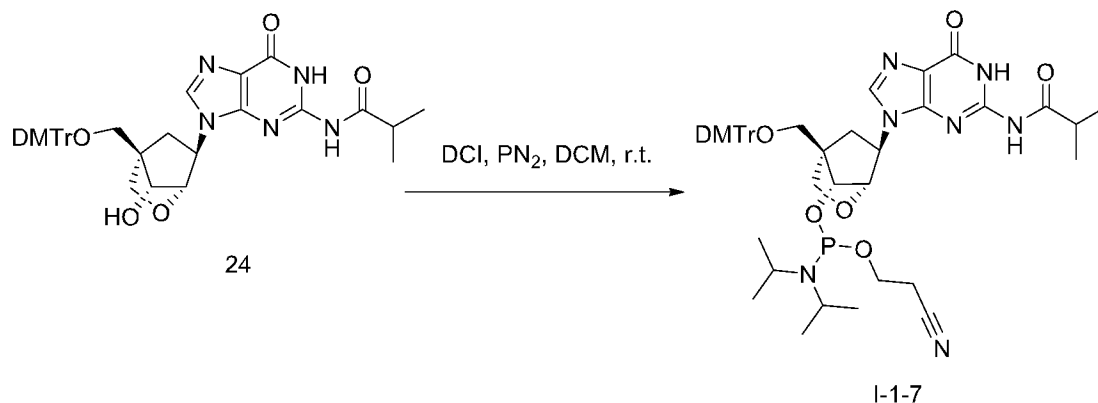


(1) 化合物 24 的合成



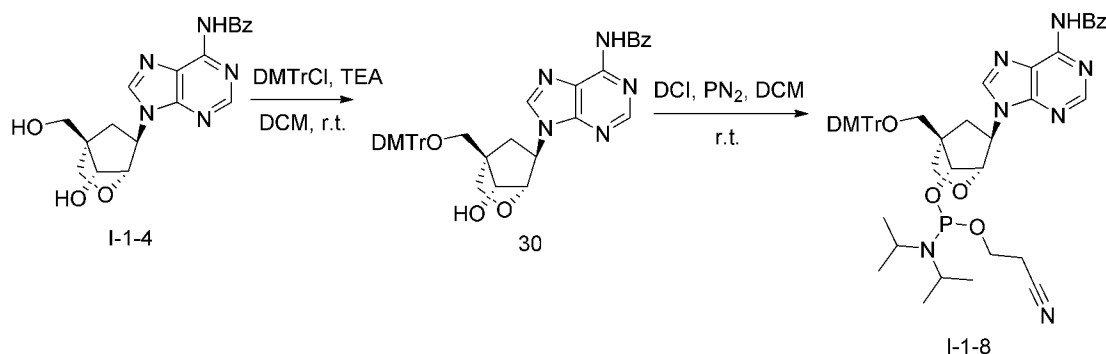
氮气气氛下, 化合物 I-1-3(3.1g, 9.1mmol)、4,4'-双甲氧基三苯甲基氯(6.8g, 20.2mmol) 溶于 30ml 干燥二氯甲烷中, 降温至 0°C, 缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺(5.89g, 45.5mmol), 滴加完毕后, 升温至室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺=30:1:0.1%, 得 4.6g 淡黄色固体, 收率 76%。[M+1]⁺=666.3; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.10 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 4.2, 2.0 Hz, 4H), 4.66 (s, 1H), 4.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.53 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 6H)。

(2) 化合物 I-1-7 的合成

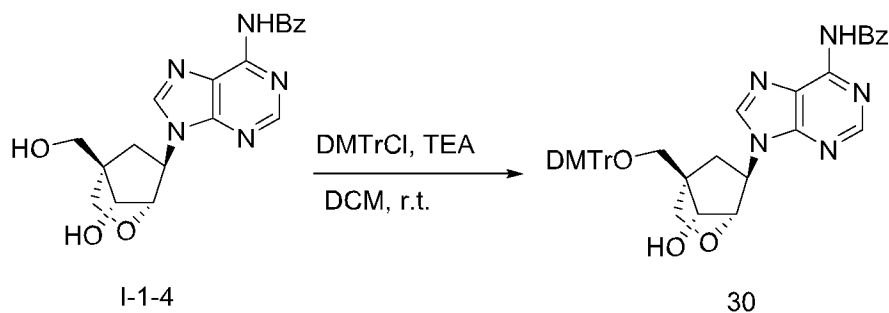


氮气气氛下, 化合物 24 (1.0g, 1.5mmol)、4,5-二氰基咪唑 (443mg, 3.75mmol) 溶于 10ml 干燥二氯甲烷中, 室温下滴加双(二异丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦 (1.1g, 3.75mmol), 继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 加入二氯甲烷和 0.1ml 三乙胺, 有机相依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品使用高压制备液相进行分离, 色谱柱为 C18, 流动相为乙腈 (含 0.0035% 二异丙胺): 水 (含 0.0035% 二异丙胺)=7:3, 得 660mg 白色固体, 收率 51%。 $[M+1]^+=866.4$; ^{31}P NMR: 147.27, 147.17。

实施例 8: 化合物 I-1-8 的合成



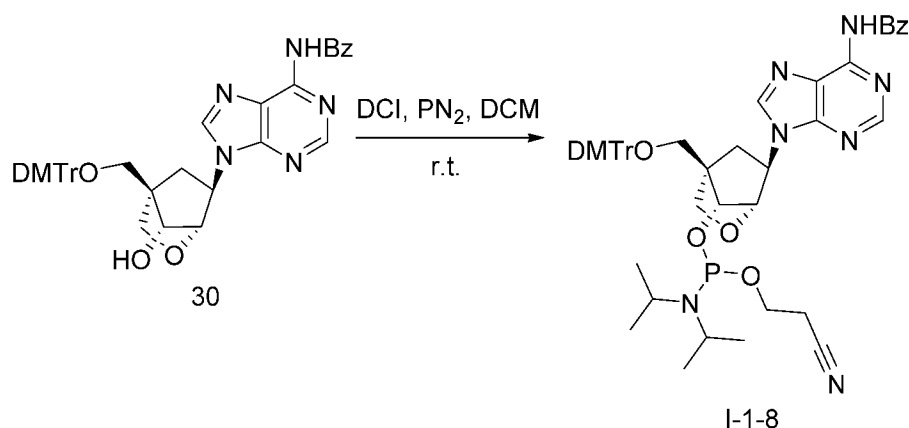
(1) 化合物 30 的合成



氮气气氛下, 化合物 I-1-4 (1g, 2.6mmol)、4,4'-双甲氧基三苯甲基氯 (1.9g, 5.72mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 降温至 0°C, 缓慢滴加三乙胺 (1.3g, 13mmol), 滴加完毕, 升温至室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕, 减压浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 乙酸乙酯: 三乙胺=1:1:0.1%, 得 1.3g 淡黄色固体, 收率 72.2%。 $[M+1]^+=684.3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 5H), 6.96 – 6.87 (m, 4H), 5.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J

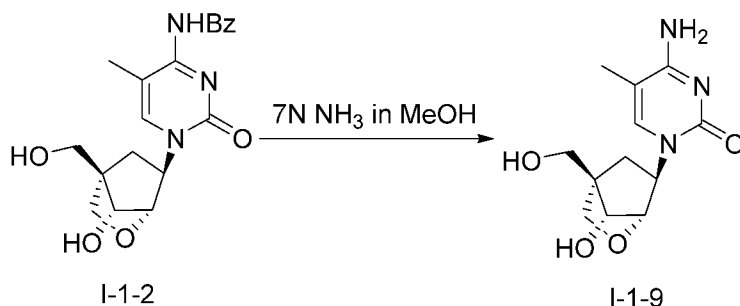
= 4.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.46-2.39(m, 1H)。

(2) 化合物 I-1-8 的合成



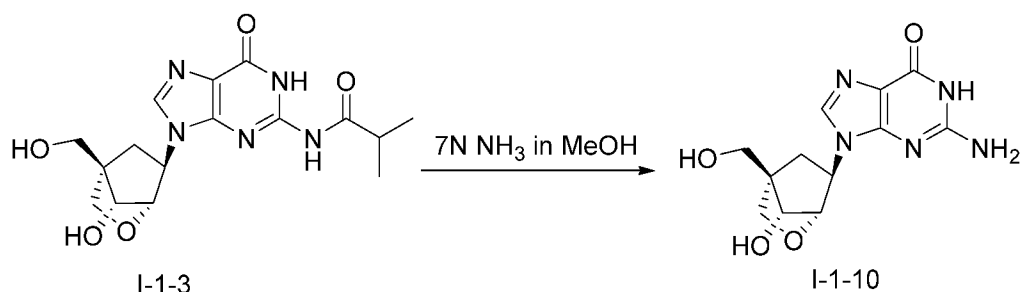
氮气气氛下，化合物 30 (800mg, 1.17mmol)、4,5-二氰基咪唑 (345mg, 2.92mmol) 溶于 10ml 干燥二氯甲烷中，室温下滴加双(二异丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦 (880mg, 2.92mmol)，继续搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕，加入二氯甲烷和 0.1ml 三乙胺，有机相依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品使用高压制备液相进行分离，色谱柱为 C18，流动相为乙腈 (含 0.0035% 二异丙胺)：水 (含 0.0035% 二异丙胺) = 8:2，得 550mg 白色固体，收率 53%。 $[M+1]^+ = 884.4$; ^{31}P NMR: 148.40, 148.31。

实施例 9: 化合物 I-1-9 的合成



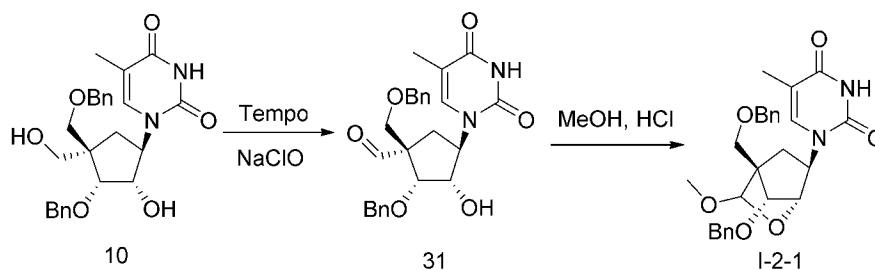
氮气气氛下化合物 I-1-2 (30mg, 0.081mmol) 溶于 3ml 7N 氨甲醇溶液中，室温下搅拌 4h。LCMS 监测反应完毕后，浓缩，少量甲醇打浆，过滤，得 18mg 白色固体，收率 83%。 $[M+1]^+ = 268.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (s, 1H), 6.90 (d, J = 171.7 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 13.6, 9.7 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.72 (ddd, J = 13.9, 5.8, 2.6 Hz, 1H)。

实施例 10: 化合物 I-1-10 的合成

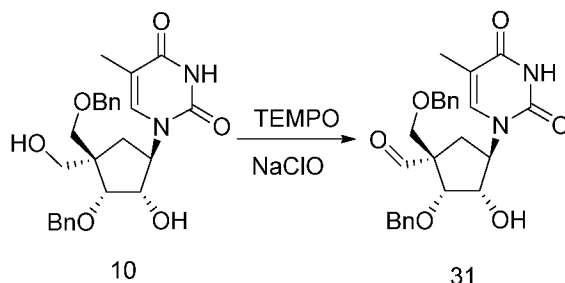


氮气气氛下化合物 I-1-3 (50mg, 0.14mmol) 溶于 5ml 7N 氨甲醇溶液中, 室温下搅拌 3 天。LCMS 监测反应完毕后, 浓缩, 少量甲醇打浆, 过滤, 得 35mg 白色固体, 收率 87%。[M+1]⁺=294.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.21 – 5.02 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 2H), 2.16 (qd, J = 13.7, 7.2 Hz, 2H)。

实施例 11: 化合物 I-2-1 的合成

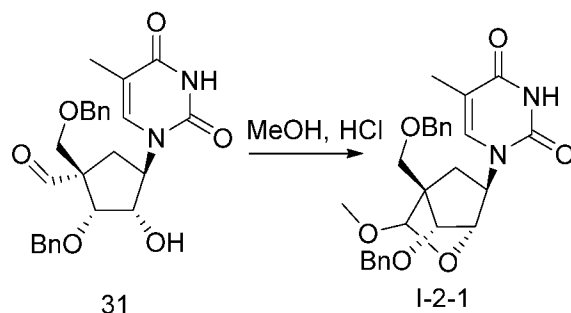


(1) 化合物 31 的合成



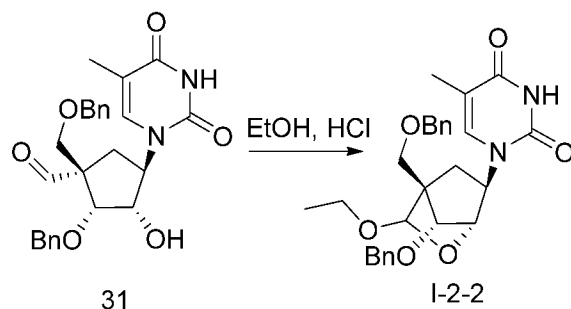
氮气气氛下, 化合物 10 (1.6g, 3.4mmol) 溶于 30ml 二氯甲烷和 30ml 水中, 加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (55mg, 0.35mmol)、溴化钾 (40mg, 0.34mmol), 降温至 0°C 下缓慢滴加 10% 次氯酸钠溶液 (3.5g, 4.8mmol) (用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=9), 滴加完毕后继续搅拌 1h。LCMS 监测反应完毕后, 加入硫代硫酸钠溶液淬灭, 分液, 水洗, 干燥, 浓缩。粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为乙酸乙酯: 石油醚=1:2~1:1, 得 950mg 固体, 收率 60%。[M+1]⁺=465.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.14 (m, 10H), 5.37 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.40 (dt, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.37 – 1.11 (m, 1H)。

(2) 化合物 I-2-1 的合成



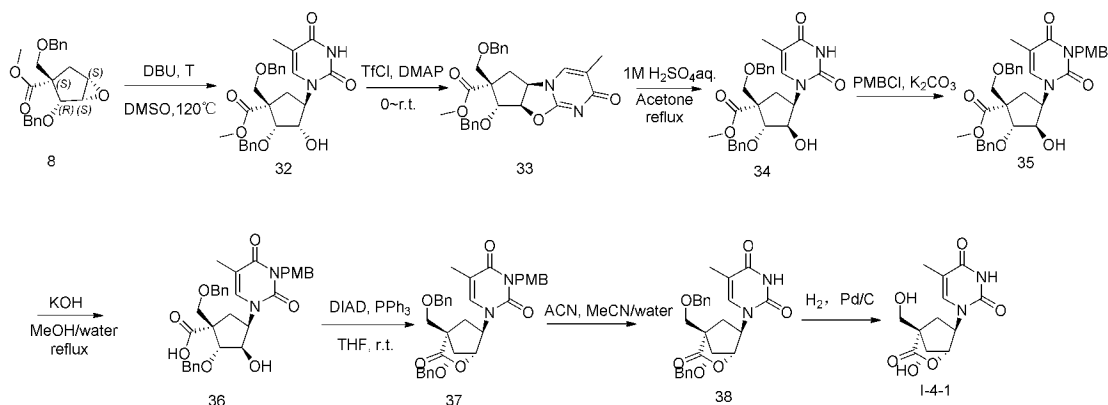
氮气气氛下，化合物 31 (400mg, 0.86mmol) 溶于 5ml 甲醇中，滴加 20 微升 30%氯化氢甲醇溶液，室温搅拌 4h。浓缩，粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:5，得 200mg，收率: 49%。 $[M+1]^+=479.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 10H), 7.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.38 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.66 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H)。

实施例 12: 化合物 I-2-2 的合成

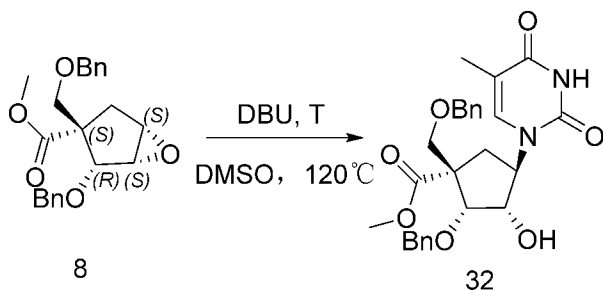


氮气气氛下，化合物 31 (400mg, 0.86mmol) 溶于 5ml 无水乙醇中，滴加 20 微升 30%氯化氢乙醇溶液，室温搅拌 4h。浓缩，粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:5，得 210mg，收率: 50%。 $[M+1]^+=493.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 10H), 7.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.66 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 13: 化合物 I-4-1 的合成

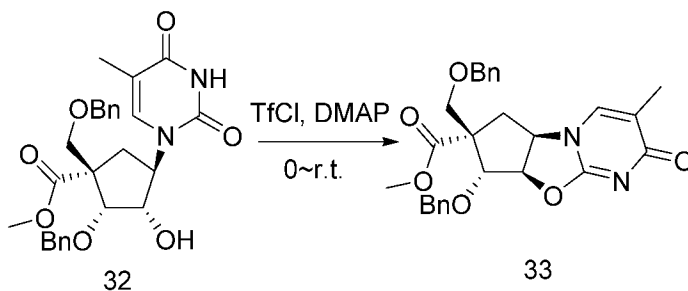


(1) 化合物 32 的合成



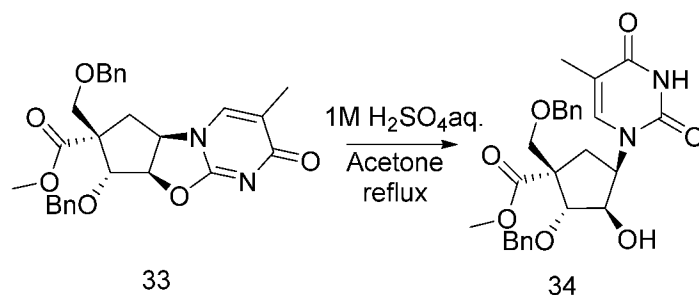
氮气气氛下，化合物 8 (10g, 27.1mmol)、胸腺嘧啶 (13.5g, 108.4mmol) 悬浮于 100ml 干燥的二甲基亚砜中，加入 1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一碳-7-烯 (41g, 271mmol)，升温至 120°C，搅拌反应 3h。LCMS 监测原料反应一半左右，降温，加入水，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=50:1，得 4.2g，收率：31%，回收化合物 8 5.4g。[M+1]⁺=495.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 10H), 5.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 4H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 13.7, 9.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 4H)。

(2) 化合物 33 的合成



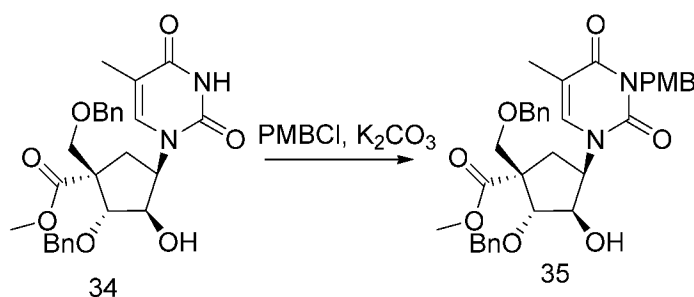
氮气气氛下，化合物 32 (4.2g, 8.5mmol)、4-二甲氨基吡啶 (4.1g, 33.6mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中，降温至 0°C 下，缓慢滴加三氟甲基磺酰氯 (4.3g, 25.5mmol)，滴加完毕自然升温至室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完毕后，加入水，分液，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品不经纯化，直接进入下一步反应。[M+1]⁺=477.2。

(3) 化合物 34 的合成



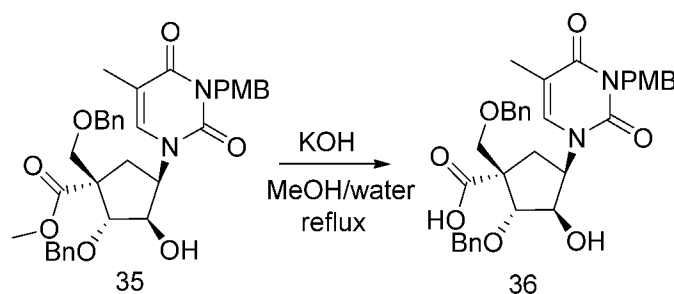
氮气气氛下，上一步所得化合物 33 粗品加入 100ml 丙酮和 100ml 1M 硫酸水溶液，加热回流过夜反应。LCMS 监测反应完毕，减压浓缩掉丙酮，残余物用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯：石油醚=2:1，得 3.4g，两步收率 80%。 $[M+1]^+=495.2$ ；¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 10H), 5.18 (ddd, J = 10.6, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.6, 10.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H)。

(4) 化合物 35 的合成



氮气气氛下，化合物 34 (3.4g, 6.9mmol)、碳酸钾 (2.8g, 20.6mmol)、4-甲氧基氯苄 (1.6g, 10.4mmol) 溶于 25ml 干燥 N,N-二甲基甲酰胺，升温至 50°C 下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应完毕后，降温加入水稀释，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯：石油醚=1:3，得 3.9g，收率 93%。 $[M+1]^+=615.3$ 。

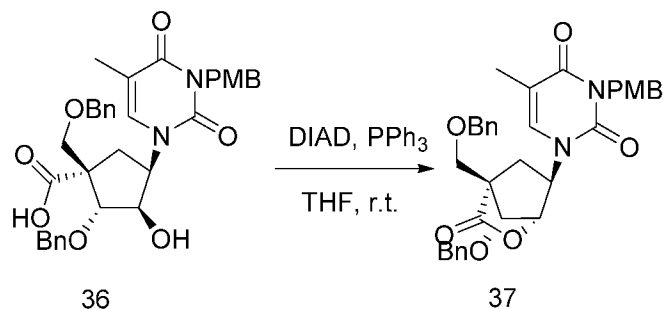
(5) 化合物 36 的合成



氮气气氛下，化合物 35 (500mg, 0.3mmol)、氢氧化钾 (138mg, 0.9mmol) 溶于 5ml 甲醇和 1ml 纯化水的混合溶剂中，加热回流过夜。LCMS 监测反应完

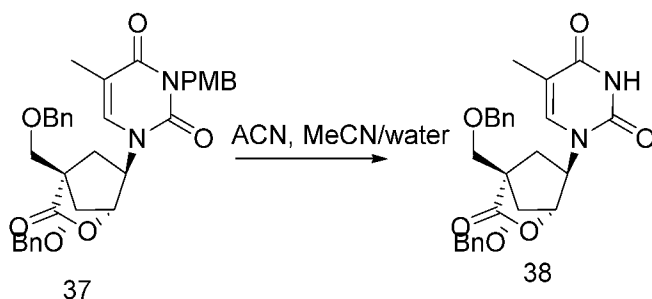
毕后，降温，反应液倒入水中，用盐酸调节 PH=3~4，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯：石油醚=1:1，得 280mg，收率 65%。[M+1]⁺=601.2。

(6) 化合物 37 的合成



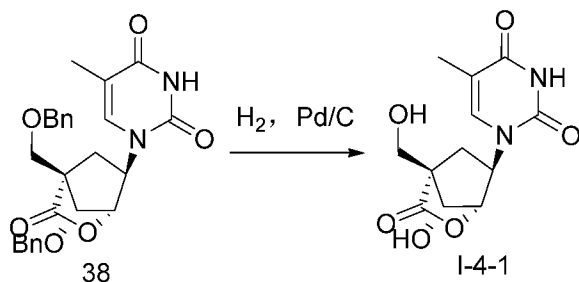
氮气气氛下，化合物 36 (280mg, 0.2mmol)、三苯基膦 (366mg, 0.6mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 (280mg, 0.6mmol) 溶于 5ml 干燥四氢呋喃中，室温搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕后，反应液浓缩，粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯：石油醚=1:4，得 240mg，收率 90%。[M+1]⁺=583.2。

(7) 化合物 38 的合成



氮气气氛下，化合物 37 (240mg, 0.16mmol)、硝酸铈铵 (670mg, 0.48mmol) 溶于 3ml 乙腈和 1ml 纯化水中，加热至 60°C 下搅拌 6h。LCMS 监测反应完毕，降温，反应液加入水，用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为乙酸乙酯：石油醚=1:1，得 65mg，收率 33%。[M+1]⁺=463.2。

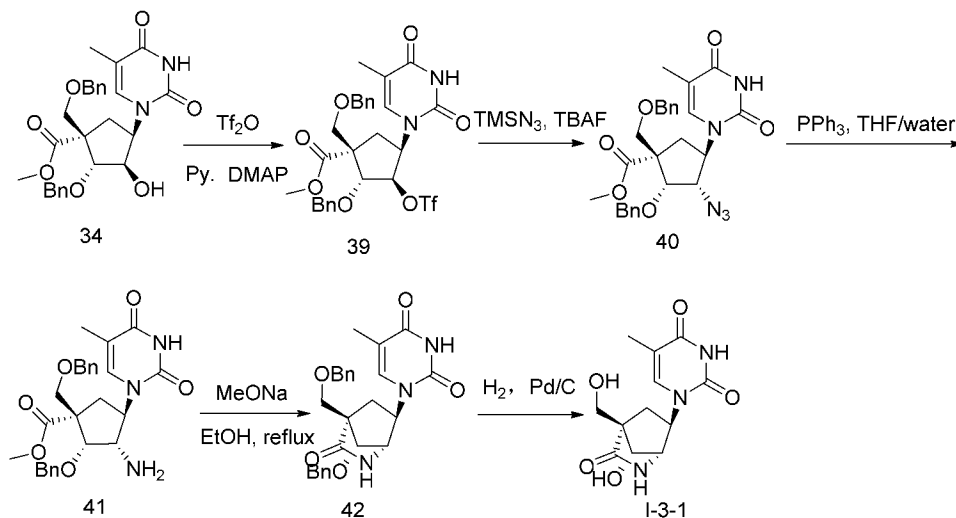
(8) 化合物 I-4-1 的合成



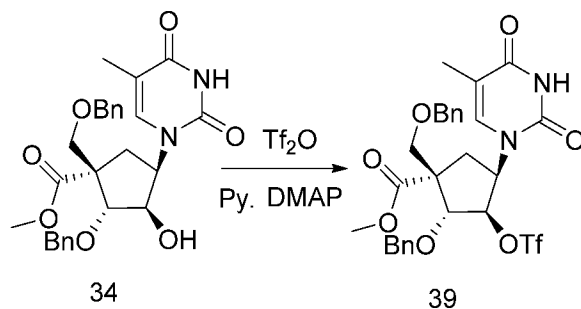
化合物 38 (65mg, 0.05mmol)、65mg 10% 钯碳 (含水 55%)，悬浮于 5ml 甲醇和 0.5ml 冰醋酸中，氢气置换三次，室温下搅拌 4 天。LCMS 监测原料几乎反应完毕，过滤，滤饼用 50% 甲醇水溶液洗涤，浓缩，粗品进行柱层析纯化，洗脱剂为二氯甲烷：甲醇=20:1，得 8mg 白色固体，收率 20%。[M+1]⁺=283.1。1H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 14.0, 9.5 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H)。

实施例 14: 化合物 I-3-1 的合成

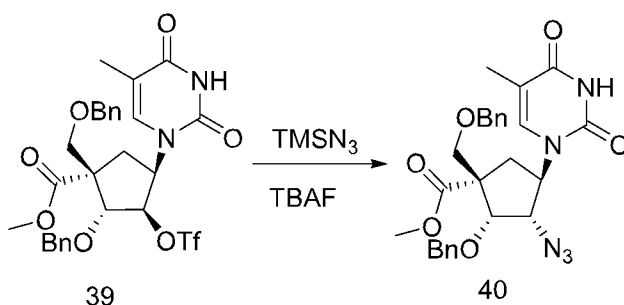


(1) 化合物 39 的合成



氮气气氛下, 化合物 34 (2.11g, 4.27mmol)、4-二甲氨基吡啶 (2.08g, 17.07mmol) 溶于 24ml 干燥的二氯甲烷和 6ml 吡啶中, 降温至 0°C 下缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (2.41g, 8.54mmol), 滴加完毕继续搅拌 3h。LCMS 监测反应完毕后, 有机相依次用 10% 柠檬酸水溶液饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为乙酸乙酯: 石油醚=1:3~1:1, 得 1.62g 泡沫状固体, 收率 61%。 $[\text{M}+1]^+=627.2$ 。

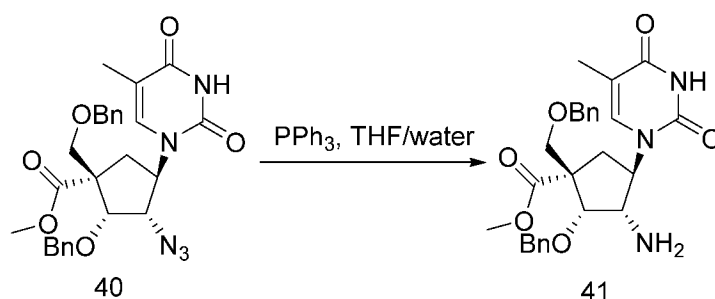
(2) 化合物 40 的合成

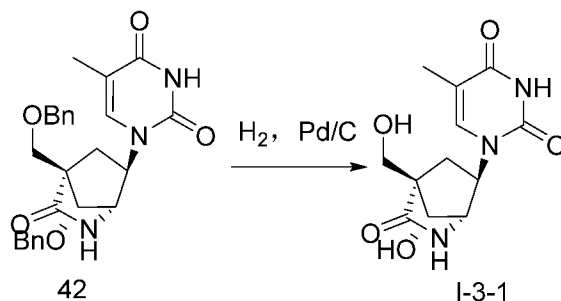


氮气气氛下, 化合物 39 (870mg, 1.39mmol)、叠氮基三甲基硅烷 (480mg,

4.17mmol) 溶于 8ml 干燥四氢呋喃中, 滴加 4.2ml 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液, 室温下搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕, 减压浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:3~1:1, 得 630mg。[M+1]⁺=520.2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.66 (s, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 10H), 7.03 (s, 1H), 5.02 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.9, 9.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H)。

(3) 化合物 41 的合成





化合物 42 (25mg, 0.054mmol)、25mg10%钯碳 (含 55%水) 悬浮于 5ml 甲醇和 1ml 醋酸中, 氢气置换 3 次, 室温下搅拌过夜。LCMS 监测反应完毕, 过滤, 滤饼用 50%甲醇水溶液洗涤, 浓缩, 粗品进行柱层析纯化, 洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=5:1, 得 8mg 白色固体, 收率 60%。[M+1]⁺=282.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.2, 4.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.81 – 1.75 (m, 1H)。

实施例 15 寡核酸类似物的合成与纯化

通过寡核苷酸自动合成仪, 利用固相载体和亚磷酰胺核苷单体以 0.2umol 量级进行脱保护、偶联、加帽、氧化、氨解等多步固相合成含有在上述化合物 I-1-5 中得到的 10mer 的寡核酸类似物, 如表 1 所示, 其中序列中表示为 X。

使用离子对反相液相色谱纯化所得寡核酸类似物粗品, 色谱柱为 NanoQ-15L 9.5ml (8X190 mm) 离子交换柱, 流速 2ml/min, 流动相 A 为 10mM 氢氧化钠溶液, 流动相 B 为 10mM 氢氧化钠和 2.0M 氯化钠溶液, 进行梯度洗脱, 得到纯度符合要求的寡核酸。

表 1

寡核苷酸		纯度 (%)	LC-MS	
			计算值 (M-H ⁻)	实测值 (M-H ⁻)
反义链 1	5'-TTTTTTTTTX-3'	97.9	3005.02	3005.8
反义链 2	5'-TTTTTTTXXT-3'	94.5	3005.02	3005.2
对照反义链	5'-TTTTTTTTTT-3'	98.4	2978.98	2979.2

实施例 16 熔解温度 (T_m) 的测试

退火处理上述实施例 15 中合成的反义链 1、反义链 2、对照反义链与正义链 (5'-AAAAAAAAAA-3') 后, 通过测定 T_m, 检测反义链的杂交链形成能力。

将 1mL (0.5 OD/mL) 正义链 与 1mL (0.5 OD/mL) 反义链混合搅拌均匀, 90°C 加热 10min 后冷却至室温。随后用紫外分光光度计 (Agilent, Cary3500 UV-Vis) 测定样品的 T_m 值, 将样品置于带盖及温度探头的比色皿中, 设定温度以每分钟 0.5°C 或 1.0°C 的方式从 20~25°C 上升到 70~80°C, 以 0.5°C 的间隔测定 260nm 处的紫外吸收。

表 2

反义链	Tm(°C)	ΔTm/mod.(°C)
反义链 1	46.3	+3.3
反义链 2	45.1	+2.1
对照反义链	43	-

表 2 结果显示，与天然寡核酸相比，含本发明的碳环核苷化合物 X 的寡核苷酸相对单链寡 RNA 的 Tm 值都高，显示了高的结合亲和性。

实施例 17 核酸酶抗性的评价

对于上述实施例 15 中合成的反义链 1、反义链 2、的各寡核苷酸，研究各寡核苷酸对从 3' 侧分解的核酸外切酶的抗性。将寡核苷酸 (5'-TTTTTTTTTT-3') 作为对照。

将含有 750pmol 寡核苷酸的缓冲液溶液 (65μL) 在 37°C 保持 5 分钟后，混合含有 5μg/mL 蛇毒磷酸二酯酶 (Crotalus adamanteus venom phosphodiesterase (C AVP): Merck KGaA, Darmstadt, Germany 公司) 的缓冲液溶液 (35μL)。由 HPLC (Thermo UltiMate 3000, 分析柱 Waters XBridge™ Shield RP18 3.5μm (4.6mm×150mm)) 经时地测定寡核苷酸的分解。使用的缓冲液组成 (最终浓度) 为 50mM TrisHCl (pH8.0)、10mM MgCl₂, 测定前充分脱气。HPLC 的定量条件如下所示。

[HPLC 定量条件]

流动相: A 液 0.1M 三乙基乙酸铵缓冲液、pH7.0

B 液 0.1M 三乙基乙酸铵缓冲液: 乙腈=1:1 (v/v)、pH7.0

梯度: 15→40% (v/v) B 液 (7 分钟)

使用的柱: Waters XBridge™ Shield RP18 3.5μm (4.6mm×150mm)

流速: 1.0mL/分钟

柱温: 50°C

检测: UV (268nm)

在图 1 中显示结果。图 1 中, “残存寡核苷酸 (%)” 表示相对于 0 时刻的未分解寡核苷酸 (10mer), 测定时刻的未分解寡核苷酸 (10mer) 的残存率。

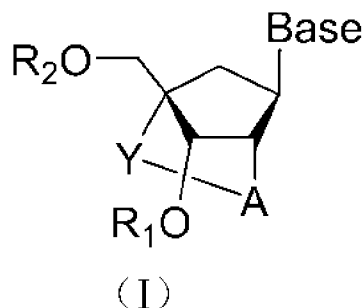
图 1 结果显示, 在 3' 侧末端含有本发明的碳环核苷化合物 X 的寡核苷酸即使在核酸酶处理 40 分钟后也仍然残存 70% 以上未反应, 难以分解。在 3' 侧第 3 位含有化合物 X 的寡核苷酸在核酸酶处理 5 分钟后也残存 10% 以上未反应。相对于此, 含有全天然胸苷的寡核苷酸在核酸酶处理 5 分钟后基本完全分解。因此, 含有本发明的碳环核苷化合物 X 的寡核苷酸显示出高于含有全天然胸苷的寡核苷酸的酶抗性。

工业上的可利用性

根据本发明, 提供具有构象锁定的碳环核苷和寡核苷酸。包含该构象锁定的碳环核苷的寡核苷酸具有高的结合亲和性和核酸酶抗性, 可期待应用于核酸药物。

权利要求书

1. 一种如下式 (I) 所示的化合物或其盐:



式中,

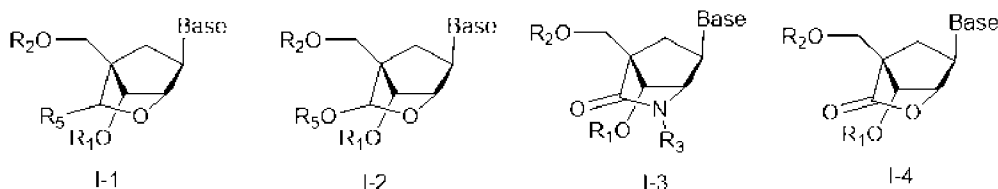
R_1 和 R_2 分别独立表示为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、苯基、 (C_{1-3}) 烷基-苯基、杂环或 (C_{1-3}) 烷基-杂环、一个羟基的保护基团、一个含一个或多个取代基的硅基团、一个含寡核苷酸合成用保护基的磷酸基团、磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯;

A 为 O、S 或 NR_3 ; R_3 为氢原子、包含 1-6 个碳原子的烷基、含 1-6 个碳原子的卤代烷基、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 或 $-C(O)N(R_4)_2$; R_4 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

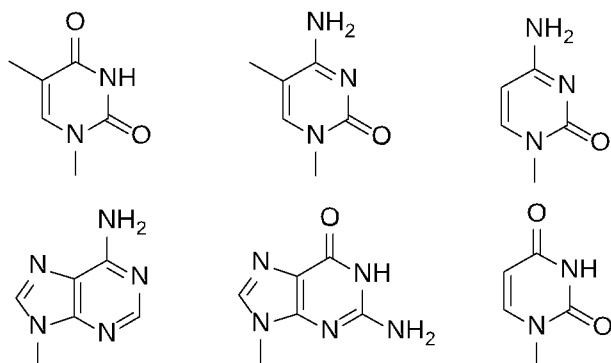
Y 为 $C=O$ 、 CHR_5 或 $CHOR_5$; R_5 为 H 或包含 1-6 个碳原子的烷基或含 1-6 个碳原子的卤代烷基;

Base 为碱基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述式 (I) 由以下的式(I-1)~(I-4)的任意一个表示:

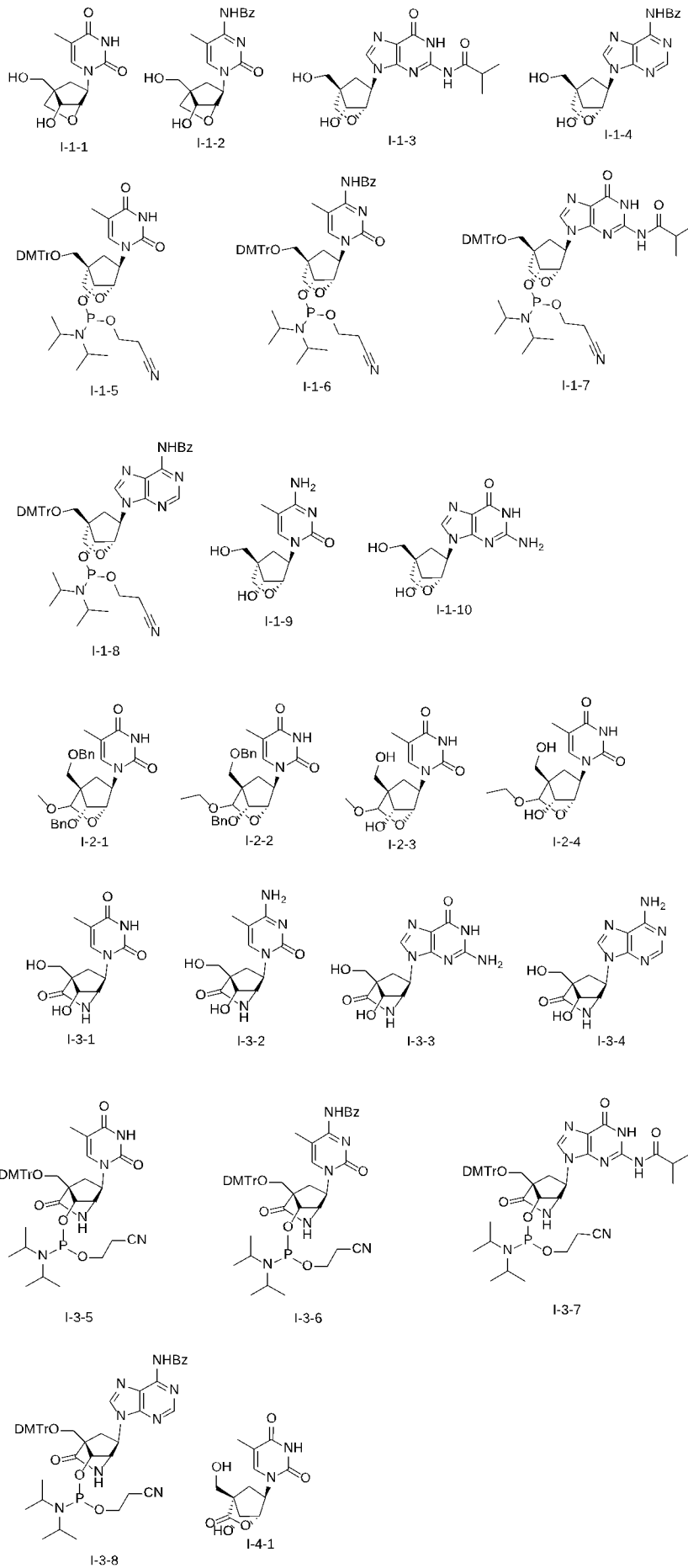


3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其特征在于, Base 选自以下任一基团:

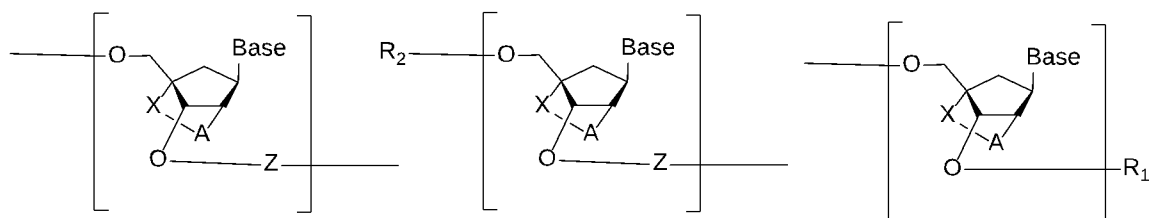


4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述包含 1-6 个碳原子的烷基为直链烷基、支链烷基、环烷基或 (C_{1-4}) 烷基- (C_{3-7}) 环烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述的式 (I) 化合物具有如下式所示的任一结构:



6. 一种寡核苷酸或其药学上可接受的盐，其特征在于，其含有至少 1 个以下的式(II)~(IV)所示的结构：



(II)

(III)

(IV)

式中，Z 是磷酸酯、硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯和烷基磷酸酯。

7. 一种权利要求 6 中所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于，包括使用式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐合成寡核苷酸的工序。

8. 一种权利要求 6-7 中所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于，包括使用至少 1 个权利要求 5 所示的化合物或其药学上可接受的盐合成寡核苷酸的工序。

9. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或盐，以及药学上可接受的赋形剂。

10. 一种根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物及盐在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰 RNA 或核酸转移的药物中的用途。

11. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种权利要求 6-8 中任一项所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

12. 一种根据权利要求 6-8 任一项所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐在制备用于基因治疗、基因疫苗接种、反义治疗、干扰 RNA 或核酸转移的药物中的用途。

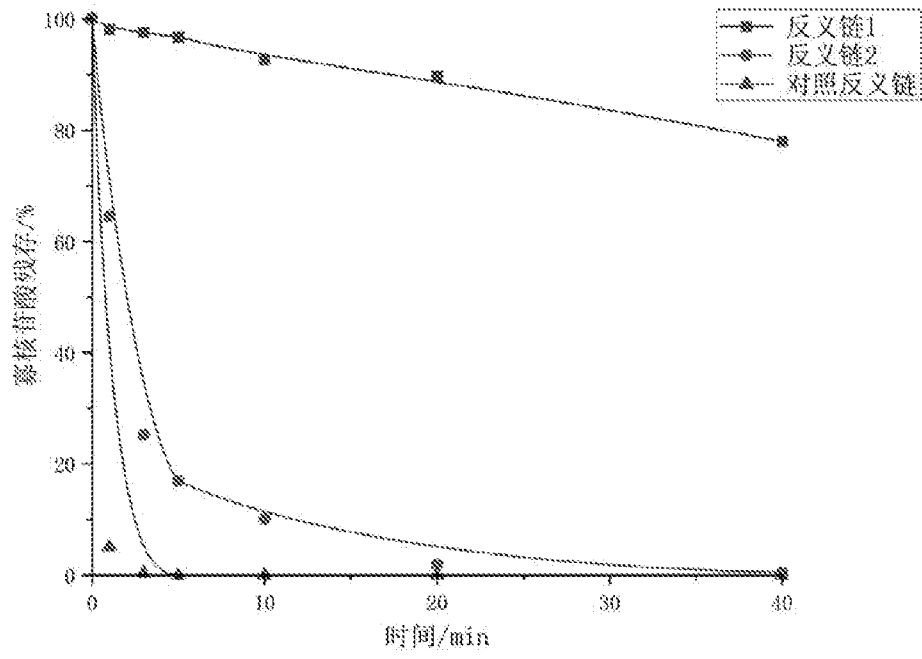


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/117016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/04(2006.01)i; C07D407/02(2006.01)i; C07H19/01(2006.01)i; A61K31/712(2006.01)i; A61P43/00(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:C07D; C07H; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN, VCN, CNTXT, EPTXTC, DWPI, CNKI, 万方, WANFANG, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 读秀, DUXIU, 南京瑞孚医药, 南京红地生物, 陈鹿鹿, 程光, 董吉, 碳环核苷, 核苷酸, 反义, 桥, 锁, 双环, 病毒, carbocyclic, nucleoside, antoymous, locked, nucleic, bridged, bicyclic, virus, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KARIMIAHMADABADI, M. et al. "Distal Two-Bond versus Three-Bond Electronegative Oxo-Substituent Effect Controls the Kinetics and Thermodynamics of the Conversion of a C-Nitroso Function to the Corresponding Oxime in the Conformationally Locked Pentofuranose (Bicyclo[2.2.1]heptane) System" <i>The Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 79, 22 July 2014 (2014-07-22), pages 7266-7276 page 7267, figure 1	1-12
X	OHNO, M. et al. "Nucleotide Analogues Containing 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane and L- α -threofuranosyl Ring Systems: Interactions with P2Y Receptors" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 12, 09 September 2004 (2004-09-09), pages 5619-5630 page 5621, scheme 1	1-12
X	KIM, H. S. et al. "Synthesis of a Novel Conformationally Locked Carbocyclic Nucleoside Ring System" <i>Organic Letters Journal</i> , Vol. 5, No. 10, 18 April 2003 (2003-04-18), pages 1665-1668 page 1666, figure 1, and page 1667, scheme 2	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 December 2023

Date of mailing of the international search report

08 December 2023

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/CN2023/117016

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03095467 A1 (SANTARIS PHARMA A/S et al.) 20 November 2003 (2003-11-20) claim 45, and description, pages 11-12, compound	1-12
X	CN 1279687 A (EXIQON A/S) 10 January 2001 (2001-01-10) claims 1-43, and figures 33-36	1-12
X	US 2004014959 A1 (SORENSEN MADSDETLEF et al.) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 1-50, and figure 2 and figures 8-12	1-12
A	WO 2011156202 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 15 December 2011 (2011-12-15) claims 1-92, and description, pages 83-85	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/117016

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	03095467	A1	20 November 2003	AU	2003222743	A1	11 November 2003
				AU	2003222743	B2	11 December 2008
				DK	1501848	T3	22 October 2007
				ATE	369375	T1	15 August 2007
				ES	2290448	T3	16 February 2008
				EP	1501848	A1	02 February 2005
				EP	1501848	B1	08 August 2007
				JP	2005532319	A	27 October 2005
				JP	4476802	B2	09 June 2010
				CA	2484526	A1	20 November 2003
				CA	2484526	C	13 October 2009
				DE	60315444	D1	20 September 2007
				DE	60315444	T2	30 April 2008
				-----	-----	-----	-----
CN	1279687	A	10 January 2001	IL	135000	A	30 November 2011
				EP	2341058	A2	06 July 2011
				EP	2341058	A3	23 November 2011
				EP	1557424	A1	27 July 2005
				ATE	293123	T1	15 April 2005
				IL	185568	A0	06 January 2008
				IL	185568	A	30 November 2011
				WO	9914226	A2	25 March 1999
				WO	9914226	A3	05 August 1999
				EP	2341057	A2	06 July 2011
				EP	2341057	A3	23 November 2011
				CA	2303299	A1	25 March 1999
				CA	2303299	C	23 February 2016
				EP	2253639	A1	24 November 2010
				IL	185570	A0	06 January 2008
				IL	185570	A	29 February 2012
				AU	9063398	A	05 April 1999
				JP	2007211025	A	23 August 2007
				JP	5677716	B2	25 February 2015
				DE	04020014	T1	26 January 2006
				DE	69829760	D1	19 May 2005
				DE	69829760	T2	02 March 2006
				DE	69829760	T3	14 April 2016
				IL	135000	A0	20 May 2001
				NZ	503765	A	26 April 2002
				HK	1033946	A1	05 October 2001
				EP	1015469	A2	05 July 2000
				EP	1015469	B1	13 April 2005
				EP	1015469	B2	18 November 2015
				ES	2242291	T3	01 November 2005
				ES	2242291	T5	11 March 2016
				IL	185569	A0	06 January 2008
				IL	185569	A	29 February 2012
JP	2002521310	A	16 July 2002				
JP	4236812	B2	11 March 2009				
KR	20010030586	A	16 April 2001				
KR	100414936	B1	13 January 2004				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2023/117016

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2004014959	A1	22 January 2004	US	7569575	B2	04 August 2009
				US	2012165514	A1	28 June 2012
				US	8492390	B2	23 July 2013
				US	2010216983	A1	26 August 2010
				US	8084458	B2	27 December 2011
<hr/>							
WO	2011156202	A1	15 December 2011	US	20130131147	A1	23 May 2013
				EP	2580228	B1	23 March 2016
<hr/>							

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D405/04(2006.01)i; C07D407/02(2006.01)i; C07H19/01(2006.01)i; A61K31/712(2006.01)i; A61P43/00(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:C07D; C07H; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>STN,VCN,CNTXT,EPTXTC,DWPI,CNKI,万方,百度学术,读秀,南京瑞孚医药,南京红地生物,陈鹿鹿,程光,董吉,碳环核苷,核苷酸,反义,桥,锁,双环,病毒,carbocyclic,nucleoside,antoymous,locked,nucleic,bridged,bicyclic,virus,结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KARIMIAHMADABADI,M.等. "Distal Two-Bond versus Three-Bond Electronegative Oxo-Substituent Effect Controls the Kinetics and Thermodynamics of the Conversion of a C-Nitroso Function to the Corresponding Oxime in the Conformationally Locked Pentofuranose (Bicyclo[2.2.1]heptane) System" J. Org. Chem., 第79卷, 2014年7月22日 (2014 - 07 - 22), 第7266-7276页 第7267页图1</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>OHNO,M.等. "Nucleotide analogues containing 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane and L-α-threo-furanosyl ring systems: interactions with P2Y receptors" Bioorg. Med. Chem., 第12卷, 2004年9月9日 (2004 - 09 - 09), 第5619-5630页 第5621页Scheme 1</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>KIM,H.S.等. "Synthesis of a Novel Conformationally Locked Carbocyclic Nucleoside Ring System" Org. Lett., 第5卷, 第10期, 2003年4月18日 (2003 - 04 - 18), 第1665-1668页 第1666页图1和第1667页Scheme 2</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 03095467 A1 (SANTARIS PHARMA A/S等) 2003年11月20日 (2003 - 11 - 20) 权利要求45和说明书第11-12页化合物</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	KARIMIAHMADABADI,M.等. "Distal Two-Bond versus Three-Bond Electronegative Oxo-Substituent Effect Controls the Kinetics and Thermodynamics of the Conversion of a C-Nitroso Function to the Corresponding Oxime in the Conformationally Locked Pentofuranose (Bicyclo[2.2.1]heptane) System" J. Org. Chem., 第79卷, 2014年7月22日 (2014 - 07 - 22), 第7266-7276页 第7267页图1	1-12	X	OHNO,M.等. "Nucleotide analogues containing 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane and L- α -threo-furanosyl ring systems: interactions with P2Y receptors" Bioorg. Med. Chem., 第12卷, 2004年9月9日 (2004 - 09 - 09), 第5619-5630页 第5621页Scheme 1	1-12	X	KIM,H.S.等. "Synthesis of a Novel Conformationally Locked Carbocyclic Nucleoside Ring System" Org. Lett., 第5卷, 第10期, 2003年4月18日 (2003 - 04 - 18), 第1665-1668页 第1666页图1和第1667页Scheme 2	1-12	X	WO 03095467 A1 (SANTARIS PHARMA A/S等) 2003年11月20日 (2003 - 11 - 20) 权利要求45和说明书第11-12页化合物	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	KARIMIAHMADABADI,M.等. "Distal Two-Bond versus Three-Bond Electronegative Oxo-Substituent Effect Controls the Kinetics and Thermodynamics of the Conversion of a C-Nitroso Function to the Corresponding Oxime in the Conformationally Locked Pentofuranose (Bicyclo[2.2.1]heptane) System" J. Org. Chem., 第79卷, 2014年7月22日 (2014 - 07 - 22), 第7266-7276页 第7267页图1	1-12															
X	OHNO,M.等. "Nucleotide analogues containing 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane and L- α -threo-furanosyl ring systems: interactions with P2Y receptors" Bioorg. Med. Chem., 第12卷, 2004年9月9日 (2004 - 09 - 09), 第5619-5630页 第5621页Scheme 1	1-12															
X	KIM,H.S.等. "Synthesis of a Novel Conformationally Locked Carbocyclic Nucleoside Ring System" Org. Lett., 第5卷, 第10期, 2003年4月18日 (2003 - 04 - 18), 第1665-1668页 第1666页图1和第1667页Scheme 2	1-12															
X	WO 03095467 A1 (SANTARIS PHARMA A/S等) 2003年11月20日 (2003 - 11 - 20) 权利要求45和说明书第11-12页化合物	1-12															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年12月1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年12月8日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>李伟</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962165</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1279687 A (埃克西康有限公司) 2001年1月10日 (2001 - 01 - 10) 权利要求1-43和说明书附图33-36	1-12
X	US 2004014959 A1 (SORENSEN MADSEN等) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 权利要求1-50和说明书附图2和图8-12	1-12
A	WO 2011156202 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.等) 2011年12月15日 (2011 - 12 - 15) 权利要求1-92和说明书第83-85页	1-12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/117016

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 03095467 A1	2003年11月20日	AU 2003222743 A1	2003年11月11日
		AU 2003222743 B2	2008年12月11日
		DK 1501848 T3	2007年10月22日
		ATE 369375 T1	2007年8月15日
		ES 2290448 T3	2008年2月16日
		EP 1501848 A1	2005年2月2日
		EP 1501848 B1	2007年8月8日
		JP 2005532319 A	2005年10月27日
		JP 4476802 B2	2010年6月9日
		CA 2484526 A1	2003年11月20日
		CA 2484526 C	2009年10月13日
		DE 60315444 D1	2007年9月20日
		DE 60315444 T2	2008年4月30日
		CN 1279687 A	2001年1月10日
EP 2341058 A2	2011年7月6日		
EP 2341058 A3	2011年11月23日		
EP 1557424 A1	2005年7月27日		
ATE 293123 T1	2005年4月15日		
IL 185568 A0	2008年1月6日		
IL 185568 A	2011年11月30日		
WO 9914226 A2	1999年3月25日		
WO 9914226 A3	1999年8月5日		
EP 2341057 A2	2011年7月6日		
EP 2341057 A3	2011年11月23日		
CA 2303299 A1	1999年3月25日		
CA 2303299 C	2016年2月23日		
EP 2253639 A1	2010年11月24日		
IL 185570 A0	2008年1月6日		
IL 185570 A	2012年2月29日		
AU 9063398 A	1999年4月5日		
JP 2007211025 A	2007年8月23日		
JP 5677716 B2	2015年2月25日		
DE 04020014 T1	2006年1月26日		
DE 69829760 D1	2005年5月19日		
DE 69829760 T2	2006年3月2日		
DE 69829760 T3	2016年4月14日		
IL 135000 A0	2001年5月20日		
NZ 503765 A	2002年4月26日		
HK 1033946 A1	2001年10月5日		
EP 1015469 A2	2000年7月5日		
EP 1015469 B1	2005年4月13日		
EP 1015469 B2	2015年11月18日		
ES 2242291 T3	2005年11月1日		
ES 2242291 T5	2016年3月11日		
IL 185569 A0	2008年1月6日		
IL 185569 A	2012年2月29日		
JP 2002521310 A	2002年7月16日		
JP 4236812 B2	2009年3月11日		
KR 20010030586 A	2001年4月16日		
KR 100414936 B1	2004年1月13日		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/117016

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2004014959	A1	2004年1月22日	US	7569575	B2	2009年8月4日
				US	2012165514	A1	2012年6月28日
				US	8492390	B2	2013年7月23日
				US	2010216983	A1	2010年8月26日
				US	8084458	B2	2011年12月27日
WO	2011156202	A1	2011年12月15日	US	20130131147	A1	2013年5月23日
				EP	2580228	B1	2016年3月23日