



(21) 申請案號：110107291

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 02 日

(51) Int. Cl.:

C07K11/02 (2006.01)

A61K38/15 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2020/03/02 歐洲專利局 20382152.5  
 2020/03/13 歐洲專利局 20382192.1  
 2020/04/02 歐洲專利局 20382266.3  
 2020/04/27 歐洲專利局 20382339.8  
 2020/09/16 歐洲專利局 20382815.7  
 2020/09/16 歐洲專利局 20382816.5

(71) 申請人：西班牙商瑪製藥股份有限公司 (西班牙) PHARMA MAR, S.A. (ES)  
 西班牙

(72) 發明人：費爾南德斯 蘇薩 何塞 瑪麗亞 FERNANDEZ-SOUSA, JOSE MARIA (ES)；阿  
 維萊斯 馬里昂 佩巴羅 AVILES MARIN, PABLO (ES)；落撒達 岡薩雷斯 亞  
 歷杭德羅 LOSADA GONZALEZ, ALEJANDRO (ES)；福迪奧 姆納茲 薩爾瓦  
 多 FUDIO MUNOZ, SALVADOR (ES)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

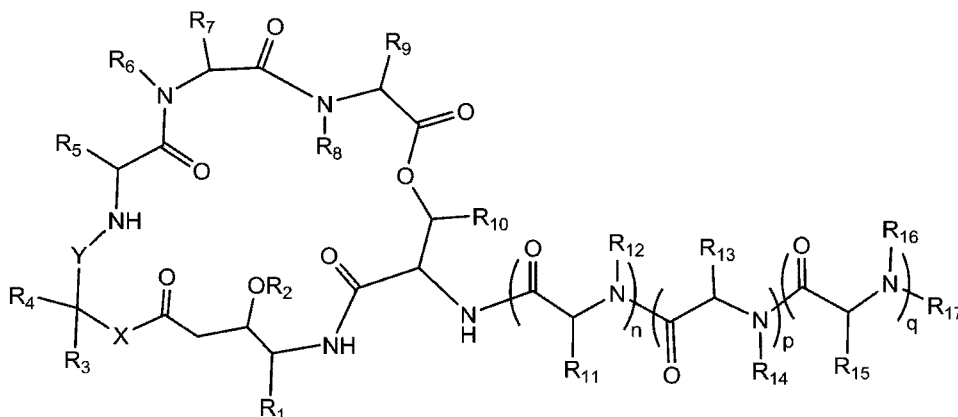
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：38 共 127 頁

(54) 名稱

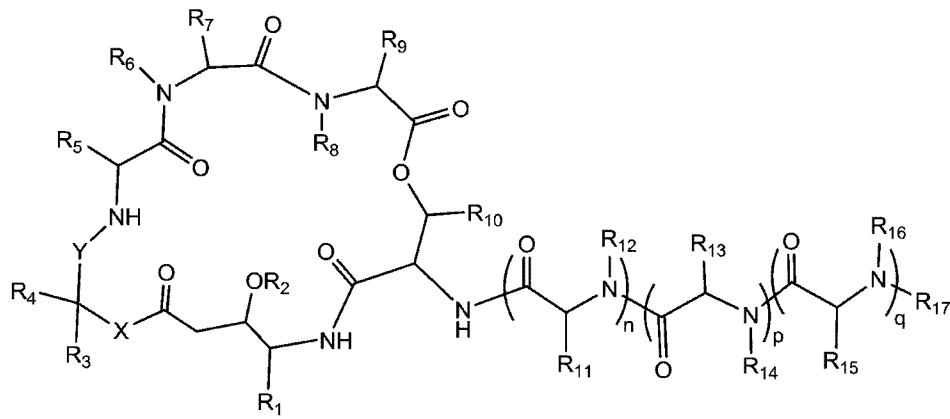
用於治療冠狀病毒感染之化合物

(57) 摘要

用於治療冠狀病毒感染之通式 I 之化合物

其中 X、Y、n、p、q 和 R<sub>1</sub>-R<sub>17</sub> 具有不同之含義。

A compound of general formula I



wherein X, Y, n, p, q, and R<sub>1</sub>-R<sub>17</sub> take various meanings, for use in the treatment of Coronavirus infection.

指定代表圖：

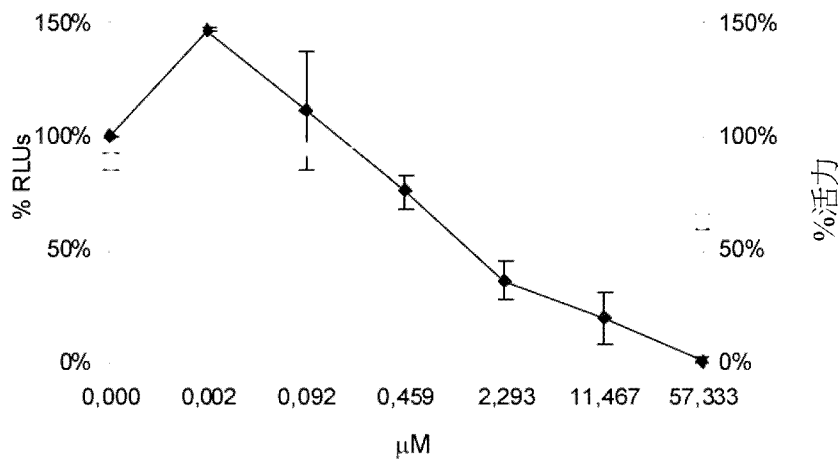


圖 1A

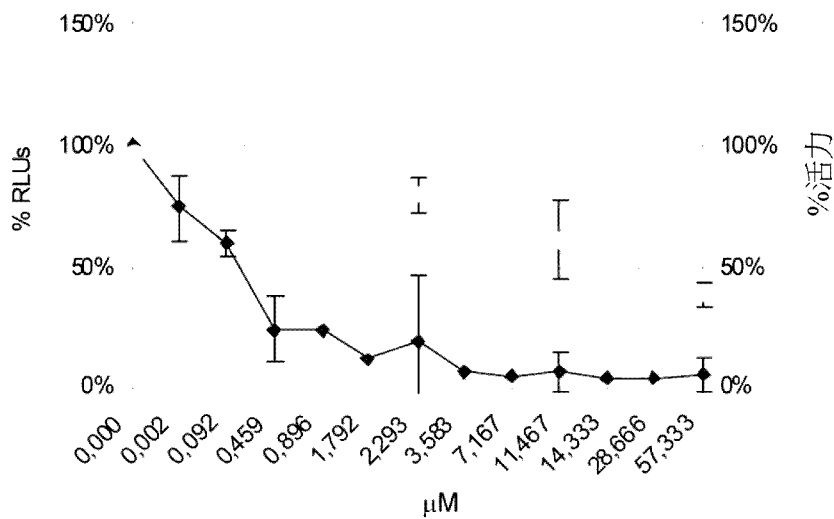
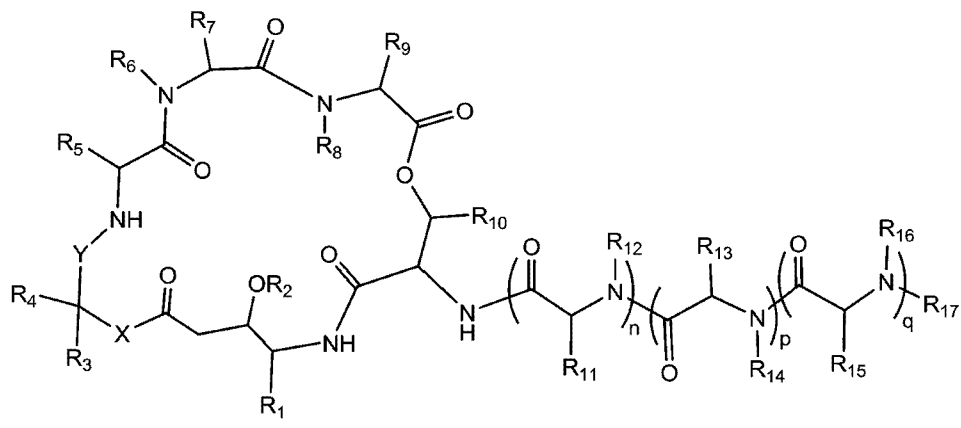


圖 1B

特徵化學式：





202144380

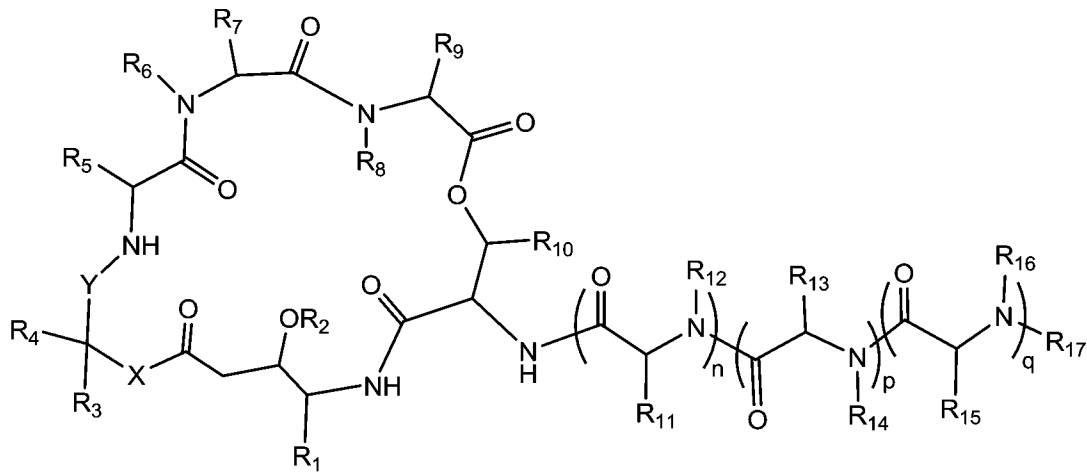
**【發明摘要】**

**【中文發明名稱】** 用於治療冠狀病毒感染之化合物

**【英文發明名稱】** Compounds for use in the treatment of Coronavirus infection

**【中文】**

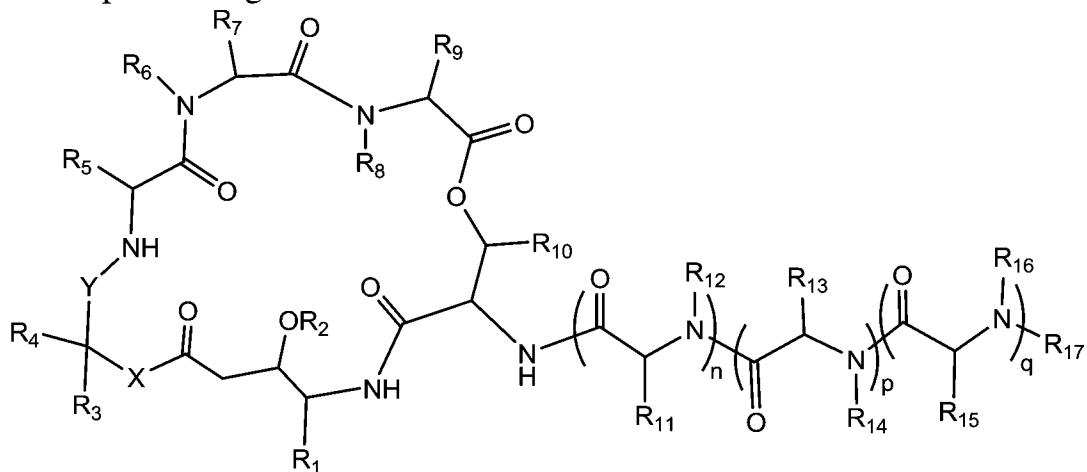
用於治療冠狀病毒感染之通式I之化合物



其中X、Y、n、p、q和R<sub>1</sub>-R<sub>17</sub>具有不同之含義。

**【英文】**

A compound of general formula I



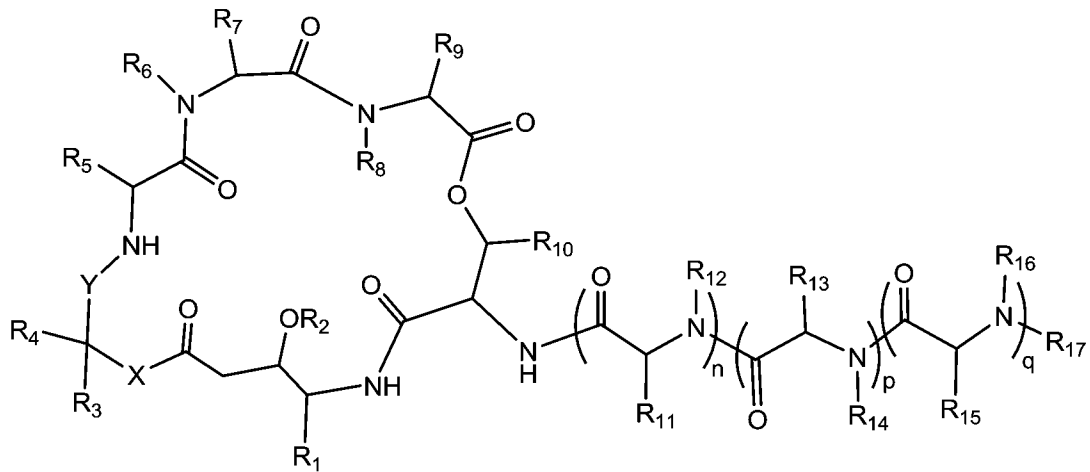
wherein X, Y, n, p, q, and R<sub>1</sub>-R<sub>17</sub> take various meanings, for use in the treatment of Coronavirus infection.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療冠狀病毒感染之化合物

【英文發明名稱】 Compounds for use in the treatment of Coronavirus infection

### 【技術領域】

【0001】 本發明系關於冠狀病毒感染之治療。

### 【先前技術】

【0002】 冠狀病毒 (CoV) 系包膜之單股正鏈RNA病毒，其基因組範圍於26.2-31.7kb之間。這個大的、帽狀的和多聚腺苷酸化的基因組包含七個常見之冠狀病毒基因，其順序如下：5'-ORF1a-ORF1b-S-ORF3-E-M-N-3'。ORF1a/b產生基因組長度mRNA (mRNA1)，其編碼多蛋白1a (pp1a) 和pp1ab形式之兩個重疊之病毒複製酶蛋白。這些多蛋白被病毒編碼之蛋白酶酶解成成熟之非結構蛋白 (nsp1至nsp16)，非結構蛋白組裝形成膜相關之病毒複製酶-轉錄酶複合物 (RTC)。基因組之最後三分之一產生亞基因組 (sg) mRNA，其編碼四種結構蛋白，刺突 (S)、包膜 (E)、膜 (M) 和核衣殼 (N)，以及許多輔助蛋白。CoV 屬於Nidovirales目之冠狀病毒科之冠狀病毒亞科。該科包括 $\alpha$ -冠狀病毒、 $\beta$ -冠狀病毒、 $\gamma$ -冠狀病毒和 $\delta$ -冠狀病毒四個屬。(SARS) 嚴重急性呼吸綜合征-CoV-2和SARS-CoV屬於 $\beta$ -冠狀病毒屬，約占其基因組之80%。冠狀病毒N蛋白於感染細胞內大量產生。N蛋白具有多種功能，包括與病毒RNA結合形成螺旋狀核衣殼，並於冠狀病毒組裝中具有結構作用。N蛋白亦被認為於病毒複製、轉錄和翻譯中具有作用。

【0003】 冠狀病毒 (CoV) 感染各種人類和動物宿主，引起各種疾病，從動物胃腸道感染、腦炎和脫髓鞘，到人類大多數上呼吸道相對輕微之感染。然

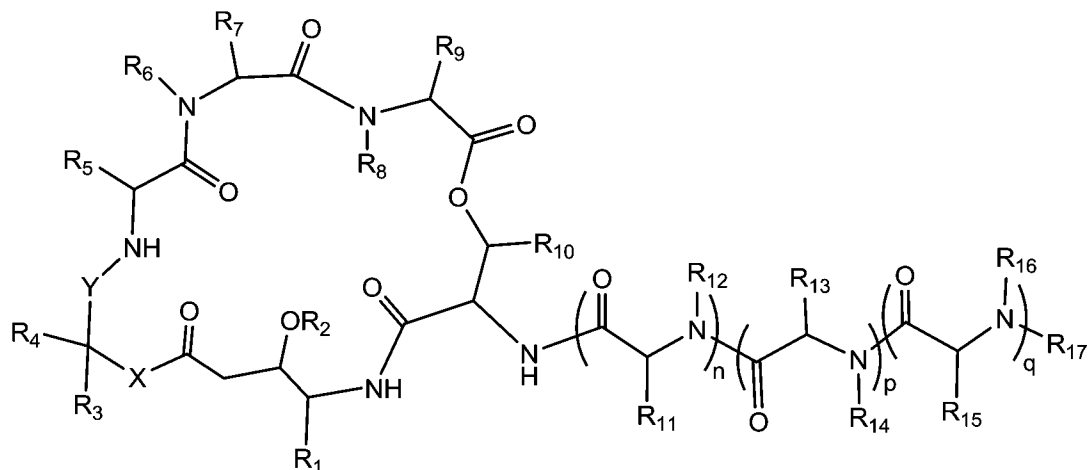
而，人畜共患冠狀病毒、SARS-CoV、MERS-CoV和武漢冠狀病毒（2019-nCoV，最近更名為SARS-CoV-2）可導致嚴重疾病和死亡。由SARS-CoV-2引起之疾病稱為2019冠狀病毒病或COVID-19。

【0004】 世衛組織宣佈2019-2020冠狀病毒疫情系為國際公共衛生緊急事件（PHEIC）。根據世衛組織之資料，截至2021年2月12日，共有107252265例SARS-CoV-2病例，包括2355339例死亡。對於SARS-CoV感染，包括SARS-Cov（引起SARS）和SARS-CoV-2（引起COVID-19），沒有特定之治療方法。已經開發了一些疫苗，並自2020年12月起批准用於預防COVID-19之個人免疫接種。然而，由於病毒突變、疫苗接種和/或其他因素，患有COVID-19之患者之住院率仍然很高。

【0005】 因此，對於CoV感染之治療，特別系對於COVID-19之治療，存在緊急之未滿足之醫療需求。本發明解決了這種需要。此外，還存在對不靶向病毒蛋白並因此有效對抗SARS-CoV變體之治療之需要。本發明還解決了這種需要。

### 【發明內容】

【0006】 一方面，本發明系關於通式I之化合物，或其藥學上可接受之鹽或立體異構體，



## (I)

其中X選自O和NH；

Y選自CO和-COCH(CH<sub>3</sub>)CO-；

n和p各自獨立地選自0和1，q選自0、1和2；

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>、以及R<sub>15</sub>各自獨立地選自氫、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；

R<sub>2</sub>選自氫、COR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；

R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>16</sub>各自獨立地選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>7</sub>和R<sub>13</sub>各自獨立地選自氫、經取代之或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、經取代之或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和經取代之或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；R<sub>6</sub>和R<sub>14</sub>各自獨立地選自氫、和經取代之或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或者R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>和/或R<sub>13</sub>和R<sub>14</sub>與它們所連接之相應N原子和C原子一起可形成經取代之或未經取代之雜環基；

R<sub>17</sub>選自氫、COR<sub>a</sub>、COOR<sub>a</sub>、CONHR<sub>b</sub>、COSR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>b</sub>)OR<sub>a</sub>、(C=NR<sub>b</sub>)NHR<sub>b</sub>、(C=NR<sub>b</sub>)SR<sub>c</sub>、(C=S)OR<sub>a</sub>、(C=S)NHR<sub>b</sub>、(C=S)SR<sub>c</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>c</sub>、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，前提係當n、p、以及q係為0時，R<sub>17</sub>不係氫；且

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自獨立地選自氫、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、經取代或未經取代之芳基和經取代或未經取代之雜環基；

用於治療冠狀病毒（CoV）感染。

**【0007】** 在一具體方面，通式I之化合物係PLD或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0008】 另一方面，本發明還系關於用於治療CoV感染之藥物組合物，其包含本文定義之化合物和藥學上可接受之載體。

【0009】 另一方面，本發明系關於本文所定義之化合物於製備用於治療CoV感染之藥物之用途。

【0010】 在另一個方面，本發明系關於治療受CoV感染之任一哺乳動物，較佳為人之方法，其中該方法包括向有需要之個體給藥治療有效量之本文所定義之化合物。

【0011】 在本發明之另一個方面，提供了本文所定義之用於治療COVID-19之化合物。特別地，本發明提供用於治療COVID-19之PLD。COVID-19系由SARS-CoV-2感染引起之疾病。

【0012】 在本發明之另一個方面，提供了本文所定義之化合物，用於治療由COVID-19引起之肺炎。特別地，本發明提供用於治療由COVID-19引起之肺炎之PLD。在本發明之另一個方面，提供了本文所定義之化合物，用於治療由COVID-19引起之急性呼吸窘迫綜合征（ARDS）。特別地，本發明提供用於治療由COVID-19引起之ARDS之PLD。

【0013】 在本發明之另一個方面，提供本文所定義之化合物，用於減少與CoV感染相關之併發症，包括住院、ICU和死亡。

【0014】 在本發明之另一個方面，提供了本文定義之化合物，用於預防、減少或治療持續性COVID（亦稱為長COVID或後COVID綜合征）。

【0015】 在本發明之另一個方面，提供了本文所定義之化合物，用於降低CoV患者之傳染性。患者可能系無症狀或症狀不明顯之患者。在本發明之另一個方面，提供了如本文所定義之化合物，用於減少超級傳播者（具有高病毒載量（例如 $T_c < 25$ ）之無症狀或症狀不明顯之患者）。

【0016】 在本發明之另一個方面，提供了用於治療冠狀病毒（CoV）感染

(包括治療COVID-19、治療由COVID-19引起之肺炎和本文所定義之任何用途)之如本文所定義之化合物，其中該化合物與皮質類固醇組合給藥。在一個具體實施例中，提供了用於治療冠狀病毒 (CoV) 感染 (包括治療COVID-19、治療由COVID-19引起之肺炎和本文定義之任何用途) 之PLD，其中該化合物與地塞米松聯合給藥。該化合物和皮質類固醇可以同時、分別或順序給藥。

**【0017】** 在本發明之另一個方面，提供了用於治療冠狀病毒 (CoV) 感染 (包括治療COVID-19、治療由COVID-19引起之肺炎和本文定義之任何用途) 之皮質類固醇，其中該皮質類固醇與根據本發明之化合物組合給藥。

**【0018】** 在本發明之另一個方面，提供了用於治療冠狀病毒 (CoV) 感染 (包括治療COVID-19、治療由COVID-19引起之肺炎和本文所定義之任何用途) 之本文所定義之化合物和皮質類固醇。

**【0019】** 在另一個方面，提供了治療冠狀病毒 (CoV) 感染 (包括治療COVID-19、治療由COVID-19引起之肺炎和本文定義之任何用途) 之方法，該方法包括給藥根據本發明之化合物和皮質類固醇之組合。

**【0020】** 在另一方面，本文揭露之給藥方案用於根據本發明之治療方法中。

**【0021】** 在另一個方面，本文揭露之給藥方案用於根據本發明之化合物於製備本文定義之用於治療之藥物之用途。

**【0022】** 在另一個方面，提供了本文所定義之化合物於製備用於治療CoV感染之藥物之用途；其中該治療包括給藥皮質類固醇。

**【0023】** 在另一個方面，提供了皮質類固醇於製備用於治療CoV感染之藥物之用途；其中該治療包括給藥本文定義之化合物。

**【0024】** 在另一方面，提供了如本文所定義之化合物和皮質類固醇於製備用於治療CoV感染之藥物之用途。

【0025】 在另一個方面，提供了包含如本文所定義之化合物和皮質類固醇之藥物包裝，可選地，該藥物包裝更包含說明書。

【0026】 在另一個方面，提供了用於治療CoV感染之、包含本文定義之化合物以及說明書之試劑盒。在另一個方面，提供了用於治療CoV感染之、包含本文定義之化合物和皮質類固醇以及說明書之試劑盒。

【0027】 以下實施例適用於本發明之所有方面。

【0028】  $R_3$ 和 $R_4$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_3$ 可以系異丙基， $R_4$ 可以系氫。 $R_3$ 和 $R_4$ 可以系甲基（該化合物亦稱為通式II之化合物）。

【0029】  $R_{11}$ 可以選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_{11}$ 可以系甲基或異丁基。 $R_{11}$ 可以系甲基並且 $n=1$ （該化合物亦稱為通式III之化合物）。

【0030】  $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{15}$ 可以獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_1$ 可以選自仲丁基和異丙基， $R_5$ 可以系異丁基， $R_9$ 可以系對甲氧基苄基， $R_{15}$ 可以選自甲基和苄基。

【0031】  $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 和 $R_{16}$ 可以獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_8$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{12}$ 可以系甲基， $R_{16}$ 可以系氫。

【0032】  $R_6$ 和 $R_{14}$ 可以獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_6$ 可以選自氫和甲基，並且 $R_{14}$ 可以系氫。

【0033】  $R_7$ 和 $R_{13}$ 可以獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_7$ 可以系甲基， $R_{13}$ 可以選自氫、甲基、異丙基、異丁基和3-氨基-3-氧丙基。

【0034】  $R_6$ 和 $R_7$ 和/或 $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 與它們所連接之相應N原子和C原子一起可以形成經取代或未經取代之吡咯烷基團。

【0035】  $R_2$ 可以選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基和 $COR_a$ ，其中 $R_a$ 可以系經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。 $R_2$ 可以系氫。

【0036】  $R_{17}$ 可以選自氫、 $COR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONHR_b$ 、 $(C=S)NHR_b$ 、以及

$\text{SO}_2\text{R}_c$ ，並且其中 $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 可以獨立地選自經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、經取代或未經取代之芳基和經取代或未經取代之雜環基。 $\text{R}_{17}$ 可選自氫、 $\text{COO}$ 苄基、 $\text{CO}$ 苯並[b]噻吩-2-基、 $\text{SO}_2$ （對甲基苯基）、 $\text{COCOCH}_3$ 和 $\text{COOC}-(\text{CH}_3)_3$ 。

【0037】 X可以系NH。X可以系O。Y可以系CO。Y可以系- $\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$ -。

【0038】 該化合物可以系PLD或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。該化合物可以系PLD。

【0039】 化合物可以系膜海鞘素B（didemninB）、或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。該化合物可以系膜海鞘素B。

【0040】 該用途可用於治療COVID-19和/或用於治療由COVID-19引起之肺炎。

【0041】 CoV感染可以系輕度感染、和/或中度感染、和/或重度感染。

【0042】 該CoV感染可以系急性CoV感染，較佳地，其中該CoV感染系急性COVID-19感染；和/或可以系持續有症狀之CoV感染，較佳地，其中該CoV感染系持續有症狀之COVID-19感染；和/或可以系後CoV綜合征、持續性CoV或長CoV；較佳地，其中該CoV感染系後COVID-19綜合征、持續性COVID或長COVID。後CoV綜合征，持續性CoV或長CoV可包括心血管、呼吸、胃腸、神經、肌肉骨骼、代謝、腎臟、皮膚、耳鼻咽喉、血液學和自主神經系統；精神問題、全身疼痛、疲勞和/或持續發燒引起之一或多種症狀。

【0043】 該用途可以系治療具有CoV感染（較佳為COVID-19）症狀和體征長達4周；和/或4周至12周；和/或超過12周以上之患者。

【0044】 該用途可以系預防、減少或治療持續性COVID、長COVID或後COVID綜合征；較佳地，預防、減少或治療可將患者遭受持續性COVID、長

COVID或後COVID綜合症症狀之可能性降至最低；和/或降低此類症狀之嚴重程度；進一步較佳地，治療將CoV感染之症狀降至最低。

【0045】 該治療可以降低CoV患者之傳染性，包括無症狀或症狀不明顯但具有高病毒載量之患者。

【0046】 該化合物可與皮質類固醇，較佳地，與塞米松聯合給藥。該化合物和皮質類固醇可以同時、分別或順序給藥。

【0047】 該化合物可以根據每日一次，給藥10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天之方案給藥；較佳為2-5天、3-5天、或3、4或5天；最佳為3天或5天；最佳為3天。

【0048】 該化合物之給藥劑量系為：每天5mg或更少、每天4.5mg或更少、每天4mg或更少、每天3.5mg或更少、每天3mg或更少、每天2.5mg或更少、或每天2mg或更少；0.5mg/天、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、2.5mg/天、3mg/天、3.5mg/天、4mg/天、4.5mg/天、或5mg/天；較佳為1mg/天、1.5mg/天、2mg/天或2.5mg/天；較佳為1.5-2.5mg/天；進一步較佳為1.5mg/天、2mg/天或2.5mg/天。

【0049】 該化合物之總給藥劑量系為：1-50mg、1-40mg、1-30mg、1-20mg、1-15mg、3-15mg、3-12mg、4-12mg、4-10mg、4.5-10mg；4.0mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg；較佳為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg、或10mg；更佳為4.5-7.5mg/天。總劑量可以分為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天，較佳為3天或5天；最佳為3天。

【0050】 該化合物可以以1.5-2.5mg/天之劑量每日一次給藥，持續3天。劑量可以系為1.5mg/天。劑量可以系為2.5mg/天。

【0051】 該化合物可以系以1.5小時注射給藥之PLD，每天一次，連續3天。可以1.5小時注射給藥1.5mg PLD，每天一次，連續3天。可以1.5小時注射給藥2mg PLD，每天一次，連續3天。可以1.5小時注射給藥2.5mg PLD，每天一次，

連續3天。可以1.5小時注射給藥1mg PLD，每天一次，連續5天。可以1.5小時注射給藥2mg PLD，每天一次，連續5天。

**【0052】** 方案可以系單劑量（1天）。化合物可以1-10mg、4-10mg、4.5-10mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg；較佳為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg或10mg；更佳為5-9mg、6.5-8.5mg、7-8mg或7.5mg之單劑量給藥。該化合物可以系1.5小時注射、單劑量給藥之PLD。

**【0053】** 單劑量方案可與本發明該之所有療法一起使用。單劑量方案可用於輕度感染病例。然而，單劑量方案可用於中度和/或重度感染病例。與皮質類固醇之組合使用（包括隨後之皮質類固醇給藥）可以與單劑量方案一起使用在實施例中。

**【0054】** 多日方案可以與本發明中提出之所有療法一起使用。多日方案可用於中度和/或重度感染病例。然而，多日方案亦可用於輕度感染病例。

**【0055】** 皮質類固醇可以於與給藥根據本發明之化合物相同之天數每天給藥。可於隨後之一天或多天給藥皮質類固醇。可以於隨後之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天或更多天給藥皮質類固醇。當與本發明之化合物於同一天給藥時，可以以較高劑量給藥皮質類固醇，並且於隨後之一天或多天以較低劑量給藥。皮質類固醇可以系地塞米松。

**【0056】** 本發明之化合物可以於給藥方案之第1-3天以本發明之劑量給藥。皮質類固醇可以於給藥方案之第1-3天靜脈注射給藥。此後，皮質類固醇可以從第4天至第10天藉由口服給藥或IV給藥（取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷）。皮質類固醇可以系地塞米松。劑量可以系第1至3天6.6mg/天IV（例如8mg磷酸地塞米松），然後從第4天到第10天口服或IV地塞米松6mg/天（例如7.2mg磷酸地塞米松或6mg地塞米松）。

【0057】 在實施例中，地塞米松系磷酸地塞米松，並且例如於第1天至第3天以8mg/天之劑量IV給藥，然後從第4天至第10天口服或IV地塞米松7.2mg/天。

【0058】 根據本發明之化合物可以注射給藥，較佳為1小時注射、1.5小時注射、2小時注射、3小時注射或更長時間，特別較佳為1.5小時注射。

【0059】 方案可以系1.5小時注射給藥1.5mg普立肽，每天一次，連續3天；或1.5小時注射給藥2mg普立肽，每天一次，連續3天；或1.5小時注射給藥2.5mg普立肽，每天一次，連續3天；或1.5小時注射給藥1mg普立肽，每天一次，連續5天；或1.5小時注射給藥2mg普立肽，每天一次，連續5天。

【0060】 方案可以系於第1天作為單劑量以1.5小時注射給藥7.5mg普立肽。

【0061】 根據本發明之化合物可以使用負荷劑量和維持劑量給藥。

【0062】 根據本發明之方案可以系：

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天2mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；

第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；或

第1天1mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量。

【0063】 根據本發明之化合物可以與皮質類固醇組合給藥。皮質類固醇可以於與化合物給藥相同之天數給藥。

【0064】 皮質類固醇亦可以於隨後之一天或更多天給藥；例如其中皮質類固醇於第1-3天與化合物一起給藥，皮質類固醇於第4-10天中之一天或更多天進一步給藥。

【0065】 皮質類固醇可以於給藥化合物之天數裡靜脈注射給藥，但於隨後天數裡藉由口服或IV給藥。

【0066】 皮質類固醇可以系地塞米松。地塞米松可以於給藥化合物之天數裡以6.6mg/天之劑量IV給藥。

【0067】 地塞米松可以於隨後天數，較佳為第4、5、6、7、8、9和10天中之一天或更多天，以6mg/天之劑量口服給藥或IV給藥。

【0068】 本文定義之地塞米松劑量系指碱重量 (base weight)。因此，如果以鹽形式使用，可以調節劑量。例如，地塞米松可以系磷酸地塞米松，使得8mg/天磷酸地塞米松相當於6.6mg地塞米松碱，7.2mg/天磷酸地塞米松相當於6mg地塞米松碱。

【0069】 根據本發明之化合物，特別系PLD，可以於第1天至第3天與IV地塞米松6.6mg/天組合靜脈注射 (IV) 給藥1.5mg/天，隨後從第4天至第10天口服 (PO) /IV地塞米松6mg/天 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。

【0070】 根據本發明之化合物，特別系PLD，可以於第1天至第3天與IV地塞米松6.6mg/天組合靜脈注射 (IV) 給藥2.0mg/天，隨後從第4天至第10天口服 (PO) /IV地塞米松6mg/天 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。

【0071】 根據本發明之化合物，特別系PLD，可以於第1天至第3天與IV地塞米松6.6mg/天組合靜脈注射 (IV) 給予2.5mg/天，然後從第4天至第10天口服 (PO) /IV地塞米松6mg/天 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。

【0072】 皮質類固醇可於開始用本文定義之化合物治療前20至30分鐘給藥。

【0073】 於根據本發明之方案中，患者可另外接受以下藥物，較佳於開始用根據本發明之化合物治療前20至30分鐘：

昂丹司瓊8mg IV（或等同藥物）；

鹽酸苯海拉明25mg IV（或等同藥物）；以及

雷尼替丁50mg IV（或等同藥物）。

【0074】 於根據本發明之方案中，於第4天和第5天，患者可PO接受每天兩次4mg之昂丹司瓊（或等同藥物）。

【0075】 當以單劑量給藥時，患者可於注射普立肽前20-30分鐘接受以下預防性藥物：

-鹽酸苯海拉明25mg i.v；

-雷尼替丁50mg i.v；

-地塞米松 6.6mg 靜脈注射；

-昂丹司瓊8mg i.v，緩慢注射15分鐘。

【0076】 可每12小時口服昂丹司瓊4mg，持續3天，以減輕藥物引起之噁心和嘔吐。如果於早晨給予普立肽，患者可於下午接受第一劑量昂丹司瓊。

#### 【圖式簡單說明】

【0077】 於以下非限制性附圖中進一步描述本發明：

【0078】 [圖1]第1圖-MT-2細胞（第1A圖）和預先激活的PBMC（第1B圖）中幾種濃度（ $\mu\text{M}$ ）之化合物3之抗病毒活性（-◆-RLU）和毒性（-●-活力（Viability））之圖形表示，其中MT-2細胞和預先激活的PBMC都感染了重組病毒（NL4.3 Luc）。圖形表示至少系MT-2細胞之兩個獨立實驗和PBMC之四個獨立實驗之平均值。

【0079】 [圖2]第2圖-MT-2細胞（第2A圖）和預先激活的PBMC（第2B圖）

中幾種濃度 ( $\mu\text{M}$ ) 之化合物8之抗病毒活性 (-◆-RLU) 和毒性 (-●-活力) 之圖形表示, 其中MT-2細胞和預先激活的PBMC都感染了重組病毒 (NL4.3 Luc)。圖形表示至少系MT-2細胞之兩個獨立實驗和PBMC之四個獨立實驗之平均值。

**【0080】** [圖3]第3圖-MT-2細胞 (第3A圖) 和預先激活的PBMC (第3B圖) 中幾種濃度 ( $\mu\text{M}$ ) 之化合物9之抗病毒活性 (-◆-RLU) 和毒性 (-●-活力) 之圖形表示, 其中MT-2細胞和預先激活的PBMC都感染了重組病毒 (NL4.3 Luc)。圖形表示至少系MT-2細胞之兩個獨立實驗和PBMC之四個獨立實驗之平均值。

**【0081】** [圖4]第4圖-MT-2細胞 (第4A圖) 和預先激活的PBMC (第4B圖) 中幾種濃度 ( $\mu\text{M}$ ) 之化合物10之抗病毒活性 (-◆-RLU) 和毒性 (-●-活力) 圖形表示, 其中MT-2細胞和預先激活的PBMC都感染了重組病毒 (NL4.3 Luc)。圖形表示至少系MT-2細胞之兩個獨立實驗和PBMC之四個獨立實驗之平均值。

**【0082】** [圖5]第5圖-MT-2細胞 (第5A圖) 和預先激活的PBMC (第5B圖) 中幾種濃度 ( $\mu\text{M}$ ) 之化合物11之抗病毒活性 (-RLU) 和毒性 (-●-活力) 之圖形表示, 其中MT-2細胞和預先激活的PBMC都感染了重組病毒 (NL4.3 Luc)。圖形表示至少系MT-2細胞之兩個獨立實驗和PBMC之四個獨立實驗之平均值。

**【0083】** [圖6-10]第6-10圖示出螢光圖像, 其顯示a) 細胞生長和b) DMSO 24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性 (表1之A1、A2、A3、A4、A5)。可以看出, 細胞保持存活, 但沒有觀察到抗病毒效果。

**【0084】** [圖11-14]第11-14圖示出螢光圖像, 其顯示a) 細胞生長和b) 化合物240 (膜海鞘素B) 於50nM、5nM和0.5nM濃度下24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性 (分別為表1中之B1、B2、B3、B4)。可以看出, 細胞於包括高濃度於內之所有濃度下都保持存活; 並且於所有濃度下, 甚至於亞納米摩爾濃度下, 都可以看到顯著之抗病毒特性。

**【0085】** [圖15-18]第15-18圖示出螢光圖像, 其顯示a) 細胞生長和b) PLD

於50nM、5nM和0.5nM濃度下24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性（分別為表1中之C1、C2、C3、C4）。同樣，可以看出，細胞於所有濃度下，包括高濃度下，都保持存活；並且於所有濃度下，甚至於亞納米摩爾濃度下，都可以看到顯著之抗病毒特性。

**【0086】** [圖19-21]第19-21圖示出螢光圖像，其顯示a) 細胞生長和b) 化合物9於50nM、5nM和0.5nM濃度下24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性（分別為表1之D1、D2、D3）。同樣，可以看出，細胞於所有濃度下，包括高濃度下，都保持存活；並且於所有濃度下，甚至於亞納米摩爾濃度下，都可以看到顯著之抗病毒特性。

**【0087】** [圖22-24]第22-24圖示出螢光圖像，其顯示a) 細胞生長和b) 化合物10於50nM、5nM和0.5nM濃度下24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性（分別為表1之E1、E2、E3）。同樣，可以看出，細胞於所有濃度下，包括高濃度下，都保持存活；並且於所有濃度下，甚至於亞納米摩爾濃度下，都可以看到顯著之抗病毒特性。

**【0088】** [圖25-28]第25-28圖示出螢光圖像，其顯示a) 細胞生長和b) PLD於50nM、5nM和0.5nM濃度下24hpi對HCoV-229E感染之Huh-7細胞之抗病毒活性（分別為表1中之F1、F2、F3、F4）。同樣，可以看出，細胞於所有濃度下，包括高濃度下，都保持存活；並且於所有濃度下，甚至於亞納米摩爾濃度下，都可以看到顯著之抗病毒特性。

**【0089】** [圖29-30]第29圖和第30圖顯示了根據本發明之給藥方案和給藥預測之總血漿濃度曲線相對時間之關係。

**【0090】** [圖31]第31圖顯示了根據本發明之另一給藥方案和給藥預測之總血漿濃度曲線相對時間之關係。

**【0091】** [圖32]第32圖顯示了普立肽對vero細胞中SARS-CoV-2之抗病毒

作用之劑量反應曲線。

【0092】 [圖33]第33圖顯示了普立肽對vero細胞中SARS-CoV-2之抗病毒作用之劑量反應曲線。

【0093】 [圖34]第34圖示出x射線，其顯示了PLD給藥對雙側肺炎患者之影響。

【0094】 [圖35]第35圖顯示了一個單側肺炎患者服用PLD之效果。

【0095】 [圖36]第36圖顯示了用PLD治療之患者之C反應蛋白測試。

【0096】 [圖37]第37圖顯示了患者4（第37a圖）、患者5（第37b圖）、患者6（第37c圖）和患者7（第37d圖）之病毒載量記錄。患者連續3天（第1-3天）每天以90分鐘IV注射給藥PLD，於基線、第4天、第7天、第15天和第31天藉由PCR評估病毒載量。

【0097】 [圖38]第38圖顯示了單劑量普立肽7.5mg和1.5、2.0和2.5mg（使用1.5小時注射）於第1天至第3天之總對血漿濃度曲線。

#### 【實施方式】

【0098】 現在將進一步描述本發明。在下面之段落中，更詳細地限定本發明之不同方面。如此限定之每個方面可與任何其它一個或複數方面或一個或複數實施例組合，除非明確指示不要這樣組合。特別地，指示為較佳為或有利之任一特徵可以與指示為較佳為或有利之任何其它一個或複數特徵組合。

【0099】 在本申請中，使用了複數通用術語和短語，其應當被解釋如下。

【0100】 除非另有說明，本文所使用之術語“治療”系指反轉、減弱、減輕或抑制該術語所適用之疾病或病症、或該疾病或病症之一或多種症狀之進展。本文所使用之術語治療還可包括預防性治療，即設計為防止疾病發生或使疾病發生之可能性最小化之治療。

**【0101】** 病毒感染情況下之“治療” (“treat”、“treating”、以及“treatment”) 可指以下一項或多項：1) 減少感染細胞之數量；2) 減少血清中存在之病毒粒子數量，包括病毒滴度之降低（可藉由qPCR測量）；3) 抑制（即於一定程度上減緩，較佳為停止）病毒複製速率；4) 減少病毒RNA載量；5) 減少病毒感染性滴度（能夠入侵宿主細胞之病毒顆粒之數量）；和6) 於某種程度上緩解或減輕與病毒感染相關之一或多種症狀。這可能包括與病毒感染相關之炎症。

**【0102】** 治療可以系治療CoV感染。治療可以系治療SARS-CoV-2感染。治療可以系治療COVID-19感染。治療可以系治療COVID-19。治療可以系治療由CoV感染引起之疾病。治療可以系治療由SARS-CoV-2感染引起之疾病。治療可以系治療由CoV感染引起之肺炎。治療可以系治療由SARS-CoV-2感染引起之肺炎。治療可以系治療由COVID-19感染引起之肺炎。治療可以系治療由COVID-19引起之肺炎。類似地，治療可以系治療由SARS-CoV-2或COVID-19感染引起之急性呼吸窘迫綜合征（ARDS）。

**【0103】** 感染可以系中度感染。感染可以系嚴重感染。感染可以系輕微之感染。

**【0104】** 治療可以減少與CoV感染相關之併發症，包括住院、ICU和死亡。

**【0105】** 本發明可用於治療急性COVID-19感染（高達4周之COVID-19之體征和症狀），治療（或最小化）正在出現症狀之COVID-19（從4周到12周之COVID-19之體征和症狀），或治療或最小化後COVID-19綜合征（post-COVID-19 syndrome）（於感染期間或之後出現之與COVID-19一致之症狀和體征，持續超過12周，並且不能藉由其他診斷來解釋。它通常表現為一系列症狀，通常重疊，這些症狀會隨著時間之推移而波動和變化，並可能影響身體之任何系統。後COVID-19綜合征可於12周前考慮，同時亦於評估其他潛於疾病之可能性）。本發明之化合物可以治療具有COVID-19症狀和體征長達4周之患者。本發明之化

合物可治療具有COVID-19症狀和體征4周至12周之患者。本發明之化合物可以治療具有COVID-19症狀和體征超過12周之患者。

**【0106】** 治療可以系預防、減少或治療持續性COVID (COVID persistent) (亦稱為長COVID或後COVID綜合征)。根據本發明之化合物可使患者遭受持續性COVID症狀之可能性最小化。或者，本發明之化合物可以降低這些症狀之嚴重性，較佳為可以使CoV感染之症狀最小化。

**【0107】** 後COVID綜合征可被認為系於感染期間或之後出現之與COVID-19一致之持續12周以上之症狀和體征，其不能藉由其他診斷來解釋。這種病症通常會出現一系列症狀，通常系重疊的，這些症狀可能會隨著時間之推移而改變，並可能影響體內之任何系統。許多患有後COVID綜合征之人亦會經歷全身疼痛、疲勞、持續之高溫和精神問題。症狀包括（但不限於）心血管、呼吸系統、胃腸道、神經系統、肌肉骨骼、代謝、腎臟、皮膚病、耳鼻喉科、血液學和自主神經系統出現之症狀，此外還有精神疾病、全身疼痛、疲勞和持續發燒。

**【0108】** 治療可以系降低CoV患者之傳染性。本發明實現了病毒負荷 (viral burden) 之快速且顯著之減少。減少病毒負荷可以降低患者之傳染性。這對於無症狀或症狀不明顯但具有高病毒載量之患者（例如， $T_c < 25$ ）特別有益。這樣的患者可能系超級感染者或超級傳播者。於檢測到感染時給藥根據本發明之化合物可減少病毒負荷並因此減少患者之感染性。

**【0109】** 該治療可導致病毒載量的減少。這可以表現為於給藥後第6天，複製週期閾值 (Ct) 大於30 ( $Ct > 30$ )。該治療可從基線開始減少病毒載量。這可以表現為給藥後需要住院治療之患者百分比降低。這可以表現為於給藥後需要創機械通氣和/或進入ICU之患者百分比降低。這可以表現為出現與持續性疾病有關之後遺症之患者減少。這可以表現為被選擇為不良預後標準之分析參

數（包括例如淋巴細胞減少、LDH、D-二聚體或PCR）正常化患者百分比增加。這可以表現為臨床標準正常化（包括例如：頭痛、發燒、咳嗽、疲勞、呼吸困難（氣短）、關節肌痛或腹瀉之症狀消失）患者百分比增加。

【0110】 “患者”包括人類、非人類哺乳動物（如狗、貓、兔子、牛、馬、綿羊、山羊、豬、鹿等）和非哺乳動物（如鳥類等）。患者需要住院治療以管理感染。

【0111】 普立肽(Plitidepsin)(PLD)系一種環酯肽(cyclic depsipeptide)，最初從海洋海鞘白色念珠菌(marine tunicate *Aplidium albicans*)中分離得到。PLD亦被稱為Aplidin。PLD類似物系本文定義為式I、II或III化合物之類似物。在較佳實施例中，本發明系關於PLD之用途。

【0112】 人/真核翻譯延伸因子eEF1A系真核翻譯延伸I複合物(eEF1)之一亞基。該複合物於蛋白質合成期間將氨基醯化之tRNA遞送至伸長之核糖體。然而，eEF1A不僅系主要之翻譯因子，亦系最重要之多功能蛋白之一，於新合成之蛋白之質量監測、泛素依賴性降解和促進凋亡中起作用。

【0113】 已經顯示出CoV之N蛋白，例如SARS-CoV和TGEV（傳染性胃腸炎冠狀病毒），與真核延伸因子1A（eEF1A）直接結合。此外，已顯示eEF1A之敲低導致病毒數目之顯著減少，證明N蛋白與eEF1A之相互作用對於病毒複製系必要的。

【0114】 已顯示PLD以高親和力和低解離速率結合人翻譯延伸因子eEF1A。FLIM-phasor FRET實驗證明，PLD定位於腫瘤細胞中足夠接近eEF1A，從而提示於活細胞中形成藥物-蛋白質複合物。PLD抗性細胞系(PLD-resistant cell lines)還顯示降低的eEF1A蛋白水準和這些抗性細胞中eEF1A之異位表達恢復了對PLD之敏感性，表明eEF1A直接參與了PLD之作用機制。

【0115】 如上所述，CoV之N蛋白亦與eEF1A結合，並且這種結合對於病

毒複製系必需的。此外，N蛋白於CoV中高度保守，尤其系SARS-CoV-2與SARS-CoV中之N蛋白具有約90%之氨基酸同一性。然而，給藥PLD和隨後之與eEF1A之結合阻止了CoV N蛋白與eEF1A之結合。這反過來又可以防止病毒複製。因此，PLD和eEF1A之間的相互作用降低了從頭合成病毒衣殼之效率，並因此導致病毒載量之降低。

**【0116】** 除此之外，PLD與eEF1A之結合阻止了eEF1A與其通常之結合配偶體之相互作用。一種這樣的結合配偶體系dsRNA激活之蛋白激酶（PKR或EIF2AK2）。PLD與eEF1A之結合利用eEF1A從複合物中釋放PKR，導致PKR激活。PKR系已知的先天免疫應答之激活劑和於抗病毒免疫應答中之關鍵角色。具體而言，

(i) 激活的PKR磷酸化起始因子eIF2之  $\alpha$  亞基，導致形成無活性之eIF2複合物；

(ii) 激活的PKR誘導I $\kappa$ B降解、NF- $\kappa$ B核轉位和NF- $\kappa$ B途徑活化。NF- $\kappa$ B系調節負責先天和適應性免疫應答之基因，例如參與T細胞發育、成熟和增殖的基因之主要轉錄因子；

(iii) PKR之激活藉由Fas聚集和NF- $\kappa$ B轉位之機制誘導細胞凋亡，從而消除感染細胞。

**【0117】** 值得注意地，CoV之蛋白4a藉由螯合（sequestration）dsRNA強烈抑制PKR之激活。PLD繞過這種病毒反應，藉由從eEF1A複合物釋放PKR導致PKR激活，如可以從在沒有病毒感染的情況下PKR之激活中看到的。

**【0118】** 最後，除上述外，PLD與eEF1A之結合亦激活了ER應激誘導之未折疊蛋白反應（UPR），這反過來又導致了許多抗病毒反應，包括eIF2  $\alpha$  之磷酸化。

**【0119】** 藉由這些機制的結合- (i) 抑制CoV N蛋白/eEF1A相互作用；(ii)

激活PKR和 (iii) 激活UPR；PLD阻止CoV複製，並導致宿主反應之激活，從而消除CoV。兩者都有助於有效的病毒療法。靶向eEF1A之另一個優點系它系人類目標，因此不會像病毒蛋白那樣突變以逃避PLD。

**【0120】** 因此，本發明之化合物（包括PLD）可用於治療CoV感染。

**【0121】** 於這些化合物中，基團可根據以下指南進行選擇：

**【0122】** 烷基可以系支化的或未支化的，並且較佳為具有1至約12個碳原子。一類更佳之烷基具有1至約6個碳原子。甚至更佳為具有1、2、3或4個碳原子之烷基。甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基（包括正丁基、叔丁基、仲丁基和異丁基）系本發明化合物中特別較佳之烷基。除非另有說明，本文所用之術語烷基系指環狀和非環狀基團，儘管環狀基團將包括至少三個碳環成員。

**【0123】** 本發明化合物中較佳之烯基和炔基可以系支化的或未支化的，具有一個或複數不飽和鍵和2至約12個碳原子。更佳之一類烯基和炔基具有2至約6個碳原子。甚至更佳為具有2、3或4個碳原子之烯基和炔基。除非另有說明，本文所用之術語烯基和炔基系指環狀和非環狀基團，儘管環狀基團將包括至少三個碳環成員。

**【0124】** 本發明化合物中合適之芳基包括單環和多環化合物，包括含有分開的和/或稠合的芳基的多環化合物。典型之芳基含有1至3個分開的或稠合的環和6至約18個碳環原子。較佳為芳基含有6至約10個碳環原子。特別較佳之芳基包括經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之菲基、以及經取代或未經取代之蒽基。

**【0125】** 合適之雜環基包括含有1至3個分開的和/或稠合的環和5至約18個環原子之雜芳族和雜脂環基團。較佳為雜芳族和雜脂環族基團含有5至約10個環原子，最佳為5、6或7個環原子。本發明化合物中合適之雜芳族基團包含一個、兩個或三個選自N、O或S原子之雜芳族原子，包括例如香豆素基（包括8-香豆素

基)、喹啉基(包括8-喹啉基)、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基(包括吡啶-3基、吡啶-4基和吡啶-5基)、嘧啶基、呋喃基(包括呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-4-基和呋喃-5-基)、吡咯基、噁吩基、噁唑基(包括噁唑-2-基、噁唑-4-基和噁唑-5-基)、異噁唑基、噁二唑基(包括噁二唑-4-基和噁二唑-5-基)、三唑基、四唑基、異惡唑基(包括異惡唑-3-基、異惡唑-4-基和異惡唑-5-基)、惡唑基、咪唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、吡啶嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、惡二唑基、噁二唑基、呋喃基、噻吩基、三嗪基、噁嗪基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並呋喃基、苯並噁吩基(包括苯並[b]噁吩-2-基和苯並[b]噁吩-3-基)、苯並噁唑基、苯並惡唑基、咪唑並[1,2-a]吡啶基(包括咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基和咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基)、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃吡啶基。本發明化合物中合適之雜脂環族基團包含一個、兩個或三個選自N、O或S原子之雜原子，包括例如吡咯烷基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噁吩基、四氫噁喃基、吡啶基(包括吡啶-3-基、吡啶-4-基和吡啶-5-基)、嗎啉基、硫代嗎啉基、噁噁烷基(thioxanyl)、吡嗪基、氮雜環丁烷基(azetidiny)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、硫雜環丁烷基(thietanyl)、高吡啶基(homopiperidyl)、氧雜環庚烷基(oxepanyl)、硫雜環庚烷基(thiepanyl)、氧氮雜基(oxazepiny)、二氮雜基(diazepiny)、硫氮雜基(thiazepiny)、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氫吡咯基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二惡烷基、1,3-二氧戊環基、吡啶基、二噁吩基、二硫雜環戊基(dithiolanyl)、二氫吡喃基、二氫噁吩基、二氫呋喃基、吡啶基、咪唑基、咪唑基(imidazolidiny)、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。

**【0126】** 在上述基團中，一個或複數氫原子可以被一個或複數合適之基團經取代，例如OR'，=O，SR'，SOR'，SO<sub>2</sub>R'，NO<sub>2</sub>，NHR'，NR'R'，=N-R'，NHCOR'，N(COR')<sub>2</sub>，NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R'，NR'C(=NR')NR'R'，CN，鹵素，COR'，

COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基, 經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烯基, 經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>炔基, 未經取代或未經取代之芳基, 以及經取代或未經取代之雜環基, 其中每個R'基團獨立地選自氫、OH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、CN、鹵素、COH、CO烷基、CO<sub>2</sub>H、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>炔基、經取代或未經取代之芳基和經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時, 取代基可選自上述列表。當取代基以雙鍵(例如=O和=N-R')終止時, 它取代相同碳原子中的2個氫原子。

**【0127】** 本發明化合物中合適之鹵素取代基包括F、Cl、Br和I。

**【0128】** 術語“藥學上可接受之鹽”系指給予患者後能夠(直接或間接)提供本文所述化合物之任何鹽。應理解, 非藥學上可接受之鹽亦落入本發明之範圍內, 因為這些鹽可用於製備藥學上可接受之鹽。鹽之製備可以藉由本領域已知之方法進行。例如, 本文提供之化合物之藥學上可接受之鹽系由包含鹼性或酸性部分之母體化合物藉由常規化學方法合成的。通常, 這樣的鹽例如藉由使這些化合物之游離酸或碱形式與化學計量量之合適之碱或酸於水中或於有機溶劑中或於兩者之混合物中反應來製備。通常, 較佳為非水介質如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。酸加成鹽之示例包括無機酸加成鹽(如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽)和有機酸加成鹽(如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽和對甲苯磺酸鹽)。碱加成鹽之示例包括無機鹽(如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽和銨鹽), 以及有機碱鹽(如乙二胺、乙醇胺、N,N-二烷基乙醇胺(N,N-dialkyl ethanolamine)、三乙醇胺和鹼性氨基酸鹽)。

**【0129】** 本發明之化合物可以系作為游離化合物或溶劑合物(例如水合物、醇化物, 特別系甲醇合物)之結晶形式, 這兩種形式都在本發明之範圍內。

溶劑化方法通常系本領域已知的。本發明之化合物可以具有不同的多晶型形式，並且本發明意欲包括所有這些形式。

**【0130】** 本文所提及之任何化合物旨在代表這樣的特定化合物以及某些變體或形式。特別地，本文提及之化合物可具有不對稱中心，因此以不同之對映異構體或非對映異構體形式存在。因此，本文提及的任何給定的化合物旨在代表外消旋物、一或多種對映異構體形式、一或多種非對映異構體形式及其混合物中之任何一種。同樣，關於雙鍵之立體異構或幾何異構亦系可能的，因此在某些情況下，分子可以(E)-異構體或(Z)-異構體(反式和順式異構體)存在。如果分子含有幾個雙鍵，每個雙鍵都會有自己的立體異構體，這可能與分子中其他雙鍵之立體異構體相同或不同。此外，本文提及的化合物可作為阻轉異構體存在。本文所提及的化合物之所有立體異構體(包括對映體、非對映體、幾何異構體和阻轉異構體)及其混合物都被認為在本發明之範圍內。

**【0131】** 在通式I和II之化合物中，特別較佳之 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{15}$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。更佳為 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{15}$ 獨立地選自氫、經取代之或未經取代之甲基、經取代之或未經取代之乙基、經取代之或未經取代之正丙基、經取代之或未經取代之異丙基和經取代之或未經取代之丁基(包括經取代之或未經取代之正丁基、經取代之或未經取代之叔丁基、經取代之或未經取代之異丁基、和經取代之或未經取代之仲丁基)。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經

取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基以及經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。氫、甲基、正丙基、異丙基、異丁基、仲丁基、4-氨基丁基、3-氨基-3-氧丙基、苄基、對甲氧基苄基、對羥基苄基和環己基甲基系最佳之 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、以及 $R_{15}$ 基團。具體地，特別較佳之 $R_1$ 選自仲丁基和異丙基，最佳為仲丁基。特別較佳之 $R_5$ 選自異丁基和4-氨基丁基，最佳為異丁基。特別較佳之 $R_{11}$ 系甲基和異丁基。特別較佳之 $R_9$ 選自對甲氧基苄基、對羥基苄基和環己基甲基，最佳為對甲氧基苄基。特別較佳之 $R_{15}$ 選自甲基、正丙基和苄基，最佳為甲基和苄基。

【0132】 在通式III之化合物中，特別較佳之 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{15}$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。更佳為 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{15}$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之甲基、經取代或未經取代之乙基、經取代或未經取代之正丙基、經取代或未經取代之異丙基和經取代或未經取代之丁基（包括經取代或未經取代之正丁基、經取代或未經取代之叔丁基、經取代或未經取代之異丁基、以及經取代或未經取代之仲丁基）。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自以下組：氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。氫、甲基、正丙基、異丙基、異丁基、仲丁基、4-

氨基丁基、3-氨基-3-氧丙基、苄基、對甲氧基苄基、對羥基苄基和環己基甲基系最佳之 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{15}$ 基團。具體地，特別較佳之 $R_1$ 選自仲丁基和異丙基，最佳為仲丁基。特別較佳之 $R_5$ 選自異丁基和4-氨基丁基，最佳為異丁基。特別較佳之 $R_9$ 選自對甲氧基苄基，對羥基苄基和環己基甲基，最佳為對甲氧基苄基。特別較佳之 $R_{15}$ 選自甲基，正丙基和苄基，最佳為甲基和苄基。

**【0133】** 在通式**I**、**II**和**III**之化合物中，特別較佳之 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 和 $R_{16}$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。更佳為 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 和 $R_{16}$ 獨立地選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基（包括正丁基、叔丁基、異丁基和仲丁基），甚至更佳為它們獨立地選自氫和甲基。具體地，特別較佳之 $R_8$ 、 $R_{10}$ 以及 $R_{12}$ 系甲基，特別較佳之 $R_{16}$ 系氫。

**【0134】** 在通式**I**和**III**之化合物中，特別較佳之 $R_3$ 和 $R_4$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。更佳為 $R_3$ 和 $R_4$ 獨立地選自氫、經取代或未經取代之甲基、經取代或未經取代之乙基、經取代或未經取代之正丙基、經取代或未經取代之異丙基和經取代或未經取代之丁基（包括經取代或未經取代之正丁基、經取代或未經取代之叔丁基、經取代或未經取代之異丁基和經取代之仲丁基）。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自：氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。氫、甲基、

異丙基和仲丁基系最佳之 $R_3$ 和 $R_4$ 基團。具體而言，特別較佳之 $R_3$ 選自甲基和異丙基，特別較佳之 $R_4$ 系為甲基或氫。

**【0135】** 在通式**I**、**II**和**III**之化合物之一個實施例中，特別較佳之 $R_6$ 和 $R_7$ 獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。更佳為 $R_7$ 選自氫、經取代之或未經取代之甲基、經取代之或未經取代之乙基、經取代之或未經取代之正丙基、經取代之或未經取代之異丙基和經取代之或未經取代之丁基（包括經取代或未經取代之正丁基、經取代或未經取代之叔丁基、經取代或未經取代之異丁基和經取代之仲丁基）。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基以及經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。更佳為 $R_6$ 選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基（包括正丁基、叔丁基、異丁基和仲丁基）。最佳之 $R_6$ 選自氫和甲基，最佳之 $R_7$ 系甲基。

**【0136】** 在通式**I**、**II**和**III**之化合物之另一個實施例中，特別較佳為 $R_6$ 和 $R_7$ 與它們所連接之相應 $N$ 原子和 $C$ 原子一起形成經取代之或未經取代之雜環基。在這方面，較佳之雜環基系含有一個、兩個或三個選自 $N$ 、 $O$ 或 $S$ 原子之雜原子，最佳為一個 $N$ 原子，並具有5至約10個環原子，最佳為5、6或7個環原子之雜脂環基團（heteroalicyclic group）。吡咯烷基團系最佳的。

**【0137】** 在通式**I**、**II**和**III**之化合物之一個實施例中，特別較佳之 $R_{13}$ 和 $R_{14}$

獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基。更佳為 $R_{13}$ 選自氫、經取代之或未經取代之甲基、經取代之或未經取代之乙基、經取代之或未經取代之正丙基、經取代之或未經取代之異丙基和經取代之或未經取代之丁基（包括正丁基、叔丁基、異丁基和仲丁基）。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2-C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2-C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自以下組：氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經取代之 $C_1-C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2-C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2-C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。更佳為 $R_{14}$ 選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基（包括正丁基、叔丁基、異丁基和仲丁基）。最佳之 $R_{13}$ 選自氫、甲基、異丙基、異丁基和3-氨基-3-氧丙基，最佳之 $R_{14}$ 系為氫。

【0138】 在通式I、II和III之化合物之另一個實施例中，特別較佳為 $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 與它們所連接之相應N原子和C原子一起形成經取代之或未經取代之雜環基。在這方面，較佳之雜環基系含有一個、兩個或三個選自N、O或S原子之雜原子，最佳為一個N原子，並具有5至約10個環原子，最佳為5、6或7個環原子之雜脂環基團。吡咯烷基團系最佳的。

【0139】 在通式I、II和III之化合物中，特別較佳為 $R_2$ 選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基和 $COR_a$ ，其中 $R_a$ 系經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基，甚至更佳為 $R_a$ 系甲基、乙基、正丙基、異丙基和丁基（包括正丁基、叔丁基、仲丁基和異丁基）。更佳地， $R_2$ 系氫。

【0140】 在通式I、II和III之化合物中，特別較佳為 $R_{17}$ 選自氫、 $COR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONHR_b$ 、 $(C=S)NHR_b$ 和 $SO_2R_c$ ，其中每個 $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 較佳為且獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_6$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_6$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、和經取代或未經取代之雜環基。該基團之較佳取代基系 $OR'$ 、 $=O$ 、 $SR'$ 、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $NO_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'R'$ 、 $=N-R'$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')_2$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $NR'C(=NR')NR'R'$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $OCOR'$ 、 $OCONHR'$ 、 $OCONR'R'$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R'$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，其中每個 $R'$ 基團獨立地選自氫、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、鹵素、 $COH$ 、 $CO$ 烷基、 $CO_2H$ 、經取代或未經取代之 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基。當這些基團本身被取代時，取代基可以選自前述列表。氫、 $COR_a$ 、 $COOR_a$ 和 $SO_2R_c$ 系最佳之 $R_{17}$ 基團，並且甚至最佳為氫、 $COO$ 苄基、 $CO$ 苯並[b]噻吩-2-基、 $SO_2$ （對甲基苯基）、 $COCOCH_3$ 和 $COOC-(CH_3)_3$ 。

【0141】 在通式I、II和III之化合物之另一個實施例中，特別較佳為Y系 $CO$ 。在另一個實施例中，特別較佳為Y系 $-COCH(CH_3)CO-$ 。

【0142】 在通式I、II和III之化合物之另一個實施例中，特別較佳為X系 $O$ 。在另一個實施例中，特別較佳為X系 $NH$ 。

【0143】 在通式I和II之化合物之另一個實施例中，特別較佳為n、p和q系為0。在另一個實施例中，特別較佳為n系為1，p和q系為0。在另一個實施例中，特別較佳為n和p系為1，q系為0。在另一個實施例中，特別較佳為n、p和q系為1。在另一個實施例中，特別較佳為n和p系為1，q系為2。

【0144】 在通式III化合物之另一個實施例中，特別較佳為p和q系為0。在

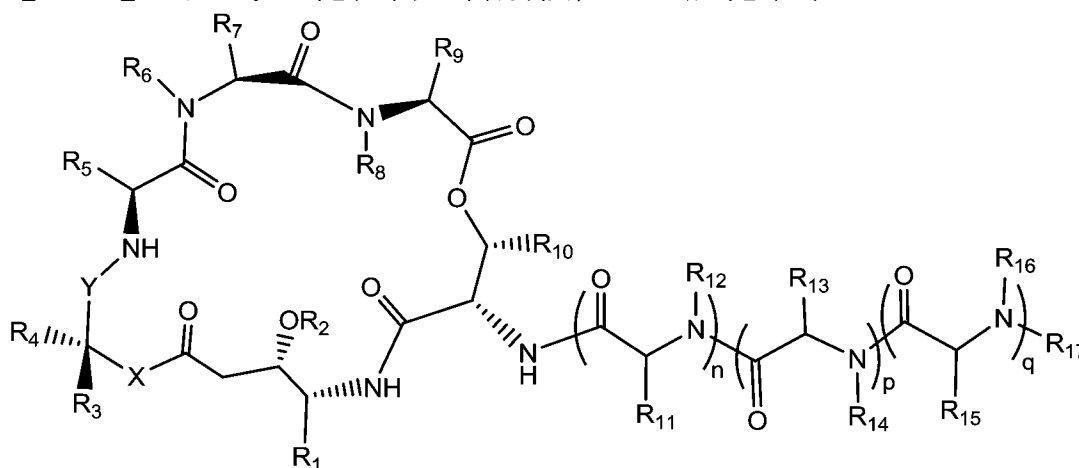
另一個實施例中，特別較佳為p系為1和q系為0。在另一個實施例中，特別較佳為p和q系為1。在另一個實施例中，特別較佳為p系1和q系2。

【0145】 在另外之較佳實施例中，組合了上述對於不同取代基之較佳項。本發明還系關於上述式I、II和III之較佳取代基之組合。

【0146】 在本發明之描述和定義中，當在本發明之化合物中存在幾個基團R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>時，除非明確指出，應理解它們在給定的定義內可以各自獨立地不同，即，R<sub>a</sub>在本發明之給定的化合物中不一定同時代表相同之基團。

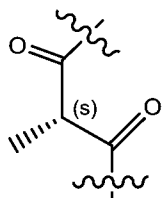
【0147】 在通式I、II和III之化合物中，當q之值系為2時，化合物中有兩個基團R<sub>15</sub>和兩個基團R<sub>16</sub>。借此闡明，給定的化合物中之每個R<sub>15</sub>和每個R<sub>16</sub>基團可以獨立地選自上文針對這些基團描述之不同可能性。

【0148】 通式I之化合物之特別較佳之立體化學系

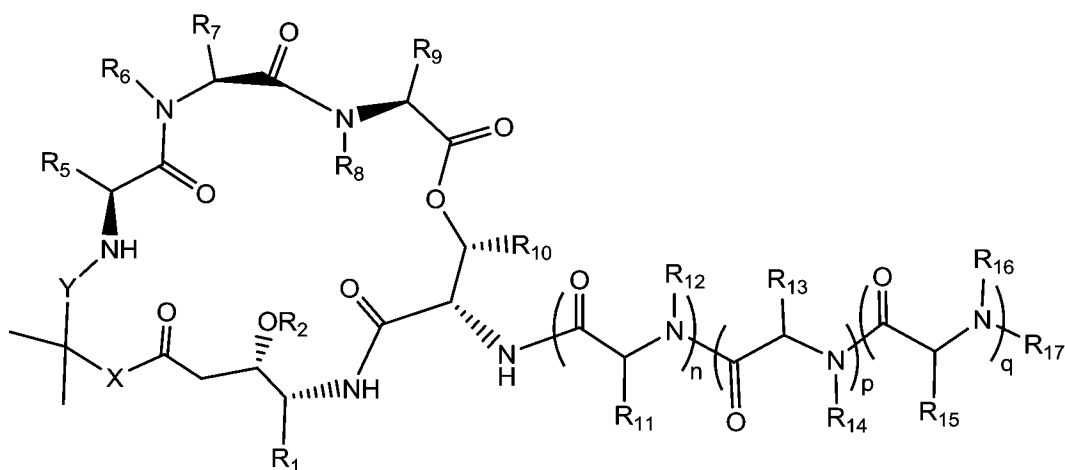


其中X、Y、n、p、q和R<sub>1</sub>-R<sub>17</sub>如上所定義，並且當Y系-COCH(CH<sub>3</sub>)CO-時，

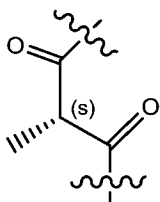
其具有以下立體化學：



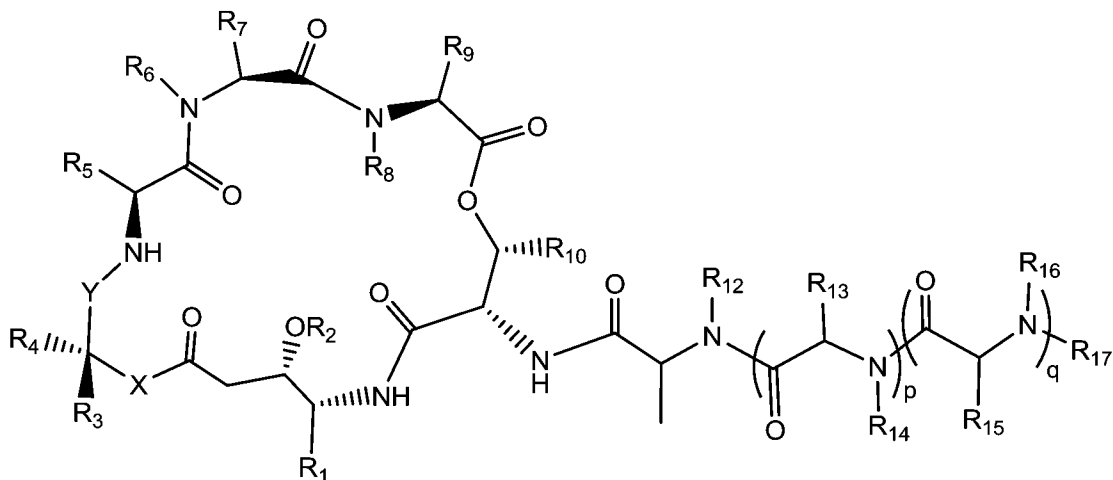
【0149】 通式II之化合物之特別較佳之立體化學系



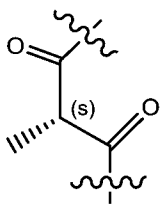
其中X、Y、n、p、q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>5</sub>-R<sub>17</sub>如上所定義，並且當Y系-COCH(CH<sub>3</sub>)CO-時，其具有以下立體化學：



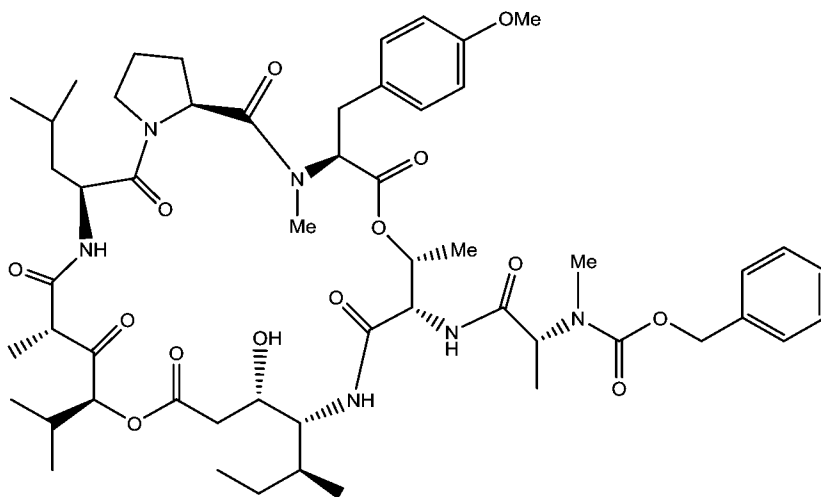
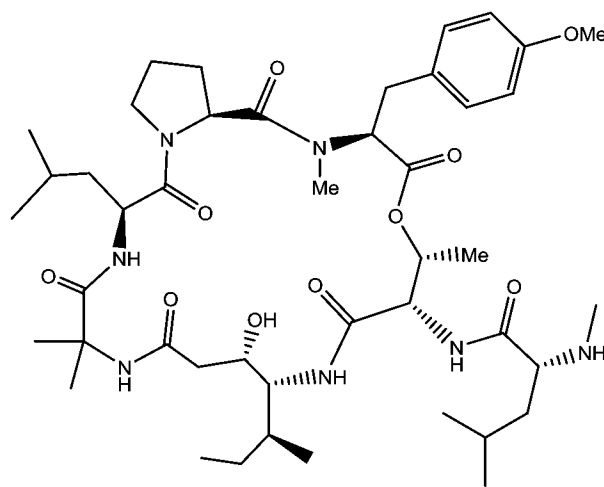
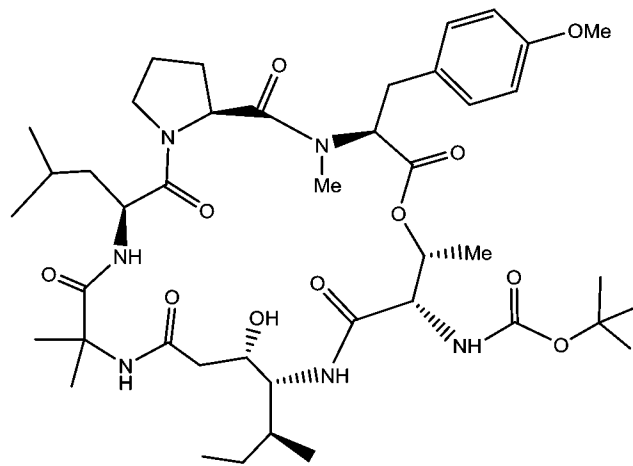
【0150】 通式III之化合物之特別較佳之立體化學系

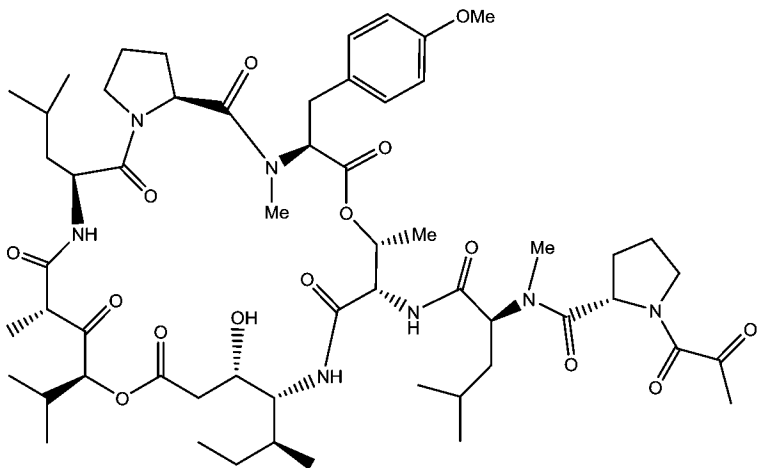
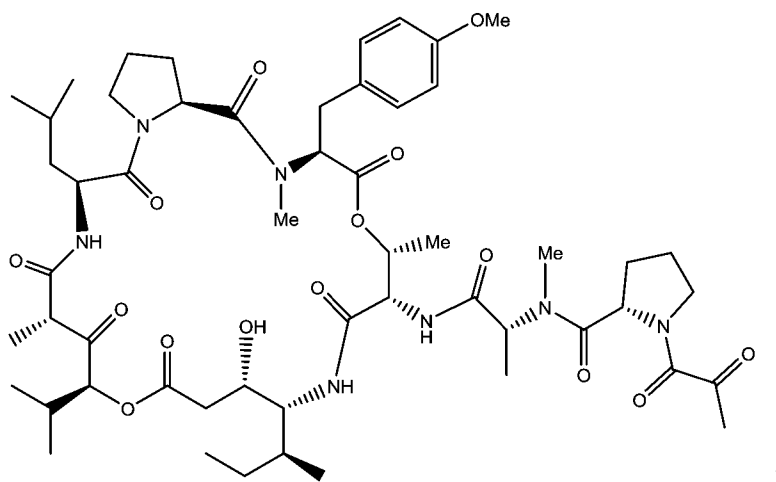
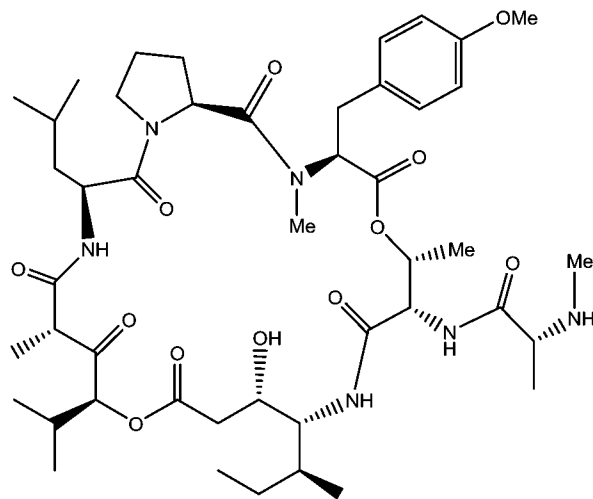


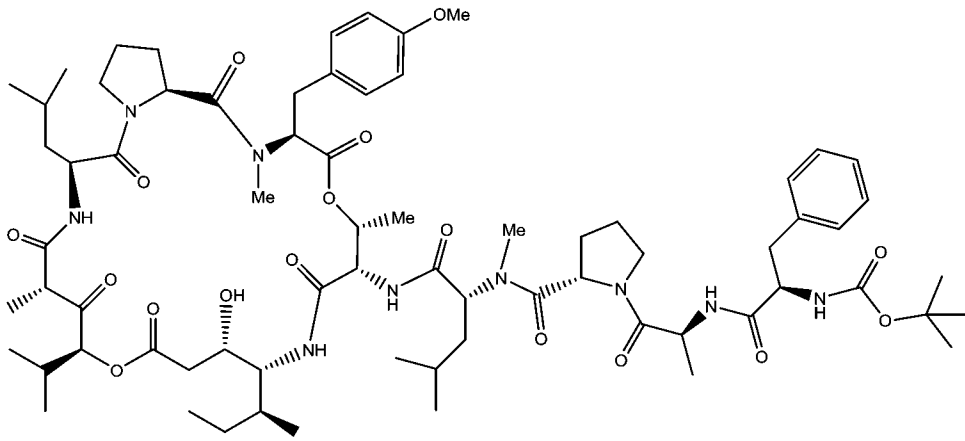
其中X、Y、p、q、R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub>和R<sub>12</sub>-R<sub>17</sub>如上所定義，並且當Y系-COCH(CH<sub>3</sub>)CO-時，其具有以下立體化學：



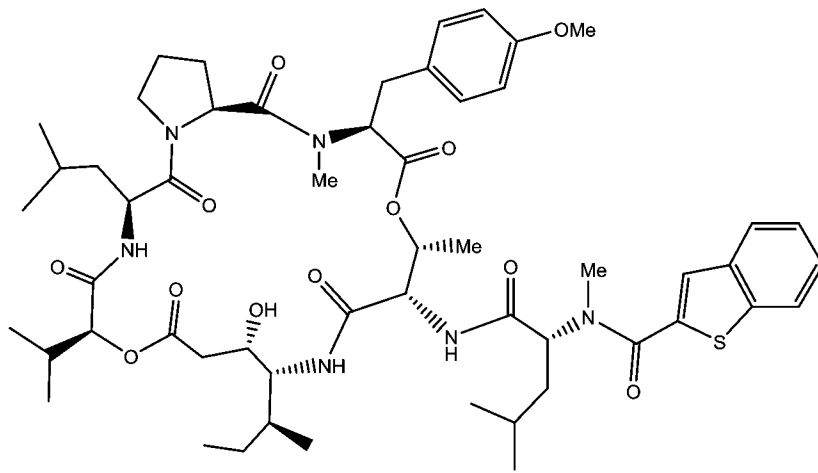
【0151】 本發明特別較佳之化合物如下：



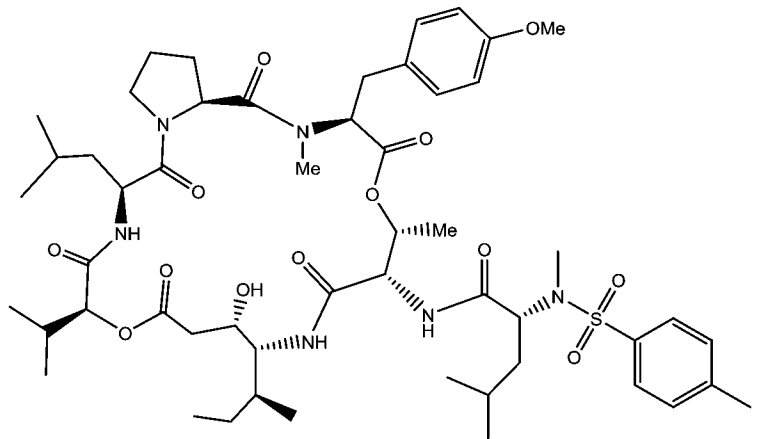




,



, 以及



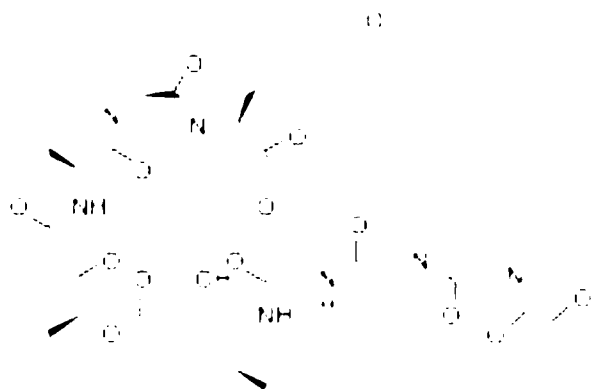
,

或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0152】 通式I、II和III之化合物可以按照Vera等人. *Med. Res. Rev.* 2002, 22(2), 102-145, WO 2011/020913 (見示例 1-5), WO 02/02596, WO 01/76616, 以及 WO 2004/084812 (它們引入此作為參考) 揭露之任何合成方法製備。

【0153】 較佳之化合物系PLD或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。最佳為PLD。

【0154】 普立肽之化學名稱為 (-)-(3S,6R,7S,10R,11S,15S,17S,20S,25aS)-11-羥基-3-(4-甲氧基苄基)-2,6,17-三甲基-15-(1-甲基乙基)-7-[[[(2R)-4-甲基-2-[甲基[(2S)-1-(2-氧代丙醯基)吡咯烷-2-基]羰基]氨基]戊醯基]氨基]-10-[(1S)-1-甲基丙基]-20-(2-甲基丙基)十四氫-15H-吡咯並[2,1-f]-[1,15,4,7,10,20]二氧雜環戊環三環烷-1,4,8,13,16,18,21(17H)-庚酮 ((-)-(3S,6R,7S,10R,11S,15S,17S,20S,25aS)-11-hydroxy-3-(4-methoxybenzyl)-2,6,17-trimethyl-15-(1-methylethyl)-7-[[[(2R)-4-methyl-2-[methyl[(2S)-1-(2-oxopropanoyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]pentanoyl]amino]-10-[(1S)-1-methylpropyl]-20-(2-methylpropyl)tetradecahydro-15H-pyrrolo[2,1-f]-[1,15,4,7,10,20]dioxatetrazacyclotricosine-1,4,8,13,16,18,21(17H)-heptone)，對應分子式 $C_{57}H_{87}N_7O_{15}$ 。它的相對分子質量系為1110.34g/mol，結構如下：



【0155】 普立肽系一種環酯肽，最初從地中海海洋海鞘白色念珠菌 (marine tunicate *Aplidium albicans*) 中分離，目前藉由全化學合成 (full chemical synthesis) 生產。它於澳大利亞被授權和銷售，品牌名稱為普立肽，用於治療多發性骨髓瘤。

【0156】 於真核細胞中，已證明普立肽靶向真核延伸因子 (eEF1A)，真核延伸因子於調節與其它蛋白質之相互作用中具有關鍵作用，其中一些蛋白質

被認為於病毒複製中系必需的。值得注意地，上述蛋白之一系冠狀病毒N蛋白，其於感染細胞內大量產生，並且已知與延伸因子EF1A相互作用。如上所述，普立肽與EF1A之間之相互作用可因此降低從頭合成病毒衣殼之效率，並因此導致病毒載量之降低。

**【0157】** 本發明提供本發明化合物於治療CoV感染之用途。特別地，本發明提供PLD於治療CoV感染之用途。術語“CoV”感染系指冠狀病毒科和正冠狀病毒亞科之病毒之任何感染。在一個實施例中，感染來自乙型冠狀病毒屬中之病毒，乙型冠狀病毒屬包括乙型冠狀病毒1 (Betacoronavirus 1)、人冠狀病毒HKU1 (Human coronavirus HKU1)、小鼠冠狀病毒 (Murine coronavirus)、蝙蝠冠狀病毒HKU5 (Pipistrellus bat coronavirus HKU5)、果蝠冠狀病毒HKU9 (Rousettus bat coronavirus HKU9)、嚴重急性呼吸綜合征相關冠狀病毒 (SARS-CoV)、扁顛蝠冠狀病毒HKU4 (Tylonycteris bat coronavirus HKU4)、中東呼吸綜合征相關冠狀病毒、人冠狀病毒OC43和刺蝟冠狀病毒1 (EriCoV)。較佳地，該病毒系SARS-CoV或SARS-CoV-2，最佳為SARS-CoV-2。SARS-CoV-2先前稱為2019-nCoV，並且這些術語於本文中可互換使用。

**【0158】** 在具體實施例中，病毒系SARS-CoV-2和相關之COVID-19疾病。與COVID-19疾病相關之死亡率似乎與a) 呼吸窘迫繼發之嚴重呼吸衰竭和b) 由細胞因子風暴引起之炎症狀態有關。因此，於來自中國之最初系列患者中，需要於有或沒有高流量氧氣補充之情況下住院之重症疾病患者和需要機械通氣支援之患者之比例估計分別接近15%和5%。然而，於歐洲，衛生當局報告之數字更高，達到30%之需要住院治療而不需要機械通氣之重症病例 (於馬德里市)，接近10%之患者需要機械通氣。同樣，中國系列患者需要機械通氣之時間比馬德里等城市報導的要短得多，因此，患者長時間居留改變了患者通常之流向重症監護室之情況。這給醫院服務帶來了巨大之負擔，這使得有必要採取前所未有的

之特別措施。相信藉由於患有早期COVID-19肺炎之患者中使用本發明可以避免或減少最初描述之併發症之程度，因為一旦發生細胞因子風暴和呼吸窘迫，抗病毒藥物通常更難具有有益之治療效果。然而，在實施例中，本發明之化合物還可用於病毒感染之後期階段，例如於發生細胞因子風暴和呼吸窘迫之患者中。

【0159】 如上所述，於真核細胞中，FLIM-FRET實驗證明，普立肽位於足夠接近eEF1A之位置以提示藥物-蛋白質複合物之形成。用<sup>14</sup>C-普立肽和從兔肌肉純化之eEF1A進行之單獨之一組實驗表明，普立肽以高親和力和低解離速率結合eEF1A。

#### 普立肽對SARS-CoV-2之體外作用

【0160】 進行了旨在確定普立肽對SARS-CoV-2之作用之複數體外實驗並於本文揭露。分別使用用SARS-CoV-2感染之Vero E6細胞和直接定量SARS-CoV-2核衣殼(N)蛋白(其明確涉及到普立肽誘導之抗病毒活性之機制)之兩個研究顯示，普立肽於體外系SARS-CoV-2生長之有效抑制劑，其IC<sub>50</sub>系為0.7至3.0nM。於另一項研究中，將人幹細胞衍生之肺細胞樣細胞預防性地暴露於10nm普立肽1小時，然後用SARS-CoV-2(4×10<sup>4</sup>空斑形成單位)感染。於48小時孵育期後，確定抗病毒和細胞毒性普立肽之效果。結果表明，普立肽完全消除了SARS-CoV-2之複製，對肺細胞樣細胞沒有明顯之細胞毒性。

#### 普立肽對體內SARS-CoV-2之影響

【0161】 使用先前描述的用SARS-CoV-2感染之腺病毒介導之hACE2之小鼠模型，證明了普立肽於體內有效之抗病毒效果。使用先前描述之表達由用SARS-CoV-2感染之細胞角蛋白-18基因啟動子(K18-hACE2)驅動之hACE2之轉基因小鼠模型，證明了普立肽於體內亦有效之抗病毒效果。

#### 普立肽對宿主炎症反應之影響

【0162】 與SARS-CoV類似，SARS-CoV-2感染亦會產生多種細胞因子之

高度分泌，隨著疾病之發展，血漿水準亦會增加，這表明細胞因子之釋放與疾病嚴重程度之間可能存在聯繫。

**【0163】** 先天免疫系抵禦入侵病原體之第一道防線。在SARS-CoV-2之情況下，病毒進入宿主上皮細胞系由病毒包膜刺突(S)蛋白和細胞表面受體ACE2之間之相互作用介導的。病毒RNA，作為病原體相關之分子模式，然後被宿主模式識別受體檢測，宿主模式識別受體包括toll樣受體家族。然後，Toll樣受體藉由激活轉錄因子核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 上調抗病毒和促炎介質 (antiviral and proinflammatory mediator)，如白細胞介素 (IL) 6、IL-8和干擾素 (IFN) -。在非臨床物種和患者中探索SARSCoV感染之研究中，已經強調了NF- $\kappa$ B對促炎基因表達(特別系於肺中)之重要性。於感染SARS CoV之小鼠中，NF- $\kappa$ B之藥理學抑制導致肺中腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF)、CCL2和CXCL2之較高之存活率和降低的表達。

**【0164】** 早期之體外研究表明，普立肽誘導腫瘤細胞中NF $\kappa$ B下調。隨後，進行體外和離體研究以評估普立肽對免疫細胞之作用。

**【0165】** 使用THP-1細胞進行體外研究，THP-1細胞系一種自發永生化之單核細胞樣細胞系，來自急性單核細胞白血病兒童患者之外周血，廣泛用於研究單核細胞結構和功能。結果表明，所有與病原體相關之分子模式模擬化合物 (mimicking 化合物) 都能誘導於THP-1細胞中產生促炎細胞因子，且添加普立肽可顯著減少促炎細胞因子之分泌。

**【0166】** 離體研究評估了普立肽對小鼠肺中細胞因子IL 6、IL 10和TNF $\alpha$ 表達之影響。結果顯示，來自安慰劑治療之小鼠之分化 (CD) 45+細胞群能夠於LPS-B5刺激下產生IL 6、IL 10和TNF $\alpha$ 。然而，與未刺激之對照組相比，來自用普立肽治療之小鼠之CD45+細胞未能顯示出IL 6、IL 10和TNF $\alpha$ 之顯著增加。這些結果表明，體內暴露於普立肽阻止了於從支氣管肺泡灌洗液分離之CD45+

細胞中增加由LPS-B5介導之促炎細胞因子之產生。

**【0167】** 本發明之化合物可用於具有生物/藥理學活性之藥物組合物中，用於治療上述感染和相關病症。這些藥物組合物包含本發明之化合物和藥學上可接受之載體。術語“載體 (carrier)”系指與活性成分一起給藥之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載體 (vehicle)。E. W. Martin之“Remington’s Pharmaceutical Sciences”，1995，中有描述合適之藥物載體。藥物組合物之示例包括用於口服、局部或胃腸外給藥之任何固體 (片劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑等) 或液體 (溶液、混懸劑、乳劑等) 組合物。含有本發明化合物之藥物組合物可以藉由脂質體或納米球包封、以緩釋製劑之方式或藉由其它標準遞送方式遞送。

**【0168】** 一種示例性組合物系用於注射之溶液之粉末形式。例如WO9942125中描述之組合物。例如包括水溶性材料，其次系混合溶劑之重構溶液之本發明化合物之凍幹製劑。具體例子系PLD和甘露醇和混合溶劑之重構溶液 (例如PEG-35蓖麻油、乙醇和注射用水) 之凍幹製劑。每個小瓶例如可以包含2mg PLD。重構後，每mL重構溶液可包含：0.5mg PLD、158mg PEG-35蓖麻油和0.15mL/mL乙醇。

**【0169】** 任何特定患者之特定劑量和治療方案可以變化，並且將取決於多種因素，包括所使用之特定化合物之活性、所使用之特定製劑、應用模式、年齡、體重、綜合健康、性別、飲食、給藥時間、排泄率、藥物組合、反應敏感性和所治療之特定疾病或病症之嚴重性。

**【0170】** 在本發明之實施例中，本發明之化合物可以根據每日劑量之給藥方案給藥。

**【0171】** 在本發明之實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次劑量之給藥方案給藥。

**【0172】** 在進一步實施例中，本發明之化合物可以根據每日劑量給藥10

天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天之給藥方案給藥。較佳之方案系2-5天，或3-5天，或3、4或5天，最佳為3天或5天。

【0173】 劑量可為每天5mg或以下、每天4.5mg或以下、每天4mg或以下、每天3.5mg或以下、每天3mg或以下、每天2.5mg或以下或2mg或以下。

【0174】 具體劑量包括0.5mg/天、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、2.5mg/天、3mg/天、3.5mg/天、4mg/天、4.5mg/天或5mg/天。較佳之劑量系為1mg/天、1.5mg/天、2mg/天和2.5mg/天。

【0175】 在進一步實施例中，本發明之化合物可以根據1-50mg、1-40mg、1-30mg、1-20mg、1-15mg、3-15mg、3-12mg、4-12mg、4-10mg或4.5-10mg之總劑量給藥。總劑量可為4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg。較佳之總劑量系為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg或10mg。總劑量可以分成1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天，較佳為3天或5天。

【0176】 在一個具體實施例中，本發明之化合物可根據每日一次，每天2.5mg或更少之劑量，給藥5天之給藥方案給藥。

【0177】 在另一個實施例中，本發明之化合物可根據每日一次，每天2mg或更少之劑量，給藥5天之給藥方案給藥。

【0178】 在另一個實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次，每天1.5mg或更少之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0179】 在另一個實施例中，本發明之化合物可根據每日一次，每天2mg或更少之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0180】 在另一個實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次，每天2.5mg或更少之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0181】 在另一個實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次，每天

1.5mg之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0182】 在另一個實施例中，本發明化合物可以根據每日一次，每天2.0mg之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0183】 在另一個實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次，每天2.5mg之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0184】 在另一個實施例中，本發明之化合物可以根據每日一次，每天1.5至2.5mg之劑量，給藥3天之給藥方案給藥。

【0185】 另一種方案系於第1天單劑量給藥。單劑量方案可能特別適合治療：輕度感染；減少與CoV感染相關之併發症（包括住院、ICU和死亡）；預防、減少、避免或治療持續性COVID、長COVID、後COVID綜合征；和/或降低CoV患者之傳染性。單次劑量可以系1-10mg、4-10mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg；較佳為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg、9mg或10mg；更佳為5-9mg、6.5-8.5mg、7-8mg或7.5mg。

【0186】 在另一個實施例中，本發明之化合物可根據本發明給藥，其中本發明之化合物與皮質類固醇一起給藥。較佳地，皮質類固醇系地塞米松。

【0187】 皮質類固醇可以與本發明之化合物一起每日給藥。給藥可以系按次序的、同時的或連續的。皮質類固醇可於給藥本發明化合物後之幾天內進一步給藥。例如，對於3天給藥方案，皮質類固醇可以於第1-3天給藥，然後每天進一步給藥3、4、5、6、7、8、9或10天或更多天。

【0188】 在一個具體實施例中，皮質類固醇可以於第1-3天以靜脈注射給藥，然後於第6-10天以口服給藥。在另一個實施例中，皮質類固醇之劑量於與本發明化合物之共同給藥階段期間可以更高，並且於隨後天數裡降低。

【0189】 具體劑量時間表包括：

- 於第1天至第3天靜脈注射（IV）1.5mg/天普立肽以及6.6mg/天鹽酸地塞

米松，然後從第4天到第10天口服（PO）/IV 6 mg/天地塞米松直至第10天（取決於醫生根據患者臨床狀況和病情進展之判斷）。

- 於第1天至第3天靜脈注射（IV）2.0 mg/天普立肽並靜脈注射6.6mg/天地塞米松，然後從第4天到第10天口服（PO）/IV 6 mg/天地塞米松直至第10天（取決於醫生根據患者臨床狀況和病情進展之判斷）。

- 於第1天至第3天靜脈注射（IV）2.5mg/天普立肽並靜脈注射 6.6mg/天地塞米松，然後從第4天到第10天口服（PO）/IV 6 mg/天地塞米松直至第10天（取決於醫生根據患者臨床狀況和病情進展之判斷）。

**【0190】** 在一個實施例中，為了避免與給藥相關之輸液反應，患者可以於開始注射根據本發明之化合物之前20至30分鐘接受以下藥物：

- 昂丹司瓊8mg IV（或等同藥物）
- 鹽酸苯海拉明25mg IV（或等同藥物）
- 雷尼替丁50mg IV（或等同藥物）
- 地塞米松6.6mg靜脈注射（包括於上述時間表中）

**【0191】** 另外，於第4天和第5天，用本發明化合物治療之患者可PO接受每天兩次之昂丹司瓊4mg。

**【0192】** 地塞米松、昂丹司瓊和雷尼替丁之劑量在此以城形式系為基礎進行定義。鹽酸苯海拉明之劑量以鹽酸鹽系為基礎給出。本發明化合物之劑量基於城形式給出。

**【0193】** 日劑量可以注射給藥。注射可以系1小時注射、1.5小時注射、2小時注射、3小時注射或更長時間。較佳地，注射系為1.5小時。

**【0194】** 在某些實施例中，可根據使用負荷劑量和維持劑量之方案來給藥劑量。根據本發明之負荷/維持劑量包括：

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天2mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；  
 第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；  
 第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；  
 第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；  
 第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；  
 第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；  
 第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；  
 第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；以及  
 第1天1mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量。

【0195】 根據另一實施例，日劑量可於方案之最後一天或多天減少。

【0196】 根據另一實施方式，如果日劑量系為2mg，則劑量可於第4天和第5天減少至1mg。

【0197】 具體之治療方案包括：

- 1mg普立肽，注射1.5小時，每天一次，連續5天。(總劑量5mg)；
- 2mg普立肽，注射1.5小時，每天一次，連續5天。根據研究人員之判斷，第4天和第5天之劑量可以減少到1mg/天(總劑量8-10mg)；
- 1.5mg普立肽，注射1.5小時，每天一次，連續3天。(總劑量4.5mg)；
- 2mg普立肽，注射1.5小時，每天一次，連續3天。(總劑量6mg)；以及
- 2.5mg普立肽，注射1.5小時，每天一次，連續3天。(總劑量7.5mg)。

【0198】 單劑量方案包括：

- 給藥普立肽，注射1.5小時，第1天一次，劑量系為1-10mg、4-10mg、4.5-10mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg，較佳為4.5 mg、5mg、6mg、7.5 mg、8mg、9mg或10mg，更佳為5-9 mg、6.5-8.5 mg、7-8mg或最佳為7.5 mg。

- 單劑量方案可於注射普立肽前20-30分鐘更包括以下預防性藥物：
  - 靜脈注射鹽酸苯海拉明25mg，
  - 靜脈注射雷尼替丁50mg，
  - 靜脈注射地塞米松6.6mg，
  - 靜脈注射昂丹司瓊8mg，緩慢注射15分鐘。
- 服用普立肽後，可每12小時口服昂丹司瓊4mg，持續3天，以減輕藥物引起的噁心和嘔吐。如果於早晨給予普立肽，患者可以於下午接受第一劑量昂丹司瓊。

**【0199】** 根據另外之實施例，可以基於臨床參數和/或患者特徵選擇患者用於使用普立肽之治療。合適參數可以系本申請中揭露之測量。

**【0200】** 上述方案和劑量適用於根據本發明之治療方法、用途、以及本文所定義之化合物於製備本文所定義之藥物之用途。

**【0201】** 在實施例中，本發明系關於根據本發明使用之化合物，其中該化合物與一或多種以下預防性藥物組合給藥：鹽酸苯海拉明、雷尼替丁、地塞米松、昂丹司瓊。特別地，靜脈注射25mg一或多種鹽酸苯海拉明或等同藥物；靜脈注射50mg雷尼替丁或等同藥物；靜脈注射8mg地塞米松；靜脈注射8mg昂丹司瓊或等同藥物，並緩慢注射15分鐘。患者可於注入普立肽前20-30分鐘接受該預防性藥物。靜脈注射8mg地塞米松可以系產生6.6mg地塞米松之磷酸地塞米松。

**【0202】** 為了提供更簡潔之描述，本文給出的一些定量運算式沒有限定術語“約”。應理解，無論系否明確使用術語“約”，本文給出的每一量均意指實際給定值，且其還意指將基於本領域技術人員合理地推斷之對該給定值之近似值，包括該給定值之實驗和/或測量條件導致之等效物和近似物。

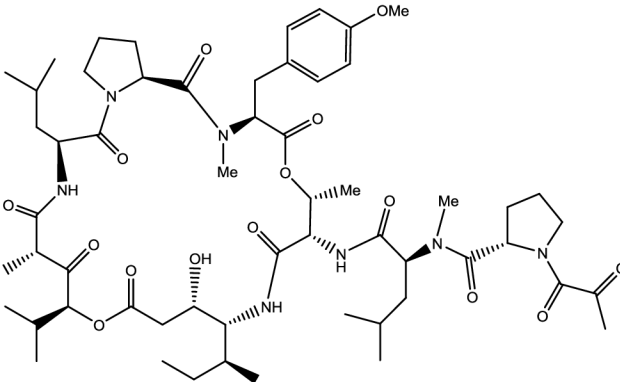
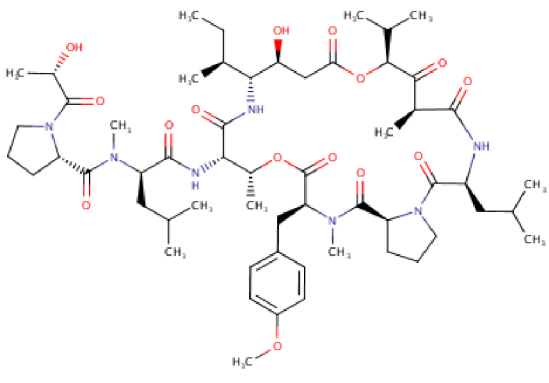
**【0203】** 雖然上述揭露提供了對包含於本發明範圍內之主題(包括製造和使用本發明之方法及其最佳模式)之概述，但是提供以下實施例以進一步使本

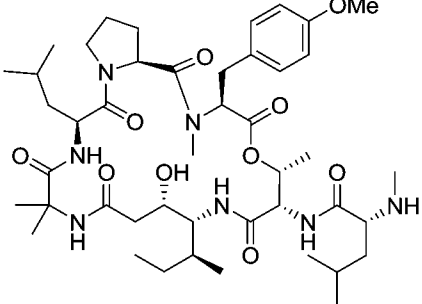
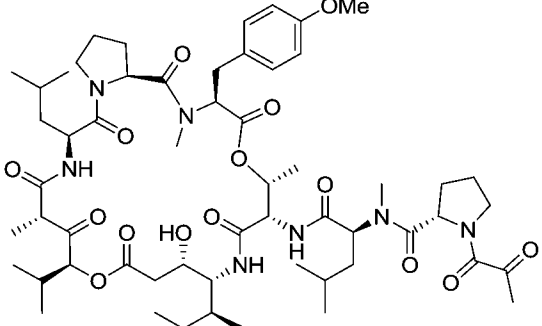
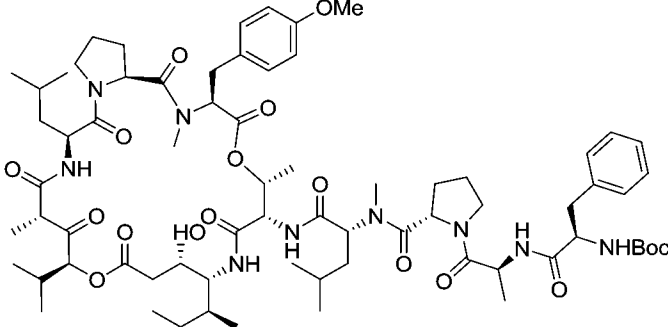
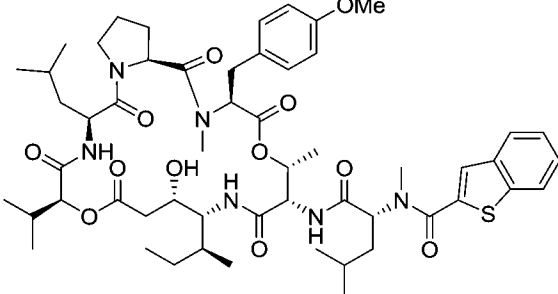
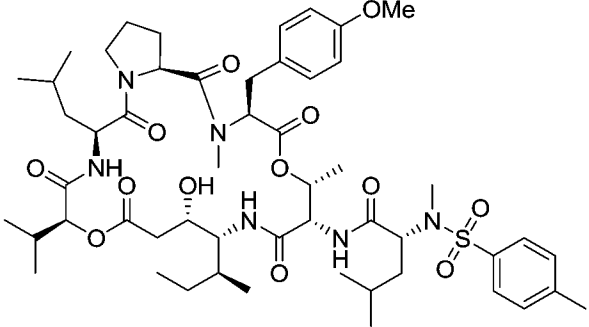
領域技術人員能夠實踐本發明並提供完整之書面描述。然而，本領域技術人員將認識到，這些實施例之細節不應理解為對本發明之限制，本發明之範圍應從本揭露之申請專利範圍及其等同藥物中理解。鑒於本揭露，本發明之各種進一步之方面和實施例對於本領域技術人員將系顯而易見的。

## 示例

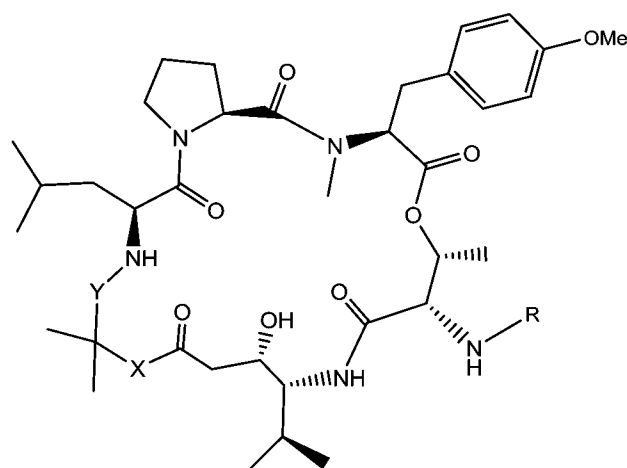
【0204】 本發明之化合物可根據文獻中所述方法獲得，例如：Vera 等人. Med. Res. Rev. 2002, 22(2), 102-145, WO 2011/020913 (具體見示例 1-5), WO 02/02596, WO 01/76616, 以及WO 2004/084812，這些內容藉由引用結合於此。

【0205】 在本發明之實驗中使用之具體化合物系：

化合物	結構
PLD	
膜海鞘素B (化合物 240)	

化合物3	
化合物8	
化合物9	
化合物10	
化合物11	

【0206】 按照WO02/02596和說明書中描述之方法，以及於前面之實施例中進一步揭露的，可得到下列化合物：



化合物	X	Y	R
12	O	CO	
13	NH	CO	
14	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
15	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
16	O	CO	
17	NH	CO	
18	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
19	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
20	O	CO	
21	NH	CO	
22	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
23	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
24	O	CO	
25	NH	CO	
26	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
27	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
28	O	CO	
29	NH	CO	
30	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
31	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
32	O	CO	
33	NH	CO	
34	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
35	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
36	O	CO	
37	NH	CO	
38	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
39	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
40	O	CO	
41	NH	CO	
42	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

第 46 頁，共 81 頁(發明說明書)

化合物	X	Y	R
43	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
44	O	CO	
45	NH	CO	
46	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
47	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
48	O	CO	
49	NH	CO	
50	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
51	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
52	O	CO	
53	NH	CO	
54	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
55	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
56	O	CO	
57	NH	CO	
58	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
59	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
60	O	CO	
61	NH	CO	
62	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
63	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
64	O	CO	
65	NH	CO	
66	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
67	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

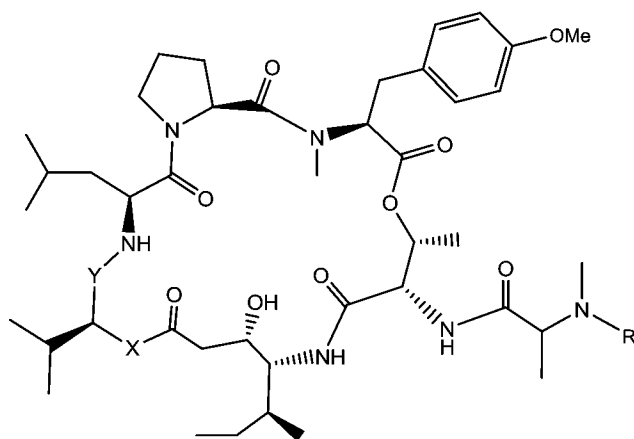
化合物	X	Y	R
68	O	CO	
69	NH	CO	
70	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
71	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
72	O	CO	
73	NH	CO	
74	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
75	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
76	O	CO	
77	NH	CO	
78	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
79	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
80	O	CO	
81	NH	CO	
82	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
83	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

84	O	CO	
85	NH	CO	
86	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
87	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
88	O	CO	
89	NH	CO	
90	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
91	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
92	O	CO	
93	NH	CO	
94	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
95	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
96	O	CO	
97	NH	CO	
98	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
99	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
100	O	CO	
101	NH	CO	
102	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
103	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
104	O	CO	
105	NH	CO	
106	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
107	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

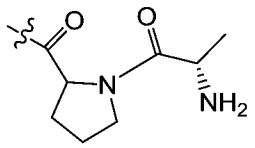
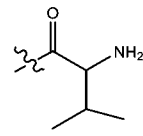
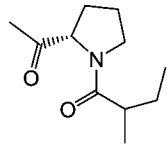
化合物	X	Y	R
108	O	CO	
109	NH	CO	
110	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
111	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
112	O	CO	
113	NH	CO	
114	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
115	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
116	O	CO	
117	NH	CO	
118	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
119	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
120	O	CO	
121	NH	CO	
122	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
123	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

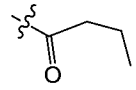
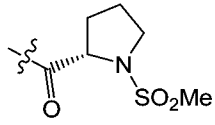
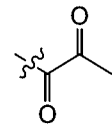
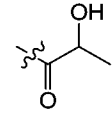
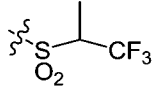
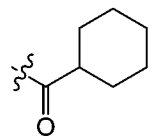
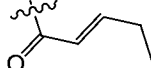
124	O	CO	
125	NH	CO	
126	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
127	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
128	O	CO	
129	NH	CO	
130	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
131	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

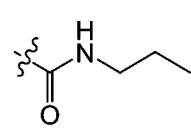
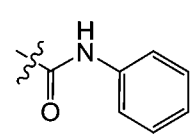
【0207】 按照WO 02/02596和說明書中描述之方法，以及於前面之實施例中進一步揭露的，可得到下列化合物：

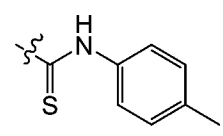
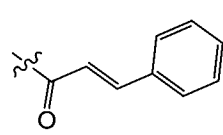
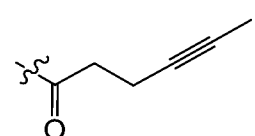
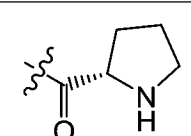
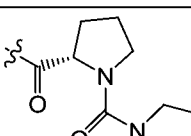
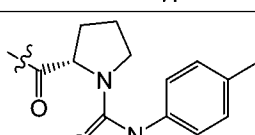
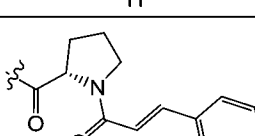
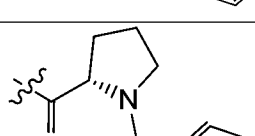
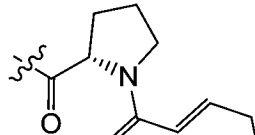


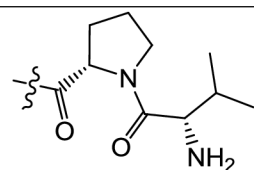
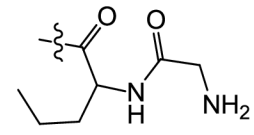
化合物	X	Y	R
132	O	CO	
133	NH	CO	
134	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
135	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
136	O	CO	
137	NH	CO	
138	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
139	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
140	O	CO	
141	NH	CO	
142	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
143	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
144	O	CO	
145	NH	CO	
146	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
147	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

化合物	X	Y	R
148	O	CO	
149	NH	CO	
150	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
151	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
152	O	CO	
153	NH	CO	
154	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
155	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
156	O	CO	
157	NH	CO	
158	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
159	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	

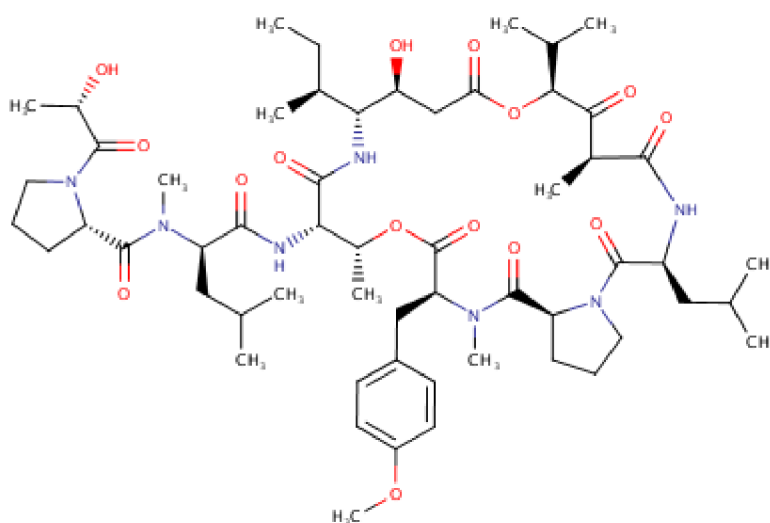
化合物	X	Y	R
160	O	CO	
161	NH	CO	
162	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
163	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
164	O	CO	
165	NH	CO	
166	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
167	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
168	O	CO	
169	NH	CO	
170	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
171	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
化合物	X	Y	R
172	O	CO	
173	NH	CO	
174	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
175	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
176	O	CO	-SO <sub>2</sub> Me
177	NH	CO	
178	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
179	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
180	O	CO	
181	NH	CO	
182	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
183	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
184	O	CO	
185	NH	CO	
186	O	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
187	NH	-COCH(CH <sub>3</sub> )CO-	
188	O	CO	
189	NH	CO	

190	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
191	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
192	O	CO		
193	NH	CO		
194	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
195	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
196	O	CO		
197	NH	CO		
198	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
199	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		

化合物	X	Y	R	
200	O	CO		
201	NH	CO		
202	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
203	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
204	O	CO		
205	NH	CO		
206	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
207	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
208	O	CO		
209	NH	CO		
210	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
211	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
化合物	X	Y	R	
212	O	CO		
213	NH	CO		
214	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
215	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
216	O	CO		
217	NH	CO		
218	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
219	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
220	O	CO		
221	NH	CO		
222	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
223	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
224	O	CO		
225	NH	CO		
226	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
227	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
228	O	CO		
229	NH	CO		
230	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		
231	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-		

232	O	CO	
233	NH	CO	
234	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
235	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
236	O	CO	
237	NH	CO	
238	O	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	
239	NH	-COCH (CH <sub>3</sub> ) CO-	

【0208】 另一種化合物系化合物240，稱為膜海鞘素B，其結構如下所示：



### 例1

【0209】 於預先用PHA+IL-2活化之MT-2細胞和PBMC中進行重組病毒檢測 (recombinant virus assay)。用從293t細胞獲得的上清液感染細胞，該293t細胞用全長感染性HIV-1質粒pNL4.3-Luc (X4嗜性病毒)、pNL4.3-Renilla (X4嗜性病毒，能夠進行多輪複製)、pNL4.3- $\Delta$ env-Luc加pVSV-env (用VSV之G蛋白假型化之HIV) 或pJR-Renilla (R5嗜性病毒，能夠進行多輪複製) 轉染。將來自不同感染供體之病毒之*pol*基因克隆到NL4.3-Renilla中獲得抗性病毒。病毒9D攜帶以下突變：41L、67N、70R、98G、118I、184V、215F、219Q、74I，病毒4D：K65R、K70R、V75I、F77L、F116Y、Q151M、M184I、L10I。然後於96孔微板中進行檢測，該微板接種100 $\mu$ l，每孔含有250,000 (PBMC) 或100,000 (MT-2) 細胞。

將待測試化合物以50至0.0016  $\mu\text{g/ml}$  (100 $\mu\text{l}$ /孔)之濃度添加到培養物中。最後，用轉染上述不同質粒獲得的上清液感染細胞培養物。48小時後，除去細胞培養物上清液，並按照製造商之說明用螢光素酶 (Luciferase) 檢測系統或海腎 (Renilla) 檢測系統 (均來自Promega) 溶解細胞，於光度計 (Berthold檢測系統) 中測量Luciferase-Renilla活性。所有實驗用載體 (DMSO) 處理之細胞和未處理之細胞控制。

**【0210】** HIV-1複製抑制藉由測量光度計中螢光素酶-海腎活性或RLU (相對光單位) 之降低來評估，系未處理細胞之感染之100%。

**【0211】** 化合物3 (第1A圖和第1B圖) 於MT-2細胞和PBMC中都顯示出抗病毒活性 ( $\text{IC}_{50}$ 分別為1.39 $\mu\text{M}$ 和0.16 $\mu\text{M}$ )。這種化合物於PBMC中毒性更大，如第1圖所示。MT-2細胞於57.3 $\mu\text{M}$ 時未達到毒性濃度，而於PBMCs中， $\text{CC}_{50}$ 值約為27 $\mu\text{M}$ 。

**【0212】** 化合物8 (第2A圖和第2B圖) 於MT-2細胞和PBMC中亦顯示出抗病毒活性。雖然濃度為50 $\mu\text{M}$ 時系非特異性的，但於10 $\mu\text{M}$ 時系特異性的， $\text{IC}_{50}$ 值低100倍。

**【0213】** 化合物9 (第3A圖和第3B圖)、10 (第4A圖和第4B圖) 和11 (第5A圖和第5B圖) 系所有測試化合物中最有效之化合物。化合物9、10和11於PBMC中顯示出納摩爾範圍內之 $\text{IC}_{50}$ 值 (分別為0.63、0.86和69.4nM)，並且它們系文獻中存在之體外抗病毒化合物中最有效的。

## 例2

**【0214】** 於用HCoV-229E感染之Huh-7細胞 (人肝癌細胞系) 中測試本發明化合物之抗病毒活性。HCoV-229E具有與SARS-COV-2非常相似之增殖和傳播機制。事實上，HCoV-229E之N蛋白與SARS-CoV-2中之同源N蛋白具有大於90%之蛋白同源性。所有冠狀病毒都需要其N (核衣殼) 蛋白與EF1A結合，以便有

效地複製和合成病毒蛋白。減少或消除N與EF1A之結合降低了病毒傳播之活力。

【0215】 於下表1中列出之本發明化合物於DMSO中重構，並於-20°C下儲存。

【0216】 以0.01pfu之moi（感染複數）用HCoV-229E-GFP病毒感染於M96孔板中生長至融合（grown to confluence）之Huh-7細胞（人肝癌細胞系）。病毒存量系為HCoV-229E-GFP（2013年1月31日起）， $3 \times 10^7$  pfu/ml。

【0217】 於8hpi（hours post infection，感染後之小時），用具有合適之化合物稀釋液（DMSO終濃度2%）之培養基替換培養基，遵循以下方案：

	1	2	3	4	5
A（第 6-10 圖）	50nM	5nM	0.5nM	5nM	0.5nM
B（第 11-14 圖）	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	
C（第 15-18 圖）	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	
D（第 19-21 圖）	50nM	5nM	0.5nM		
E（第 22-24 圖）	50nM	5nM	0.5nM		
F（第 25-28 圖）	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	

表1

【0218】 A=DMSO（對照）；B=化合物240（膜海鞘素B）；C=PLD；D=化合物9；E=化合物10；F=PLD

【0219】 24hpi觀察到螢光細胞。照片系使用自動系統獲得的。用4%PFA固定細胞30分鐘，用PBS洗滌，用PBS中1:200之DAPI對細胞核染色20分鐘RT。綠色圖像顯示GFP標記之小瓶顆粒。藍色圖像顯示DAPI染色之細胞核。

【0220】 短時間內，以0.01pfu/細胞之感染複數（MOI），用 $3 \times 10^7$ pfu/ml之病毒接種物感染Huh-7融合培養物，8小時後，加入濃度為0.5nM至50 $\mu$ M之普立肽。將含有普立肽之培養物溫育48小時，然後藉由螢光測量病毒活力。所獲得結果顯示出濃度低至0.5nM（0.555 $\mu$ g/l）（遠低於其他抗病毒藥物）之普立肽誘導之抗病毒效果。

【0221】 顯示本發明之化合物於測試濃度範圍內系有效之抗病毒劑，同時保持細胞活力。

### 例3

【0222】 進行了一項多中心、隨機、平行和概念驗證研究，以評估需要住院治療之COVID-19患者中三劑普立肽之安全性。

【0223】 本研究之主要目的系確定根據提議的給藥方案於COVID-19入院患者中給藥之每個劑量水準下之普立肽之安全性和毒理學特性。

【0224】 次要目標系藉由以下指標評估以建議劑量水準對COVID-19患者使用普立肽之療效：自基線之SARS-CoV-2病毒載量之變化；PCR陰性檢測到SARS-CoV-2之時間；疾病嚴重程度之累積發生率（評估依據：死亡率；對有創機械通氣和/或ICU入院之需要；對無創機械通氣之需要；對氧氣治療之需要）和普立肽II/III期療效研究之推薦劑量水準之選擇。

【0225】 研究中包括的患者以1:1:1:1之比例隨機接受：

- 組 A) 1.5mg普立肽，1.5小时注射给药，每天一次，连续3天（总剂量4.5mg）。
- 組B) 2.0mg普立肽，1.5小时注射给药 每天一次，连续3天(总剂量6.0mg)。
- 組C) 2.5mg普立肽，1.5小时注射给药 每天一次，连续3天(总剂量7.5mg)。

【0226】 所有患者於注入普立肽前20-30分鐘接受以下預防性藥物治療：

- 靜脈注射25mg鹽酸苯海拉明或等同藥物。
- 靜脈注射50mg雷尼替丁或等同藥物。
- 静脉注射地塞米松6.6mg。
- 静脉注射8mg昂丹司琼或等同藥物，缓慢注射15分钟。

【0227】 包括於研究中之患者接受為期3天之治療。

【0228】 提供粉末形式的普立肽用於濃度為2mg/小瓶之用於注射之濃縮

溶液。於使用前，用4ml重構溶液重構小瓶以獲得無色至淺黃色之溶液，該溶液包含0.5mg/ml 普立肽、25mg/ml 甘露醇、0.15ml/ml 聚乙二醇甘油蓖麻油（macroglycerol ricinoleate oil）、0.15ml/ml 乙醇和0.70ml/ml 注射用水。於注射前，應於任何合適之靜脈溶液中進行額外稀釋。

【0229】 2毫克普立肽裝於一個I型透明玻璃瓶中，玻璃瓶帶有一個用鋁密封覆蓋之溴丁基橡膠塞。每瓶含2毫克普立肽。

【0230】 於I型無色玻璃小瓶中提供用於重構聚乙二醇甘油蓖麻油（聚乙二醇35蓖麻油）/無水乙醇/注射用水15%/15%/70%（v/v/v）之溶劑。安瓿之體積系為4毫升。

【0231】 普立肽將被標記研究方案代碼、批號、內容物、有效期、儲存條件、研究人員和發起人之名稱。研究藥物將按照《European Good Manufacturing Practices》附件13進行標記。普立肽應儲存在2°C和8°C之間，小瓶應保存在外紙箱中，以保護它們免受光照。該藥物於這些條件下穩定60個月。

【0232】 在用4ml用於重構聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯/乙醇/水之溶液重構2mg普立肽小瓶後，應當將重構之溶液稀釋並於製備後立即使用。如果不立即使用，使用者應負責儲存時間和使用前條件。重構後之藥物之濃縮溶液於冷藏條件下（5°C ± 3°C）下物理、化學和微生物穩定24小時，於室溫下於室內光照下儲存在原小瓶中6小時。如果於給藥前需要儲存，溶液應冷藏儲存，避光，並應於重構後24小時內使用。

### 血漿濃度

【0233】 第29圖顯示了1.0mg和2.0mg日劑量（D1-D5）後總血漿普立肽濃度曲線對時間之模擬。水準黑線表示體外相當於IC<sub>50</sub>、IC<sub>90</sub>和3xIC<sub>90</sub>之與肺中之濃度相關之總血漿濃度。對於兩種劑量水準（1.0mg和2.0mg），於整個治療期間將獲得高於IC<sub>50</sub>之血漿濃度，並且於大部分給藥間隔期間將保持高於IC<sub>90</sub>。

經過五次重複給藥後之積累系最小的。

【0234】 另一個劑量方案系每天1.5mg，持續5天。另一種方案如第30圖所示，其模擬了與初始固定劑量（flat dose）相關之普立肽總血漿濃度，1小時靜脈注射給予1mg（第1天），隨後系0.5mg（D2-D5）日劑量。於該劑量方案中，於整個治療期間，普立肽血漿濃度保持於IC50以上，且於分別注射1mg和0.5mg劑量後18和14小時期間保持於IC90以上。值得注意地，預計於反復給藥後積累最少。該方案於治療第一天提供1mg之普立肽之負荷劑量，1小時靜脈注射，隨後維持劑量系為0.5mg，每日一次，持續4天。

【0235】 第31圖示出了於1.5mg、2.0mg和2.5mg日劑量（D1-D3）之後總血漿普立肽濃度曲線相對時間之模擬。水準黑線表示體外相當於IC50、IC90和3xIC90之與肺中濃度相關之總血漿濃度。對於所有三個劑量水準（1.5mg、2.0mg和2.5mg），於整個治療期間將獲得高於IC50之血漿濃度，並且於大部分給藥間隔期間將保持高於IC90。三次重複用藥後之積累很少。

### 中期結果

【0236】 到目前為止，有9名患者資料。於基線、第4天、第7天和第15天和第31天藉由PCR評估病毒載量之情況下，PLD以90分鐘靜脈注射每天給藥，持續3天（第1-3天）。

【0237】 患者1-50歲男性，雙側肺炎。接受PLD 1.5mg x 3。PCR COVID 19 檢測：基線陽性，到第4天轉化為陰性（無病毒載量）。急性臨床好轉。第7天出院。因此，PLD 1.5mg x 3於第4天去除病毒載量。PLD獲得了急性臨床改善，包括消除所有病毒負荷和治療雙側肺炎，以便於第7天出院。

【0238】 患者2：40歲男性，雙側肺炎。接受PLD 1.5mg x 3。到第六天，缺乏改善，並過渡到瑞德西韋（Remdesivir）+TOL+皮質固醇+阿片類藥物。第15天PCR轉為陰性，第19天出院。

【0239】 患者3：53歲男性，雙側肺炎。接受PLD 1.5mg x 3。PLD防止了臨床惡化。第10天出院，第31天PCR轉為陰性。

【0240】 患者4：42歲男性，雙側肺炎。接受PLD 2.0 mg x 3。需要激素治療。PCR COVID 19檢測：基線時系為陽性，第7天仍系為陽性。到第15天，患者PCR陰性，如第37a圖所示。患者於第10天充分康復出院。

【0241】 患者5：33歲女性，雙側肺炎。接受PLD 1.5mg x 3。PCR COVID 19檢測：基線陽性，到第4天轉化為陰性（無病毒載量），如第37b圖所示。雙側肺炎於第6天消失（正常Rx肺）。臨床有重大改善。第8天出院。X射線顯示肺炎消退，如第34a-c圖所示。雙側肺炎如第34a圖所示。在用PLD治療後，於第6天觀察到改善。層狀肺不張（Laminar atelectasis）如第34b圖所示。第15天之後續x射線顯示恢復正常，第34c圖。PLD 1.5mg x 3於第4天去除病毒載量。PLD取得了重大臨床改善，包括消除了所有病毒負荷，治療了雙側肺炎，使第8天出院。

【0242】 患者6：69歲女性，症狀嚴重之COPD。登記時有單側肺炎。接受PLD 1.5mg x 3。PCR COVID 19檢測：基線陽性，到第7天轉化為陰性（無病毒載量），如第37c圖所示。出現重大臨床改善。患者於第8天出院。X射線顯示肺炎進展，如第35a-c圖所示。單側肺炎於第35a圖中表現明顯，於第35b圖中發展系為雙側肺炎。於第35c圖中，可以看到改善。PLD取得了重大臨床改善，包括消除所有病毒負荷和治療肺炎，如第35d圖所示，使第8天出院。

【0243】 患者7：39歲女性，肺部浸潤。接受PLD 2.0 mg x 3。PCR COVID19檢測：基線陽性，到第7天轉化為陰性（無病毒載量），如第37d圖所示。PLD治療後，取得了重大臨床改善。第8天出院。

【0244】 患者8：32歲男性。接受PLD 1.5mg x 3。無法評估療效，第4天出院。

【0245】 患者9：34歲男性。接受PLD 2.0 mg x 3。PCR COVID 19檢測：

基線時系為陽性，第7天仍系為陽性。然而，到第8天重大臨床改善並出院。

### C-反應蛋白試驗

【0246】 亦進行了PLD對患者5、7和9之炎性細胞因子之影響之測量，C反應蛋白測試之結果如第36圖所示。對於患者5（第36a圖），於給藥PLD後，於第2天出現急性下跌。患者7（第36b圖）和9（第36c圖）於服用PLD後，於第3天出現急性下跌。這些資料證明了PLD之抗炎特性。

### 討論

【0247】 對COVID-19患者之PLD臨床試驗之初步結果進一步證明了PLD於治療SARS-CoV-2感染和COVID-19方面之顯著特性。

【0248】 8名可評價患者中有6名顯示SARS-CoV-2 PCR轉化為陰性，PCR轉化之中位時間系為7天（4-31）。PLD對CoV感染，即SARS-CoV-2之抗病毒特性，於臨床上被證明完全消除了病毒負荷。

【0249】 值得注意地，於目前測試之9名患者中，由於服用PLD，沒有一名患者需要機械通氣或ICU入院，研究中沒有死亡。8名可評價患者中有6名PDL誘導疾病控制和重大臨床改善，其中8名患者中只有2名需要後PLD特異性抗COVID 19治療。出院之中位時間系為8天（7-19天）。這些結果表明PLD對於SARS-CoV-2感染和COVID-19以及由SARS-CoV-2感染引起之肺炎系有效之療法。

【0250】 對第一組1.5mg和2mg之特別分析證實，於給藥劑量下之PLD系有效的，實現了急性改善和完全疾病控制。注意到絕大多數患者之病毒負荷都完全消除。

### 結果

【0251】 研究完成後，45名因COVID 19住院之患者隨機接受每天1.5、2.0和2.5mg之普立肽之治療，持續3天。治療於所有3個劑量組中之耐受性都很好。

由出院率評估之治療結果由基線時之疾病嚴重程度和病毒載量決定。於整個劑量組中，100% (9/9) 之輕度疾病患者、82% (23/28) 之中度疾病患者和57% (4/7) 之重度疾病患者於第15天出院。於整個劑量組中，基線時之病毒載量中值係為6.2 (0至10.6)  $\log_{10}$  copies/mL，到第7天達到病毒載量之平均減少係為-3.1  $\log_{10}$  copies/mL，到第15天達到-4.5  $\log_{10}$  copies/mL。

【0252】 這項研究係一項1期、多中心、開放標籤研究，其中45名因COVID 19治療而住院之患者被隨機分為3個劑量組，包括1.5、2.0和2.5mg普立肽，每天一次1.5小時靜脈注射，連續3天。本研究之主要目的係根據(1) 採用美國國家癌症研究所 (NCI) 《不良事件通用術語標準》 (CTCAE) 5.0版標準，於第3、7、15和31天出現  $\geq 3$  級治療期間出現之不良事件 (TEAE) 之頻率，(2) 無法完成治療之患者百分比和原因，(3) 第3、7、15和31天出現TEAE和SAE之患者百分比，(4) 第3天、第7天、第15天和第31天之血液學和非血液學參數基線變化，以及(5) 第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第15天和第31天出現心電圖異常之患者百分比，確定各劑量水準下之安全性和毒理學特徵。第二個目標係選擇關鍵研究之推薦劑量。

【0253】 協議規定之安全性終點之結果總結如下：

- 等級 $\geq 3$ AE：只有31% (14/45) 患者出現等級 $\geq 3$ AE，只有2名患者出現與治療相關之等級 $\geq 3$ AE：於第一次普立肽注射過程中發生過敏反應各1例，導致停止治療，1例腹瀉，對普立肽治療沒有影響。與主要由COVID 19感染引起之等級 $\geq 3$ AE相一致，等級 $\geq 3$ AE之患病率於很大程度上反映了每個組中嚴重疾病患者之百分比，其中2.5mg組患病率最高 (26.7%嚴重疾病患者，40.0%等級 $\geq 3$ AE)，1.5mg組百分比最低 (13.3%嚴重疾病患者，33.3%等級 $\geq 3$ AE)，2.0mg組百分比最低 (6.7%之嚴重疾病患者，20.0%等級 $\geq 3$ AE)。除1例等級 $\geq 3$ ALT升高外，其餘均未發生特別關注事件。

- 無法完成治療之患者：只有1例患者未能完成普立肽治療。
- 嚴重不良事件 (SAE) 患者：共有10名患者經歷了SAE，包括6名1.5mg劑量、1名2.0mg劑量和3名2.5mg劑量。除1例過敏反應外，其餘均與COVID 19感染有關。
  - 不良事件 (AE) 患者：對於任何報告之不良事件，沒有發現與劑量相關之趨勢，最常報告之不良事件（不包括感染）與接受單藥普立肽之晚期血液惡性腫瘤和實體腫瘤患者之安全性一致，包括胃腸道便秘疾病（癌症和COVID 19患者分別為29%比18%）、腹瀉（31%比18%）、噁心（64%比42%）、嘔吐（38%比18%）、乏力/疲勞之體質症狀（83%比13%）和發熱（28%比47%）。
  - 實驗室參數變化：儘管大約一半患者（51%）之血液學參數變化 $\geq 1$ 級，大多數患者（89%）化學參數變化 $\geq 1$ 級，但很少有患者出現 $>1$ 級變化。就血液學參數而言，6例患者之淋巴細胞減少症加重2~3級，2例中性粒細胞減少症加重2級。就化學參數而言：5例ALT升高2~3級2例，AST升高2~3級，2例GGT升高2~3級，1例CPK升高2級。

【0254】 基於這些發現，結論系，普立肽治療具有良好耐受性，並且不可能檢測到所研究3個劑量之間之安全性差異。

#### *COVID 19患者之療效*

【0255】 共有44名患者之療效可評估；於1.5mg組中，有1名患者於首次注射普立肽時出現過敏反應，已停止治療，療效不可評估。協議規定之療效終點之結果於3個劑量組中顯示了相同結果（表2）。治療結果受基線疾病嚴重程度和病毒載量之影響。與這些發現一致，最近一項研究表明，SARS-CoV-2病毒載量與疾病嚴重程度和死亡率增加有關。於整個劑量組中，100%（9/9）輕度疾病患者於第15天出院，而82%（23/28）中度疾病患者和57%（4/7）重度疾病患者出院。

終點	劑量組			
	1.5mg N=14 <sup>A</sup>	2.0mg N=15	2.5mg N=15	總的 N=44
出院患者	n (%)			
第 8 天	6 (42.9)	9 (60.0)	10 (66.7)	25 (56.8)
第 15 天	11 (78.6)	14 (93.3)	11 (73.3)	36 (81.8)
第 31 天	13 (92.9)	14 (93.3)	13 (86.7)	40 (90.9)
死亡率 (第 1 天到				
第 7 天	0	0	0	0
第 15 天	0	0	0	0
第 31 天)	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (4.5)
需要有創機械通氣和/或 ICU 入院患者 (第 1 天到				
第 7 天	2 (14.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (11.4)
第 15 天	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
第 31 天)	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
需要無創機械通氣患者 (從第 1 天到				
第 7 天	3 (21.4)	0	1 (6.7)	4 (9.1)
第 15 天	3 (21.4)	0	2 (13.3)	5 (11.4)
第 31 天)	3 (21.4)	1 (6.7)	2 (13.3)	6 (13.6)
需要 ICU 入院患者 (從第 1 天到				
第 7 天	2 (14.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (11.4)
第 15 天	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
第 31 天)	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
需要氧氣治療患者				
第 7 天	10 (71.4)	10 (66.7)	11 (73.3)	31 (70.5)
第 15 天	4 (28.6)	1 (6.7)	4 (26.7)	9 (20.5)
第 31 天	0	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (6.8)
病毒載量之平均變化(從基線到 <sup>B</sup>	log <sub>10</sub> copies/mL			
第 4 天	-1.58	-1.92	-2.16	-1.90
第 7 天	-3.39	-2.69	-3.21	-3.07
第 15 天	-5.47	-3.62	-4.40	-4.48
第 31 天)	-6.06	-4.71	-5.20	-5.27
從基線到檢測不到病毒載量之平均時間, 天	7	13	12	11

表2研究APLICOV-PC中協議規定之療效終點匯總表

【0256】 縮寫：ICU=重症監護病房

【0257】 A：於第一次注射普立肽過程中出現過敏反應之患者已停止治療，其療效不可評價

【0258】 B：根據39名患者結果：1名患者錯過了基線病毒載量評估，4名患者基線病毒載量低於定量極限，儘管於加入前48小時內進行了陽性聚合酶鏈反應檢測

#### 收益-風險考慮因素

【0259】 於APLICOV-PC研究中，大多數患者（84%）患有輕度至中度疾病，82%之患者於第15天出院。由於呼吸功能之進行性惡化和細胞因子釋放綜合征之發展通常於症狀出現後平均10天發生，因此認為第15天之出院率終點反映了威脅生命之併發症之成功改善。

【0260】 事後分析表明，藉由出院率評估之治療反應與基線疾病嚴重程度和病毒載量相關。於整個劑量組中，100%（9/9）輕度疾病患者於第15天出院，而82%（23/28）中度疾病患者和57%（4/7）重度疾病患者出院。

【0261】 於 APLICOV-PC 研究中，中值基線病毒載量為  $6.1 \log_{10}$  copies/mL，到第15天，觀察到病毒載量平均減少  $-4.2 \log_{10}$ 。這些結果支持這樣的結論，即普立肽減少病毒複製。

【0262】 考慮到與藥物相關之等級 $\geq 3$ AE之低發生率和第15天之高出院率，以及到第15天基線病毒載量平均減少  $4.2 - \log_{10}$ （中度疾病患者被報告減少  $-3.0 - \log$ ），證明普立肽對治療COVID 19感染住院患者有積極的獲益風險。

#### 例4

【0263】 於使用 vero 細胞之體外測定中進一步證實了普立肽對抗 SARS-CoV-2之活性。

#### 病毒和細胞

SARS-CoV-2獲自韓國疾病控制和預防中心（KCDC）。Vero細胞從美國典型培養

物保藏中心（ATCC CCL-81）獲得。

#### 藉由免疫螢光法進行劑量反應曲線（DRC）分析

【0264】 化合物分別用DMSO和Ampolla（聚氧乙烯蓖麻油：乙醇：水（15:15:70））於20點濃度(20-point concentrations)下用兩倍連續稀釋法製備。細胞接種後24小時，於細胞中以最高濃度5uM處理化合物。一小時後，將板轉移到BSL-3安全設施中進行病毒感染，並以0.0125之感染複數（MOI）加入SARS-CoV-2。板於37°C下培養24小時。用4%多聚甲醛（PFA）固定細胞24hpi用於透化（permeabilization）。處理抗SARS-CoV-2核衣殼（N）1抗體和488綴合之山羊抗兔IgG 2抗體到細胞，並將Hoechst 33342處理以染色細胞用於免疫螢光分析。使用內部軟件分析用Operetta（Perkin Elmer）獲得之圖像以量化細胞數和感染率，並將抗病毒活性標準化為每個測定板中陽性（空白對照（mock））和陰性（0.5%DMSO）對照。

【0265】 DRC藉由S形劑量-反應模型，利用以下方程： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{Hillslope}})$ ，使用XLfit 4軟件或Prism7擬合。從標準化活性資料集擬合曲線計算 $\text{IC}_{50}$ 值。所有 $\text{IC}_{50}$ 和 $\text{CC}_{50}$ 值一式兩份測量，並且每個測定質量由Z'因子和百分比變異係數（%CV）控制。

【0266】 劑量-反應曲線如第32A-C圖所示（三次重複）。藍色方塊表示對病毒感染抑制（%），紅色三角形表示細胞活力（%）。由重複實驗計算平均值 $\pm$ SD。於所有實驗中未觀察到藥物之細胞毒效應（圓圈）之濃度下，普立肽能夠抑制病毒誘導之致細胞病變效應（方塊）。於本實驗中，普立肽之 $\text{IC}_{50}$ 系為0.0033-0.0039 $\mu\text{M}$ ，而 $\text{CC}_{50}$ 系為0.178-0.431 $\mu\text{M}$ ，SI系為49.95-129.92。

#### 例5

【0267】 於使用vero細胞之不同體外測定中進一步證實了普立肽對抗SARS-CoV-2之活性。

## 細胞培養

【0268】 Vero E6細胞（ATCC CRL-1586）於Dulbecco改良之Eagle培養基（DMEM；Lonza）中培養，該培養基補充了5%胎牛血清（FCS；EuroClone）、100U/mL鏈黴素和2mM穀氨醯胺（均為ThermoFisher Scientific）。

## 病毒分離、滴定和測序

【0269】 從鼻咽拭子中分離SARS-CoV-2病毒，該拭子從89歲男性患者收集，該患者給予知情同意，並於樣品收集前用倍泰龍和羥氯喹治療2天。將拭子收集於3mL培養基（Deltaswab VICUM）中以降低粘度，並於-80°C下儲存直至使用。Vero E6細胞以 $1.5 \times 10^6$ 細胞於細胞培養瓶（25cm<sup>2</sup>）中過夜，然後用1mL處理樣品接種，於37°C和5%CO<sub>2</sub>下培養1小時。然後，提供4mL補充了2%FCS之DMEM，並將細胞孵育48小時。收集上清液，於200 x g下離心10分鐘以去除細胞碎片，並於-80°C下儲存。每天評估細胞病變效應，並使用SARS-CoV-2 UPE、RdRp和N測定對上清進行病毒RNA提取和特異性RT-qPCR（Corman等人，2020年）。病毒繁殖兩代，製備病毒原液，收集Vero E6上清液。

【0270】 使用Indimag病原體試劑盒（Indical Biosciences）直接從病毒儲備中提取病毒RNA，並使用PrimeScript™ RT試劑盒（Takara，使用oligo-dT和hexamer引物，根據製造商協定）將病毒RNA轉錄成cDNA。使用SWIFT擴增子SARS-CoV-2板（Swift Biosciences）進行DNA文庫製備。測序準備好的文庫，然後載入到Illumina MiSeq平臺和300bp雙端測序試劑盒上。對序列讀數（sequence reads）進行質量過濾，並使用trimmomatic修剪銜接子引物序列。使用cutadapt去除擴增引物序列。然後使用bowtie2工具繪製序列讀數相對冠狀病毒參考序列（NC\_045512.2）的圖（Langmead, B. and Salzberg, S, 2012）。使用samtools以18x1800x879平均覆蓋度進行比對，得到共有基因組序列。基因組序列以登錄ID EPI\_ISL\_510689保藏於GISAID儲存庫（<http://gisaid.org>）。

## 化合物

【0271】 於1/5連續稀釋下使用濃度範圍為100 $\mu$ M至0.0512nM的普立肽，並於1/3稀釋下測定濃度範圍為100 $\mu$ M至0.5nM的普立肽。

## 抗病毒活性

【0272】 向Vero E6細胞中加入濃度漸增之普立肽以及 $10^{1.8}$  TCID<sub>50</sub>/mL SARS-CoV-2，濃度 $10^{1.8}$  TCID<sub>50</sub>/mL達到50%之細胞病變效應。未暴露之細胞用作感染之陰性對照。為了檢測任何藥物相關之細胞毒效應，於存在增加之藥物濃度但不存在病毒之情況下，同樣培養Vero E6細胞。於感染後3天使用CellTiter-Glo發光法細胞活力測定（Promega）測量病毒或藥物之細胞病變或細胞毒效應。於Fluoroskan Ascent FL光度計（ThermoFisher Scientific）中測量發光。

## IC<sub>50</sub>計算與統計分析

【0273】 將反應曲線調整到非線性擬合回歸模型，用具有可變斜率之四參數logistic曲線計算。未暴露於病毒之細胞用作感染之陰性對照並設定為100%活力，並用於標準化資料和計算細胞病變效應百分比。使用一個樣本t檢驗評估與100%之統計差異。所有分析和圖形均使用GraphPad Prism v8.0b軟件生成。

【0274】 第33圖顯示了於存在漸增濃度之普立肽情況下，暴露於固定濃度SARS-CoV-2之Vero E6細胞之細胞病變效應。使用濃度範圍為10 $\mu$ M至0.5nM之藥物，稀釋度為1/3。示出了來自一個具有兩個重複之代表性實驗之可變反應曲線之非線性擬合（方形）。該實驗之具體IC<sub>50</sub>值於圖中示出。還示出了於沒有病毒情況下，暴露於漸增濃度之普立肽Vero E6細胞之細胞毒效應（圓圈）。

【0275】 將恒定濃度的SARS-CoV-2與漸增濃度之普立肽混合並加入Vero E6細胞中。為了控制藥物誘導之細胞毒性，還於不存在SARS-CoV-2之情況下用漸增濃度之普立肽培養Vero E6細胞。於沒有觀察到藥物之細胞毒效應之濃度下（灰色圓圈），普立肽能夠抑制病毒誘導之細胞病變效應（紅色方塊）。於具有

兩個重複之兩個實驗中，普立肽之平均 $IC_{50}$ 值和標準差為 $0.06 \pm 0.02 \mu M$ 。

例6 3階段，多中心、隨機、對照試驗，以確定需要住院以治療中度COVID 19感染之成人患者中兩種劑量水準之普立肽相對對照組之效力和安全性

**【0276】 指示：**中度COVID 19感染住院患者之治療

**目標：**

**【0277】 主要目標：**

• 比較1.5或2.5mg普立肽相對對照組於第8天 ( $\pm 1$ ) 實現完全恢復之患者百分比，完全恢復定義系為 (i) 滿足於世界衛生組織 (WHO) 臨床進展量表中以下11類之0至2類，(ii) 出院時Barthel指數 $>90/100$ ，(iii) 到第31天沒有COVID 19感染

0：未感染，未檢測到病毒RNA

1：無症狀，檢測到病毒RNA

2：有症狀，自主的

3：有症狀，需要幫助的

4：住院，無氧氣治療（如果住院僅為隔離，記錄為非臥床患者狀態）

5：住院，用口罩或鼻塞吸氧

6：住院，藉由無創通氣 (NIV) 或高流量供氧

7：插管和機械通氣， $pO_2/FIO_2 \geq 150$ 或 $SpO_2/FIO_2 \geq 200$

8：機械通氣 $pO_2/FIO_2 < 150$  ( $SpO_2/FIO_2 < 200$ )或血管加壓

9：機械通氣 $pO_2/FIO_2 < 150$ 和血管加壓、透析或體外膜肺氧合 (ECMO)

10：死亡

**【0278】 本研究之主要次要目標於以下方面比較1.5和2.5mg普立肽與對照組：**

• 完成恢復之時間（以天計），定義為第一天，從第1天到後續之第31天，

患者 (i) 滿足上述之WHO臨床進展量表11類中之第0至2類，(ii) 出院時Barthel指數>90/100，(iii) 沒有因COVID 19感染而再次入院

- 第8天 ( $\pm 1$ ) 之臨床狀況 (按11類WHO臨床進展量表評定)

【0279】 本研究之其他次要目標：

- 安全性和耐受性，基於治療期間出現不良事件 (TEAE)、等級 $\geq 3$  TEAE、嚴重不良事件 (SAE) 和嚴重不良反應 (SARs)

- 於主要終點時兩普立肽組明顯優於對照組之情況下，比較兩普立肽組 (1.5mg比2.5mg) 之間之療效和安全性/耐受性

- 比較於第8天 ( $\pm 1$ ) 天達到完全恢復之患者百分比，如上文所定義，合併之普立肽組與對照組相比

- 每個研究組因COVID 19感染需要重新入院的患者百分比

- 於第4天、第15天和第31天，每個研究組之臨床狀況 (藉由11類WHO臨床進展量表評估)

- 每個研究組之氧療持續時間 (以天計)

- 於第4天、第8天、第15天和第31天每個研究組中需要高流量氧氣之患者之百分比

- 第4天、第8天、第15天和第31天每個研究組中需要無創機械通氣之患者百分比

- 第4天、第8天、第15天和第31天每個研究組中需要有創機械通氣或ECMO之患者百分比

- 於第4天、第8天、第15天和第31天需要重症監護病房 (ICU) 入院之各研究組患者百分比

- 每個研究組於ICU住院時間

- 於第4、8、15和31天接受後續抗病毒治療或免疫調節藥物之患者百分比

- 各研究組醫院內感染患者百分比
- 第4天、第8天、第15天和第31天每個研究組死亡率
- 從給藥研究藥物前第1天到第8天，每個研究組嚴重急性呼吸綜合征冠狀病毒2 (SARSCoV2) 病毒載量之變化 (藉由定量聚合酶鏈式反應 (qPCR) 從口鼻咽分泌物樣本測量)
- 每個研究組中於第8天具有不可檢測的SARSCoV2病毒載量的患者百分比 (藉由qPCR從口鼻咽分泌物樣本測量)

**【0280】** 從基線到第2、3、4、8、15和31天，每個研究組炎性生物標誌物 (C反應蛋白[CRP]、乳酸脫氫酶[LDH]、鐵蛋白、白細胞介素[IL]-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10和腫瘤壞死因子 $\alpha$ [TNF  $\alpha$ ]) 的變化

方法/研究設計：

**【0281】** 這系一項多中心、開放標籤、對照之三階段研究，需要住院和補充氧氣以治療中度COVID 19感染之成年人將以1:1:1:1隨機分為：

- 1.5mg 普立肽組：患者將於第1天至第3天靜脈 (IV) 接受1.5mg/天普立肽以及6.6mg/天地塞米松，然後從第4天至第10天口服 (PO) /IV地塞米松6mg/天 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。
- 2.5mg普立肽組：患者將於第1至3天靜脈接受2.5mg/天普立肽以及6.6mg/天地塞米松，然後從第4天到第10天 (PO) /IV接受6mg/天地塞米松 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。
- 對照組：患者將於第1至3天靜脈接受地塞米松6.6mg/天，然後從第4天到第10天PO/IV接受地塞米松6mg/天 (取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷)。此外，根據當地治療指南，患者可於第1天靜脈接受瑞德西韋200mg，隨後於第2至第5天靜脈接受100mg/天。

**【0282】** 隨機化將分為兩個因素：

- 如果患者被隨機分配到對照組（是與否），則有意使用瑞德西韋；以及
- 症嚴重度指標13，14（0-1 vs.>1）

【0283】 從第1天開始治療起，患者將於醫院被跟蹤至少4天，然後到第31天或到第31天發生消除/穩定TEAE。於第8天之前出院之患者將於第8天和第31天返回門診診所進行評估（附錄5）。

【0284】 一個獨立的資料監察委員會（IDMC）將監督研究之實施（安全性和主要終點），包括根據試驗要求對匯總的安全資料進行分析。

【0285】 納入和排除之診斷和主要標準：

【0286】 納入標準如下：

1. 於開始任何研究具體方法和研究治療之前獲得的簽字知情同意書
2. 實驗室確認的SARS-CoV-2感染(由當地實驗室藉由定性聚合酶鏈式反應(PCR)從於第1天研究治療前不超過48小時收集的口腔/鼻咽分泌物(或其他呼吸樣本)確定)
3. 入院治療中度SARS-CoV-2 (COVID 19) 感染，由以下標準定義：
  - SARS-CoV-2 PCR檢測陽性
  - 伴有COVID 19之中度疾病症狀，包括任何輕微疾病或用力呼吸急促之症狀
  - 臨床症狀提示COVID 19之中度疾病，如呼吸頻率每分鐘  $\geq 20$ 次但  $<30$ 次，於海平面條件下吸入室內空氣 $SpO_2 > 93\%$ 但  $<95\%$ ，心率  $\geq 90$ 但  $<125$ 次/分鐘，需要補充氧氣
  - 無嚴重疾病之臨床症狀，包括休息時呼吸急促或呼吸窘迫
4. 不遲於第1天開始研究治療前6天出現COVID 19症狀
5. 年齡 $\geq 18$ 歲之男性或女性
6. 充足之骨髓、肝臟、腎臟和代謝功能，由當地實驗室進行以下測試確定：

- 中性粒細胞絕對計數 $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $1.0 \times 10^9/\text{L}$ )
- 淋巴細胞計數 $\geq 500/\text{mm}^3$  ( $0.5 \times 10^9/\text{L}$ )
- 血小板計數 $\geq 10$ 萬/ $\text{mm}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{L}$ )
- 血紅蛋白 $>9.0\text{g/dL}$
- 丙氨酸轉氨酶 (ALT)、天冬氨酸轉氨酶 (AST)  $\leq 3 \times$  正常上限 (ULN)
- 血清膽紅素 $\leq 1 \times$  ULN ( $\leq 3 \times$  ULN, 如果有吉爾伯氏綜合征)
- 計算之肌酐清除率 $\geq 30 \text{ mL/min}$  (Cockcroft和Gault公式)
- 肌酸磷酸激酶 $\leq 2.5 \times$  ULN

7. 同意於第31天之前不參加另一項介入臨床試驗

8. 具有生殖能力之女性必須於研究登記時接受當地實驗室之陰性血清妊娠測試，並且必須系非哺乳期的

9. 有生育潛力之伴侶之女性和男性於接受研究治療時和最後一次服用普立肽後3個月內必須使用有效之避孕措施。

**【0287】** 以下系排除標準：

1. 由於COVID 19外之任何原因，基線前(即前一個月)全身健康狀況受損、需要日常生活活動之幫助或慢性氧氣治療之受試者

2. 參與另一項治療COVID 19感染之臨床試驗，或先前參加臨床試驗並正在跟進之患者，或先前接種COVID 19疫苗之患者

3. 隨機化時呼吸衰竭之證據，基於至少需要以下一項資源利用：氣管插管和機械通氣、高流量鼻導管輸送氧氣、無創正壓通氣、ECMO或呼吸衰竭之臨床診斷(即，臨床需要1種前述治療，但於資源限制之情況下不能進行前述治療)

4. 臨床上需要治療SARS-CoV-2 (COVID 19) 之患者，其基線疾病嚴重程度被評為嚴重(如果藉由標準RT PCR測定或同等測試呈陽性，則症狀提示COVID 19嚴重疾病，包括任何中度疾病症狀或休息時呼吸短促，或呼吸窘迫，

臨床症狀表明患有COVID 19之嚴重系統性疾病，如呼吸頻率  $\geq 30$ /分鐘，心率  $\geq 125$ /分鐘，於海平面條件下吸入室內空氣 $SpO_2 \leq 93\%$ ，或 $PaO_2/FiO_2 < 300$ )

5. 於登記前4周內接受抗病毒藥物、IL 6受體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節藥物治療COVID 19感染之患者

6. 研究登記前4周內之活疫苗接種史；受試者不得於登記前4周內或研究期間任何時間接種活疫苗、減毒流感疫苗

7. 於登記前8周或研究期間接受氯喹或其衍生物治療患者

8. 接受強細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑或誘導劑治療

9. 需要治療之病毒性疾病（非COVID 19），但已經接受治療並得到充分控制（檢測不到）之人類免疫缺陷病毒感染患者除外

10. 根據篩查時三次心電圖（ECG），使用Fridericia公式校正之QT間期延長男性 $>450$  msec，女性 $>470$  msec

11. 任何類型之等級 $\geq 2$ 之預先存在之神經病變

12. 對活性成分或任何賦形劑（甘露醇、聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯和乙醇）過敏。

13. 懷孕女性（篩查時所有有生育潛力之女性都需要血清妊娠試驗陰性）或母乳餵養

14. 有生育潛力之伴侶之女性和男性（沒有手術不孕或絕經12個月以上被定義為閉經之女性），她們沒有使用至少1種協議規定之避孕方法

15. 研究者認為會危及患者安全或可能影響患者依從性或研究中之安全性/有效性觀察結果之任何其他具有臨床意義的醫學狀況或實驗室異常。

#### 試驗產品、劑量和給藥方式：

【0288】 注射用普立肽裝於含有2mg普立肽粉末之小瓶中。對於給藥，藉由添加4mL用於普立肽之溶劑來重構小瓶內容物，以獲得含有0.5mg/mL普立肽

與甘露醇、聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯和乙醇賦形劑之淺黃色溶液。將所需量之普立肽重構溶液加入到含有0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液之IV袋中，並於60分鐘內以IV注射形式給藥。

**【0289】** 為了防止與普立肽相關之輸液反應，所有患者必須於開始普立肽注射前20至30分鐘接受以下藥物：

- 昂丹司瓊8mg靜脈注射（或等同藥物；注：於QT評估[第1至3天]期間，昂丹司瓊系校正QT間期[QTc]子研究中患者之禁用藥物）
- 鹽酸苯海拉明25mg IV（或等同藥物）
- 雷尼替丁50mg IV（或等同藥物）
- 地塞米松6.6mg靜脈注射

**【0290】** 此外，於第4天和第5天，用普立肽治療之患者必須每天兩次PO接受昂丹司瓊4mg。

參考治療、劑量、劑型和給藥方式：

**【0291】** 地塞米松：普立肽和對照組患者均於第1天至第3天IV接受6.6mg/天地塞米松，然後從第4天至第10天PO/IV給藥6mg/天地塞米松，直至第10天（取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷）。

**【0292】** 瑞德西韋：根據當地治療指南，隨機分配到對照組之患者可於第1天靜脈注射瑞德西韋200mg，然後於第2至第5天靜脈注射100mg/天。

**【0293】** 最佳為支援性護理（BSC）：符合國家衛生研究所COVID 19治療指南（[www.covid19treatmentguidelines.nih.gov](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov)）或其他國家指南之BSC將提供給所有研究參與者。

實施例7. 開放標籤、隨機II階段研究，以評價於從急診部出院之患有COVID-19之成人患者中用普立肽之單線治療（single-line treatment）之安全性和病毒載量之減少

【0294】 指示：輕度COVID 19感染之治療。

【0295】 如果患者出現急性臨床感染（於前5天出現症狀），患者將被納入本研究，其中藉由可以系陽性抗原測試或陽性PCR測試之診斷方法來診斷COVID-19感染。

【0296】 這項研究包括兩個部分：

組A）單劑量7.5 mg普立肽，緩慢注射90分鐘（± 10分鐘），並根據參與中心之常規臨床實踐進行對症治療。

組B）根據參與中心之常規臨床實踐進行對症治療。

【0297】 所有患者於注入普立肽前20-30分鐘接受以下預防性藥物：

- 鹽酸苯海拉明25mg i.v，
- 雷尼替丁50mg i.v，
- 地塞米松6.6mg 靜脈注射，
- 昂丹司瓊8mg靜脈注射，緩慢注射15分鐘。

【0298】 昂丹司瓊每12小時口服4mg，持續3天，以減輕藥物引起之噁心和嘔吐。如果於早晨給藥普立肽，患者於下午接受第一劑量昂丹司瓊。

【0299】 該研究將顯示，給予患者單劑量普立肽導致病毒載量減少。這可以表示為於給藥後第6天，複製週期閾值（Ct）大於30（Ct>30）。例如，這項研究將表明，當給藥要從急診科出院之COVID-19感染患者單劑量普立肽時，於出院後第6天表現出病毒載量減少，表示為複製週期閾值（Ct）大於30（Ct>30）。這可以表示為相對於基線之SARS-CoV-2病毒載量減少。這可以表示為給藥後需要住院治療之患者百分比降低。這可以表示為於給藥後需要有創機械通氣和/或進入ICU之患者百分比降低。這可以表現為出現與持續性疾病有關之後遺症之患者減少。這可以表示為被選擇為不良預後標準（包括例如淋巴細胞減少症、LDH、D-二聚體或PCR）之分析參數正常化患者百分比增加。這可以表示為臨

床標準正常化（包括例如：頭痛、發燒、咳嗽、疲勞、呼吸困難（氣短）、關節肌痛或腹瀉發症狀消失）之患者百分比增加。

【0300】 這項研究將表明，使用單劑量普立肽治療可以消除患者第6天之 SARS-CoV-2病毒載量，根據複數研究表明，這會導致臨床改善，從而減少併發症，即減少住院、ICU和死亡。除了於短期內改善患者之預後外，病毒載量之降低被認為系其他兩個目標之關鍵。首先，降低無症狀或症狀不明顯之高病毒載量（TC<25）患者，即所謂的超級傳染源之傳染性。其次，減少病毒載量對於避免長期併發症（稱為持續性COVID或長COVID）具有決定性意義。

【0301】 驗證的普立肽群體藥代動力學模型(Nalda-Molina R等， Population pharmacokinetics meta-analysis of plitidepsin (Aplidin) in cancer subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jun ; 64(1) : 97-108. Doi : 10.1007/s00280-008-0841-4)用於確認總血漿濃度將達到估計之肺目標濃度。第38圖顯示了結果，並且可以看出，可以獲得高於IC50和IC90之血漿濃度超過6天。

## 參考資料

- Almazan, F., Galan, C., Enjuanes, L., 2004. The nucleoprotein is required for efficient coronavirus genome replication. *J. Virol.* 78, 12683–12688. 10 Baric et al., **1988**
- Baric, R.S., Nelson, G.W., Fleming, J.O., Deans, R.J., Keck, J.G., Casteel, N., Stohlman, S.A. Interactions between coronavirus nucleocapsid protein and viral RNAs: implications for viral transcription. *J. Virol.* **1988**, 62, 4280–4287
- Escors, D., Camafeita, E., Ortego, J., Laude, H., Enjuanes, L. Organization of two transmissible gastroenteritis coronavirus membrane protein topologies within the virion and core. *J. Virol.* **2001**,75, 12228–12240.
- Fang, S.G.; Shen, H.; Wang, J.; Tay, F.P.; Liu, D.X. Proteolytic processing of polyproteins 1a and 1ab between non-structural proteins 10 and 11/12 of Coronavirus infectious bronchitis virus is dispensable for viral replication in cultured cells. *Virology* **2008**, 379, 175–180.
- Graham, R.L.; Donaldson, E.F.; Baric, R.S. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, 11, 836–848.
- Lai, M.M.; Cavanagh, D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* **1997**, 48, 1–100.
- Losada A, Berlanga JJ, Molina-Guijarro JM, Jiménez-Ruiz A, Gaggo F, Avilés P, de Haro C, Martínez-Leal JF., Generation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of autophagy by plitidepsin induces proteotoxic apoptosis in cancer cells. *Biochem Pharmacol.* **2020** Feb;

172:113744

- Losada A, Muñoz-Alonso MJ, García C, Sánchez-Murcia PA, Martínez-Leal JF, Domínguez JM, Lillo MP, Gago F, Galmarini CM., Translation Elongation Factor eEF1A2 is a Novel Anticancer Target for the Marine Natural Product Plitidepsin. *Sci Rep.* **2016** 7;6:35100
- Losada A, Muñoz-Alonso MJ, Martínez-Díez M, Gago F, Domínguez JM, Martínez-Leal JF, Galmarini CM., Binding of eEF1A2 to the RNA-dependent protein kinase PKR modulates its activity and promotes tumour cell survival. *Br J Cancer.* **2018**;119(11):1410-1420
- M. D. Vera and M. M. Joullié, Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research *Med. Res. Rev.*, **2002**, 22, 102
- Pyrc, K.; Berkhout, B.; van der Hoek, L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* **2007**, 81, 3051–3057.
- Rabouw HH, Langereis MA, Knaap RC, Dalebout TJ, Canton J, Sola I, Enjuanes L, Bredenbeek PJ, Kikkert M, de Groot RJ, van Kuppeveld FJ., Middle East Respiratory Coronavirus Accessory Protein 4a Inhibits PKR-Mediated Antiviral Stress Responses. *PLoS Pathog.* **2016**, 26;12(10):e1005982.
- Remington s Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., **1995**
- Risco, C., Anton, I.M., Enjuanes, L., Carrascosa, J.L. The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. *J. Virol.* **1996**, 70, 4773- 4777
- Snijder, E.J.; Bredenbeek, P.J.; Dobbe, J.C.; Thiel, V.; Ziebuhr, J.; Poon,

L.L.; Guan, Y.; Rozanov, M.; Spaan, W.J.; Gorbalenya, A.E. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* **2003**, *331*, 991–1004

- Stark G.R., Kerr, I.M., Williams, B.R., Silverman, R.H., and Schreiber, R.D., How cells respond to interferons. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*: 227–264.
- Stohlman, S.A., Baric, R.S., Nelson, G.N., Soe, L.H., Welter, L.M., Deans, R.J. Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. *J. Virol.* **1988**, *62*, 4288–4295
- Sturman, L.S., Holmes, K.V., Behnke, J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. *J. Virol.* **1980**, *33*, 449–462.
- Williams B.R. PKR; a sentinel kinase for cellular stress. *Oncogene.* **1999**; *18*:6112–6120
- Xin Z, Hongyan S, Jianfei C, Da S, Changlong L, Li F., EF1A interacting with nucleocapsid protein of transmissible gastroenteritis coronavirus and plays a role in virus replication. *Vet Microbiol.* **2014**, *27*;172(3-4):443-8
- Xu, Jiabao & Zhao, Shizhe & Teng, Tieshan & Abdalla, Abualgasim & Zhu, Wan & Xie, Longxiang & Wang, Yunlong & Guo, Xiangqian., Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* **2020**, *12*. 244.
- Zhou, B., Liu, J., Wang, Q., Liu, X., Li, X., Li, P., Ma, Q., Cao, C. The nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus

inhibits cell cytokinesis and proliferation by interacting with translation elongation factor 1 alpha. *J. Virol.* **2008**, 82, 6962–6971.

- 1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-2533;
- 2. Technical document. Clinical management of COVID-19: hospital care. Date: 03/19/2020 Source: Ministry of Health. Spain.
- 3. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med.* 2018 Jan; 76 (1): 4-13.
- 4. Lim WS1, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009 Oct; 64 Suppl 3: iii1-55. doi: 10.1136 / thx.2009.121434.]
- 5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13: 101623
- 6. Contingency plan for intensive medicine services against the pandemic COVID-19 of the Spanish Society of Intensive Nursing and Coronary Units.
- 7. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics.* 1982 Mar; 38 (1): 143-51.
- 8. Rinehart KL Jr, Gloer JB, Hughes RG et al. Didemnins: antiviral and antitumor depsipeptides from a caribbean tunicate. *Science.* 1981 May 22; 212 (4497): 933-5.

- 9. Canonico PG, Pannier WL, Huggins JW, Rienehart KL. Inhibition of RNA viruses in vitro and in Rift Valley fever-infected mice by didemnins A and B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982 Oct; 22 (4): 696-7.
- 10. Losada, A., et al., Translation Elongation Factor eEF1A2 is a Novel Anticancer Target for the Marine Natural Product Plitidepsin. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 35100.
- 11. Mateyak, M.K. and T.G. Kinzy, eEF1A: thinking outside the ribosome. *J Biol Chem*, 2010. 285 (28): p. 21209-13.
- 12. Zhou, B., et al., The nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus inhibits cell cytokinesis and proliferation by interacting with translation elongation factor 1alpha. *J Virol*, 2008. 82 (14): p. 6962-71.
- 13. Ma-Lauer, Y., et al., Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. *Antiviral Res*, 2020. 173: p. 104620.
- 14. Cervantes-Barragan, L., et al., Dendritic cell-specific antigen delivery by coronavirus vaccine vectors induces long-lasting protective antiviral and antitumor immunity. *mBio*, 2010. 1 (4).
- 15. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020; 30: 269–271.
- 16. PharmaMar, data on file; VPT1992 / 2014.
- 17. PharmaMar, data on file; VPT2678 / 2014.

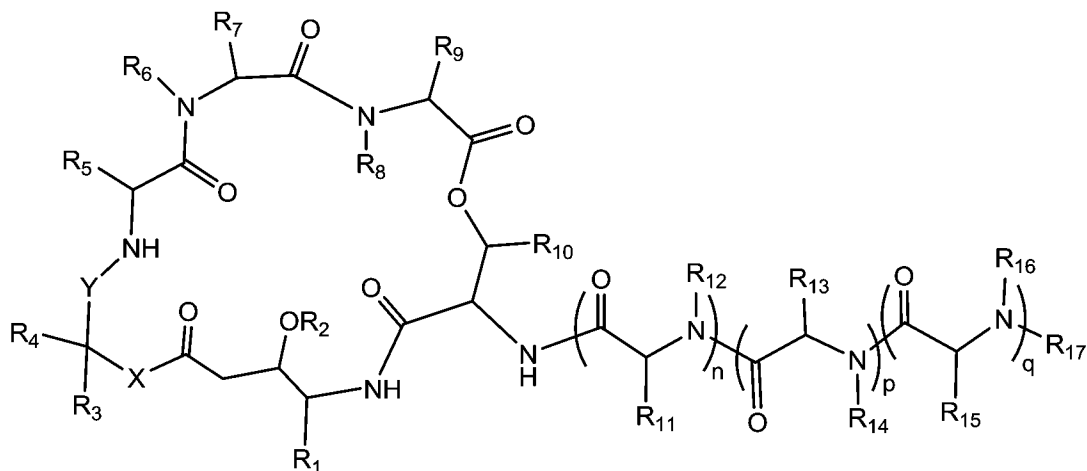
- 18. Maroun, J.A., et al., Phase I study of Aplidine in a dailyx5 one-hour infusion every 3 weeks in patients with solid tumors refractory to standard therapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study: NCIC CTG IND 115. *Ann Oncol*, 2006. 17 (9): p. 1371-8.
- 19. Nalda-Molina R, et al. Population pharmacokinetics meta-analysis of plitidepsin (Aplidin) in cancer subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jun; 64 (1): 97-108. doi: 10.1007 / s00280-008-0841-4.

**【符號說明】****【0302】**

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】用於治療冠狀病毒（CoV）感染之通式I之化合物，



(I)

其中X選自O和NH；

Y選自CO和 $-\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ ；

n和p各自獨立地選自0和1，q選自0、1和2；

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{11}$ 、以及 $\text{R}_{15}$ 各自獨立地選自氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基和經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基；

$\text{R}_2$ 選自氫、 $\text{COR}_a$ 、 $\text{COOR}_a$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基和經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基；

$\text{R}_4$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{16}$ 各自獨立地選自氫和經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基；

$\text{R}_7$ 和 $\text{R}_{13}$ 各自獨立地選自氫、經取代之或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、經取代之或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基和經取代之或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基； $\text{R}_6$ 和 $\text{R}_{14}$ 各自獨立地選自氫、和經取代之或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基；或者 $\text{R}_6$ 和 $\text{R}_7$ 和/或 $\text{R}_{13}$ 和 $\text{R}_{14}$ 與它們所連接之相應N原子和C原子一起可形成經取代之或未經取代之雜環基；

$\text{R}_{17}$ 選自氫、 $\text{COR}_a$ 、 $\text{COOR}_a$ 、 $\text{CONHR}_b$ 、 $\text{COSR}_c$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_b)\text{OR}_a$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_b)\text{NHR}_b$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_b)\text{SR}_c$ 、 $(\text{C}=\text{S})\text{OR}_a$ 、 $(\text{C}=\text{S})\text{NHR}_b$ 、 $(\text{C}=\text{S})\text{SR}_c$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{SO}_3\text{R}_c$ 、經取代或未經取代之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$ 烯基、經取代或未經取代之

C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、經取代或未經取代之芳基、以及經取代或未經取代之雜環基，前提係當n、p、以及q係為0時，R<sub>17</sub>不係氫；且

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自獨立地選自氫、經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、經取代或未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、經取代或未經取代之芳基和經取代或未經取代之雜環基；

或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

**【請求項2】** 根據申請專利範圍第1項所述之化合物，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>獨立地選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；較佳地，其中R<sub>3</sub>係異丙基，R<sub>4</sub>係氫。

**【請求項3】** 根據申請專利範圍第1或2項所述之通式II之化合物，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>係甲基。

**【請求項4】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中R<sub>11</sub>選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；較佳地，其中R<sub>11</sub>係甲基或異丁基。

**【請求項5】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之通式III之化合物，其中R<sub>11</sub>係甲基，並且n=1。

**【請求項6】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>15</sub>獨立地選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；較佳地，其中R<sub>1</sub>選自仲丁基和異丙基，R<sub>5</sub>係異丁基，R<sub>9</sub>係對甲氧基苄基，並且R<sub>15</sub>選自甲基和苄基。

**【請求項7】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中R<sub>8</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>16</sub>獨立地選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；較佳地，其中R<sub>8</sub>、R<sub>10</sub>和R<sub>12</sub>係甲基，並且R<sub>16</sub>係氫。

**【請求項8】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中R<sub>6</sub>和R<sub>14</sub>獨立地選自氫和經取代或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；較佳地，其中R<sub>6</sub>選自氫和甲基，並且R<sub>14</sub>係氫。

**【請求項9】** 根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中R<sub>7</sub>和R<sub>13</sub>獨立

地選自氫和經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基；較佳地，其中 $R_7$ 系甲基， $R_{13}$ 選自氫、甲基、異丙基、異丁基和3-氨基-3-氧丙基。

【請求項10】根據申請專利範圍第1至7中任一項所述之化合物，其中 $R_6$ 和 $R_7$ 和/或 $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 與它們所連接之相應N原子和C原子一起形成經取代或未經取代之吡咯烷基團。

【請求項11】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中 $R_2$ 選自氫、經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基和 $COR_a$ ，並且其中 $R_a$ 系經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基；較佳地，其中 $R_2$ 系氫。

【請求項12】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中 $R_{17}$ 選自氫、 $COR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $CONHR_b$ 、 $(C=S)NHR_b$ 、以及 $SO_2R_c$ ，並且其中 $R_a$ 、 $R_b$ 和 $R_c$ 各自獨立地選自經取代或未經取代之 $C_1-C_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $C_2-C_6$ 烯基、經取代或未經取代之 $C_2-C_6$ 炔基、經取代或未經取代之芳基和經取代或未經取代之雜環基；較佳地，其中 $R_{17}$ 選自氫、 $COO$ 苄基、 $CO$ 苯並[b]噻吩-2-基、 $SO_2$ （對甲基苯基）、 $COCOCH_3$ 和 $COOC(CH_3)_3$ 。

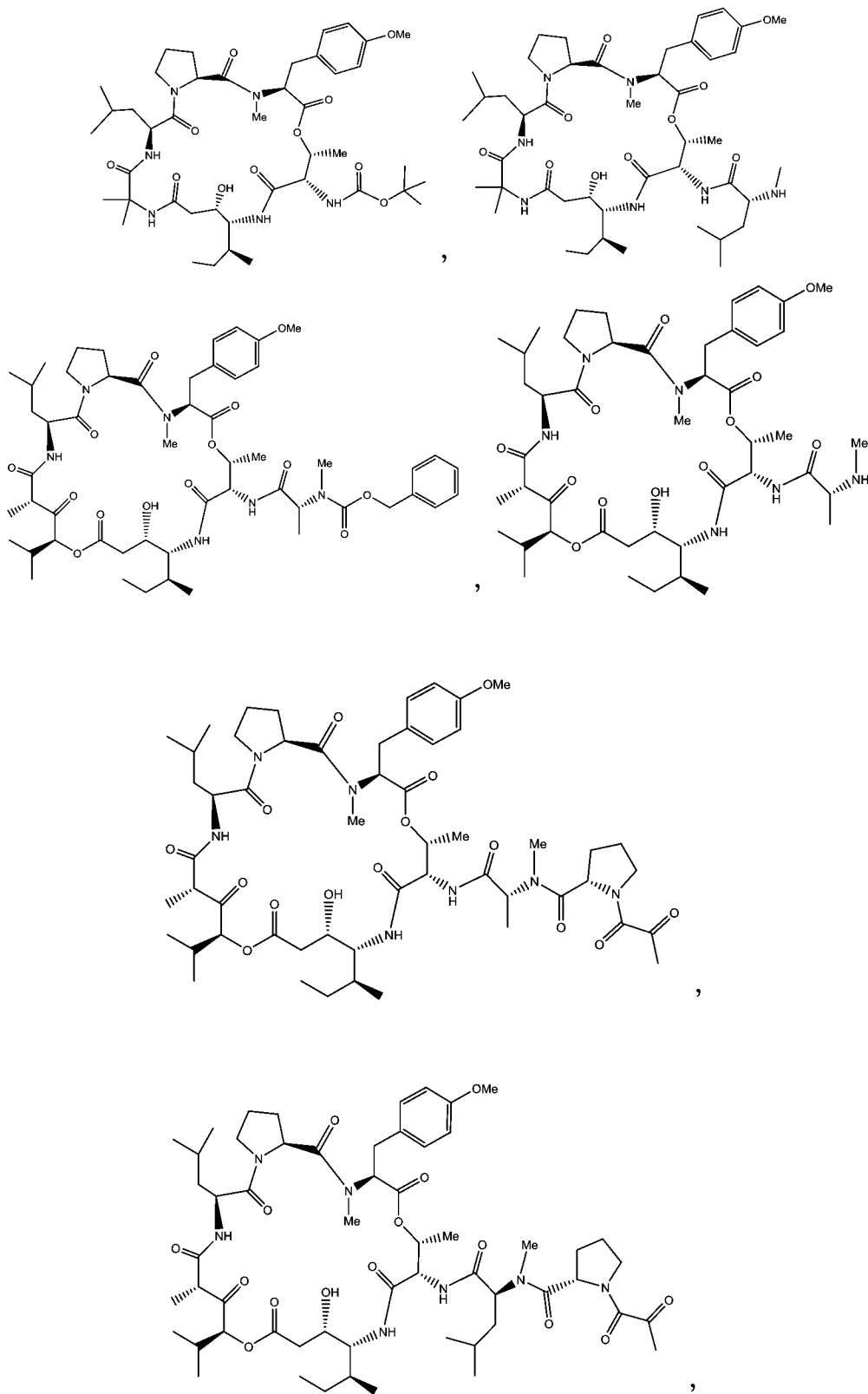
【請求項13】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中X系NH。

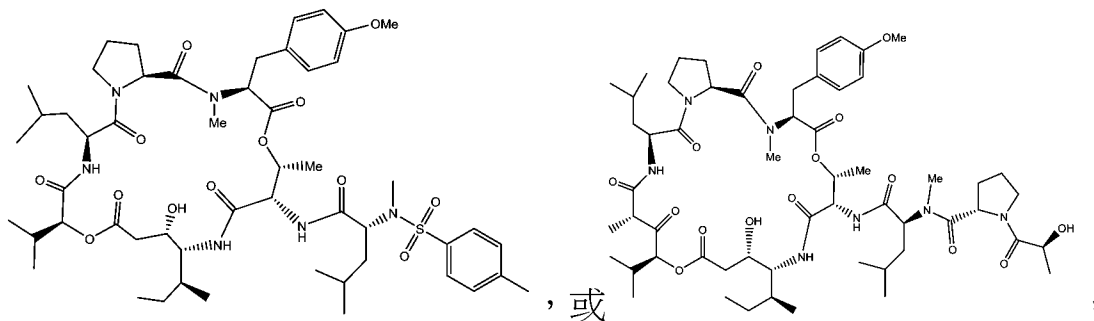
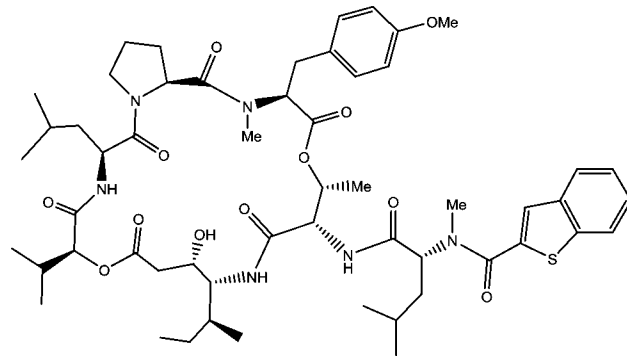
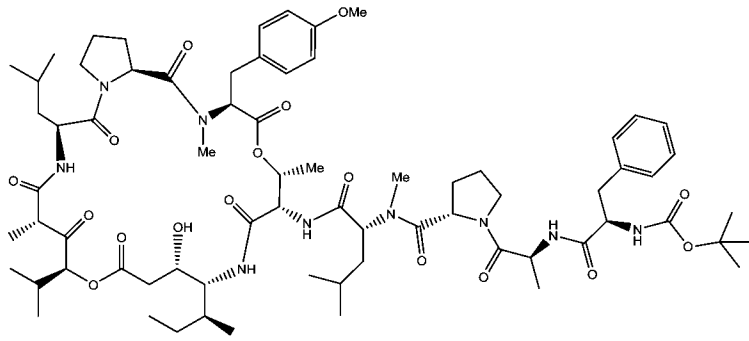
【請求項14】根據申請專利範圍第1至12中任一項所述之化合物，其中X系O。

【請求項15】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中Y系CO。

【請求項16】根據申請專利範圍第1至14中任一項所述之化合物，其中Y系 $COCH(CH_3)CO-$ 。

【請求項17】根據申請專利範圍第1項所述之化合物，其具有以下結構：





或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【請求項18】根據申請專利範圍第1項所述之化合物，其中該化合物系PLD或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【請求項19】根據申請專利範圍第1項所述之化合物，其中該化合物系膜海鞘素B，或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【請求項20】一種根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，該化合物用於治療CoV感染，其中該CoV系SARS-CoV-2。

【請求項21】一種根據申請專利範圍第1至20中任一項所述之化合物，該化合物用於治療COVID-19和/或用於治療由COVID-19引起之肺炎。

【請求項22】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中該CoV感染系輕度感染；和/或其中該CoV感染系中度感染；和/或其中該CoV感染系重度感染。

【請求項23】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中該CoV感染系急性CoV感染，較佳地，其中該CoV感染系急性COVID-19感染；和/或其中該CoV感染系持續症狀之CoV感染，較佳地，其中該CoV感染系持續症狀之COVID-19感染；和/或其中該CoV感染系後CoV綜合征、持續性CoV或長CoV；較佳地，其中該CoV感染系後COVID-19綜合征、持續性COVID或長COVID感染。

【請求項24】根據申請專利範圍第23項所述之化合物，其中後CoV綜合征、持續性CoV或長CoV包括由以下引起之一或多種症狀：心血管、呼吸、胃腸、神經、肌肉骨骼、代謝、腎臟、皮膚、耳鼻咽喉、血液學和自主神經系統；精神問題、全身疼痛、疲勞和/或持續發燒。

【請求項25】一種根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，該化合物用於治療具有CoV感染，較佳為COVID-19症狀和體征長達4周之患者；和/或用於治療具有CoV感染，較佳為COVID-19症狀和體征4周至12周之患者；和/或用於治療具有CoV感染，較佳為COVID-19症狀和體征超過12周之患者。

【請求項26】一種根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中該化合物用於預防、減少或治療持續性COVID、長COVID或後COVID綜合征；較佳地，該預防、減少或治療將患者患有持續性COVID、長COVID或後COVID綜合征症狀之可能性降至最低；和/或降低此類症狀之嚴重程度；進一步較佳地，該治療將CoV感染之症狀降至最低。

【請求項27】根據任一項前述申請專利範圍所述之化合物，其中該治療降低CoV患者之傳染性；包括其中該患者系無症狀或症狀不明顯之患者但具有高病毒載量。

【請求項28】根據任一前述申請專利範圍所述用途之化合物，其中該化合物與皮質類固醇，較佳為與地塞米松聯合給藥。

【請求項29】根據申請專利範圍第28項所述用途之化合物，其中該化合物和皮質類固醇同時、分別或依次給藥。

【請求項30】根據申請專利範圍第1至29中任一項所述用途之化合物，其中根據每日劑量之方案給藥10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天；較佳為2-5天、3-5天或3、4或5天；最佳為3天或5天；最佳為3天。

【請求項31】根據申請專利範圍第1至30中任一項所述用途之化合物，其中該化合物以每天5mg或更少、每天4.5mg或更少、每天4mg或更少、每天3.5mg或更少、每天3mg或更少、每天2.5mg或更少、或每天2mg或更少；0.5mg/天、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、2.5mg/天、3mg/天、3.5mg/天、4mg/天、4.5mg/天、或5mg/天；較佳為1mg/天、1.5mg/天、2mg/天或2.5mg/天；更佳為1.5-2.5mg/天；最佳為1.5mg/天、2.0mg/天或2.5mg/天之劑量給藥。

【請求項32】根據申請專利範圍第1至31中任一項所述用途之化合物，其中該化合物以1-50mg、1-40mg、1-30mg、1-20mg、1-15mg、3-15mg、3-12mg、4-12mg、4-10mg、4.5-10mg；4.0mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg或10mg；較佳為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg、或10mg；更佳為4.5-7.5mg/天之總劑量給藥。

【請求項33】根據申請專利範圍第1至32中任一項所述用途之化合物，其中該化合物藉由注射給藥。

【請求項34】根據申請專利範圍第33項所述用途之化合物，其中該注射系1小時注射、1.5小時注射、2小時注射或3小時注射，較佳為1.5小時注射。

【請求項35】根據申請專利範圍第1至34中任一項所述用途之化合物，其中1.5mg普立肽以1.5小時注射給藥，每天1次，連續3天；或其中2mg普立肽以1.5

小時注射給藥，每天1次，連續3天；或其中2.5mg普立肽以1.5小時注射給藥，每天1次，連續3天；或其中1mg普立肽以1.5小時注射給藥，每天一次，連續5天；或其中2mg普立肽以1.5小時注射給藥，每天一次，連續5天。

【請求項36】根據申請專利範圍第1至35中任一項所述用途之化合物，其中該化合物使用負荷劑量和維持劑量給藥。

【請求項37】根據申請專利範圍第36項所述用途之化合物，其中給藥方案系為：

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天2mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天2.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1.5mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天2mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；

第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天1mg/天之維持劑量；

第1天1.5mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量；或

第1天1mg之負荷劑量，隨後幾天0.5mg/天之維持劑量。

【請求項38】根據申請專利範圍第1至37中任一項所述用途之化合物，其中該化合物與皮質類固醇組合給藥，並且其中該皮質類固醇於與給藥根據申請專利範圍1至19中任一項所述之化合物相同之天數給藥。

【請求項39】根據申請專利範圍第38項所述用途之化合物，其中亦可以於隨後之一天或更多天給藥該皮質類固醇；較佳地，於第1-3天與化合物一起給藥該皮質類固醇，於第4-10天中之一天或更多天進一步給藥該皮質類固醇。

【請求項40】根據申請專利範圍第39項所述用途之化合物，其中該皮質類

固醇於給藥該化合物之天數藉由靜脈注射給藥，但係於隨後天數藉由口服或IV給藥。

【請求項41】根據申請專利範圍第38至40中任一項所述用途之化合物，其中該皮質類固醇系地塞米松；較佳地，其中於給藥根據本發明之化合物時以6.6mg/天之劑量IV給藥地塞米松。

【請求項42】根據申請專利範圍第41項所述用途之化合物，其中地塞米松於隨後天數，較佳為第4、5、6、7、8、9和10天中之一天或更多天，以6mg/天之劑量口服給藥或IV給藥。

【請求項43】根據申請專利範圍第1至42中任一項所述用途之化合物，其中於第1至3天靜脈注射（IV）給藥PLD 1.5mg/天，並與靜脈注射地塞米松6.6mg/天組合，隨後從第4天直至第10天口服（PO）/IV地塞米松6mg/天（取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷）；或

其中於第1天至第3天靜脈注射（IV）給藥PLD 2.0mg/天，並與靜脈注射地塞米松6.6mg/天組合，隨後從第4天直至第10天口服（PO）/IV地塞米松6mg/天（取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷）；或

其中於第1天至第3天靜脈注射（IV）給藥PLD 2.5mg/天，並與靜脈注射地塞米松6.6mg/天組合，隨後從第4天直至第10天口服（PO）/IV地塞米松6mg/天（取決於醫生根據患者臨床狀況和進展之判斷）。

【請求項44】根據申請專利範圍第38至43中任一項所述用途之化合物，其中於開始用根據申請專利範圍1至19中任一項所述之化合物治療之前20至30分鐘給藥該皮質類固醇。

【請求項45】根據申請專利範圍第1至44中任一項所述用途之化合物，其中於開始使用根據申請專利範圍1至19中任一項所述之化合物進行治療之前，較佳為20至30分鐘，患者額外接受下列藥物：

昂丹司瓊8mg IV（或等同藥物）；

鹽酸苯海拉明25mg IV（或等同藥物）；以及

雷尼替丁50mg IV（或等同藥物）。

【請求項46】根據申請專利範圍第1至45中任一項所述用途之化合物，其中於第4天和第5天，患者PO接受4mg之昂丹司瓊（或等同藥物），每天兩次。

【請求項47】根據申請專利範圍第1至34中任一項所述用途之化合物，其中該化合物以單劑量給藥（第1天）。

【請求項48】根據申請專利範圍第47項所述用途之化合物，其中單劑量系為1-10mg、4-10mg、4.5-10mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、或10mg，較佳為4.5mg、5mg、6mg、7.5mg、8mg、9mg或10mg，更佳為5-9mg、6.5-8.5mg、7-8mg或最佳為7.5mg。

【請求項49】根據申請專利範圍第47至48中任一項所述用途之化合物，其中該化合物以1.5小時注射給藥。

【請求項50】根據申請專利範圍第47至49中任一項所述用途之化合物，其中根據申請專利範圍38至44中任一項所述之方案給藥皮質類固醇。

【請求項51】根據申請專利範圍第47至50中任一項所述用途之化合物，其中於用本發明化合物給藥之前20-30分鐘給藥以下預防性藥物：

靜脈注射昂丹司瓊8mg（或等同藥物），特別系以15分鐘緩慢注射；

靜脈注射鹽酸苯海拉明25mg（或等同藥物）；

靜脈注射雷尼替丁50mg（或等同藥物）。

【請求項52】根據申請專利範圍第47至51中任一項所述用途之化合物，其中於給藥本發明化合物後每12小時口服給予昂丹司瓊4mg，持續3天。

【請求項53】根據任一前述申請專利範圍所述用途之化合物，其中地塞米松系磷酸地塞米松，如果於給藥本發明化合物之天數給藥，則以8mg之劑量給藥

(相當於6.6mg城之劑量)，如果於給藥本發明化合物之天數後給藥，則以7.2mg之劑量給藥(相當於6mg城之劑量)。

**【請求項54】**一種藥物組合物，該藥物組合物包含根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體，以及藥學上可接受之載體；該藥物組合物用於治療冠狀病毒(CoV)感染，較佳地，其中該CoV系SARS-CoV-2。

**【請求項55】**一種申請專利範圍第1至53中任一項所定義之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體於製備用於治療CoV感染之藥物之用途；較佳地，其中CoV系SARS-CoV-2。

**【請求項56】**一種治療CoV感染之方法，其中該方法包括向有需要之個體給藥治療有效量之根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體；較佳地，其中該CoV系SARS-CoV-2。

**【請求項57】**一種預防、減少或治療持續性CoV、長CoV或後CoV綜合征之方法，其中該方法包括向有需要之個體給藥治療有效量之根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體；較佳地，其中該CoV系SARS-CoV-2；可選地，其中該治療使患者遭受持續性COVID、長COVID或後COVID綜合征症狀之可能性最小化；和/或降低此類症狀之嚴重程度。

**【請求項58】**一種降低CoV患者傳染性之方法，其中該方法包括向有需要之個體給藥治療有效量之根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體；較佳地，其中該CoV系SARS-CoV-2；可選地，其中該患者無症狀或症狀不明顯但具有高病毒載量。

**【請求項59】**一種使CoV感染症狀最小化之方法，其中該方法包括向有需要之個體給藥治療有效量之根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或

其藥學上可接受之鹽或立體異構體；較佳地，其中該CoV系SARS-CoV-2。

【請求項60】一種用於治療CoV感染之皮質類固醇，其中該皮質類固醇與根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物組合給藥。

【請求項61】一種用於治療CoV感染之根據申請專利範圍第1至19中任一項所述之化合物和皮質類固醇；其中該用途根據申請專利範圍第1至53中任一項所述。

【請求項62】一種治療CoV感染之方法，該方法包括將根據申請專利範圍第1至19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽和皮質類固醇之組合療法給藥於有需要患者，從而治療CoV感染；其中該方法如申請專利範圍第1至53中任一項所述。

【請求項63】一種根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體於製備用於治療CoV感染之藥物之用途；其中該治療包括給藥皮質類固醇。

【請求項64】一種皮質類固醇於製備用於治療CoV感染之藥物之用途；其中該治療包括給藥根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【請求項65】一種根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽或立體異構體和皮質類固醇於製備用於治療CoV感染之藥物之用途。

【請求項66】一種包含根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物和皮質類固醇之藥物包裝，可選地，該藥物包裝更包含根據申請專利範圍1至53中任一項之說明書。

【請求項67】一種用於治療CoV感染之試劑盒，該試劑盒包含根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物以及說明書。

【請求項68】一種用於治療CoV感染之試劑盒，該試劑盒包含根據申請專利範圍第1至53中任一項所述之化合物和皮質類固醇以及說明書。

【發明圖式】

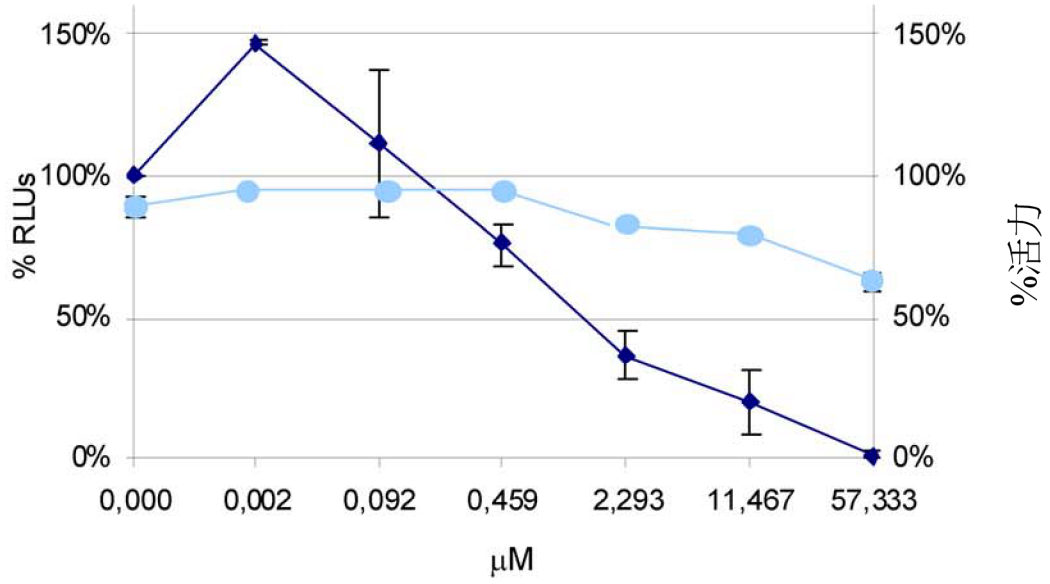


圖 1A

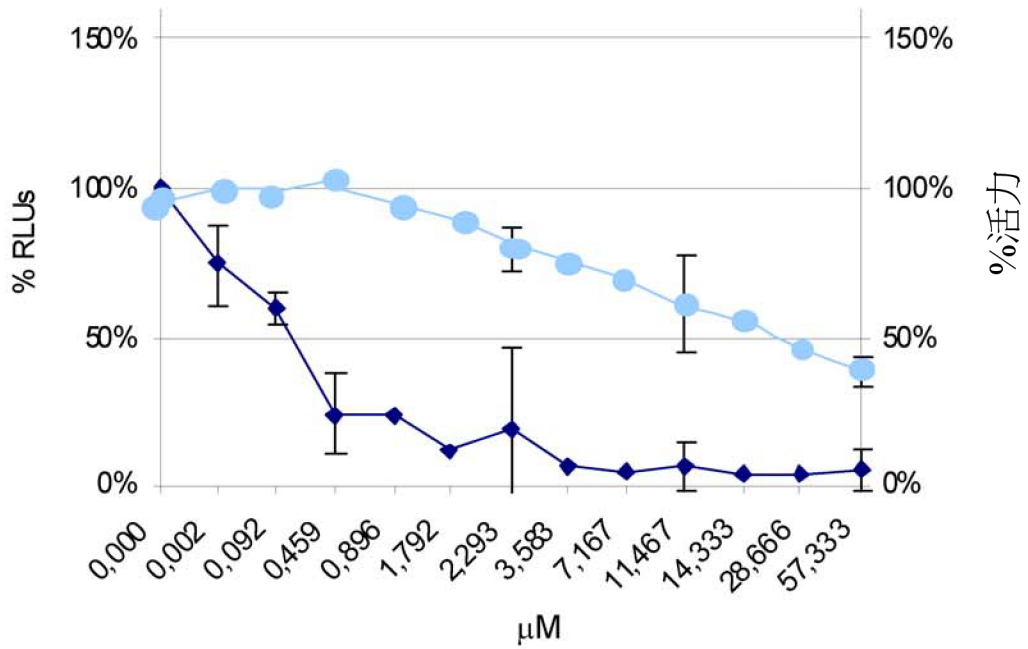


圖 1B

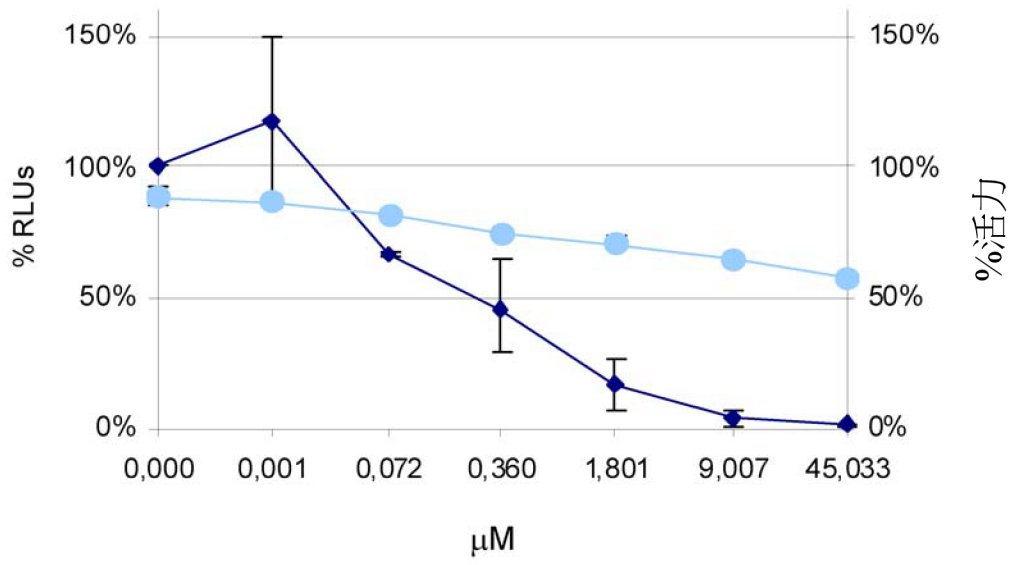


圖 2A

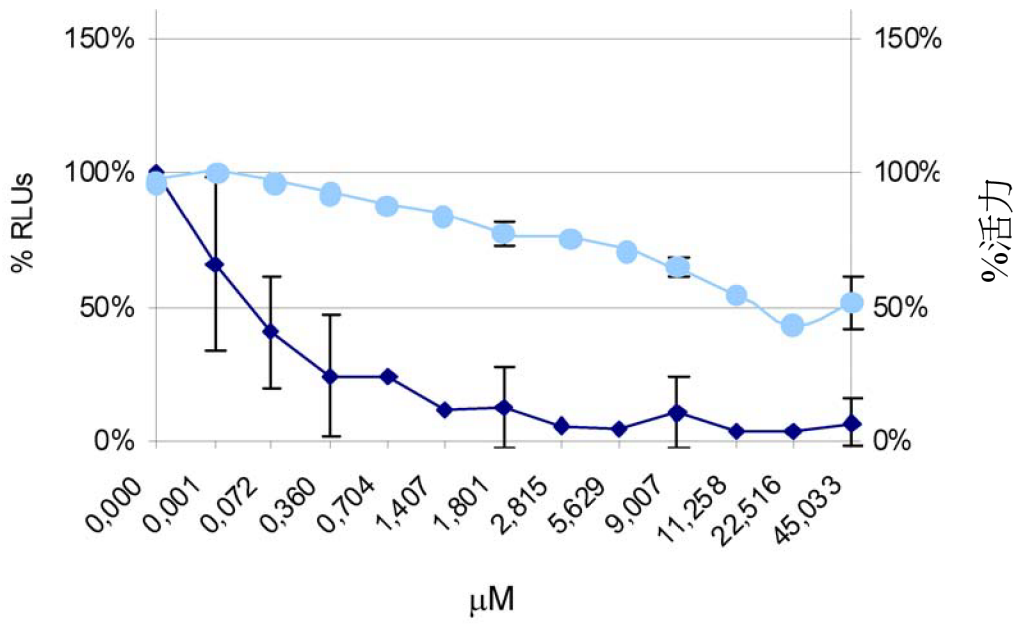


圖 2B

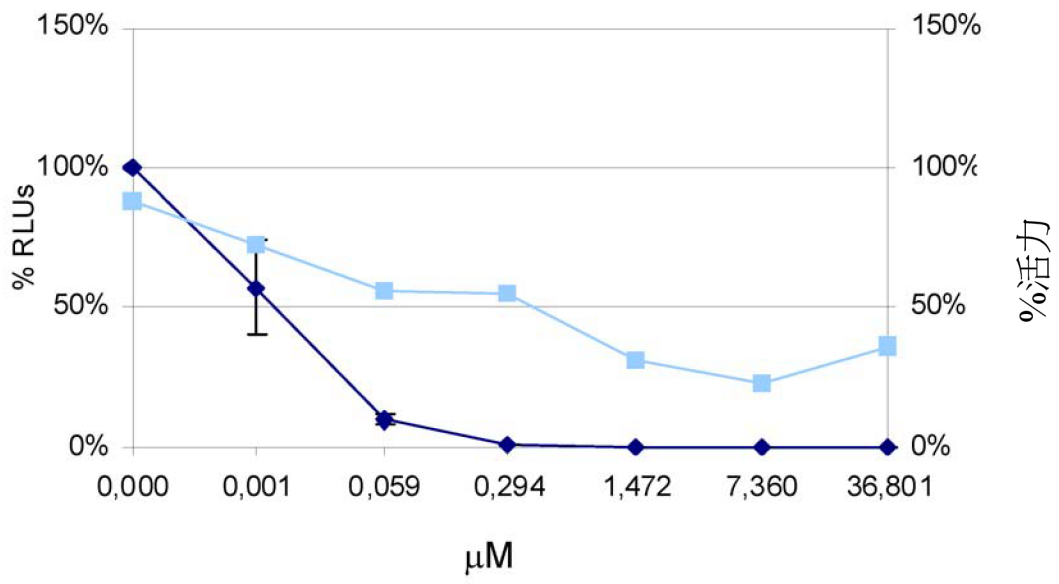


圖 3A

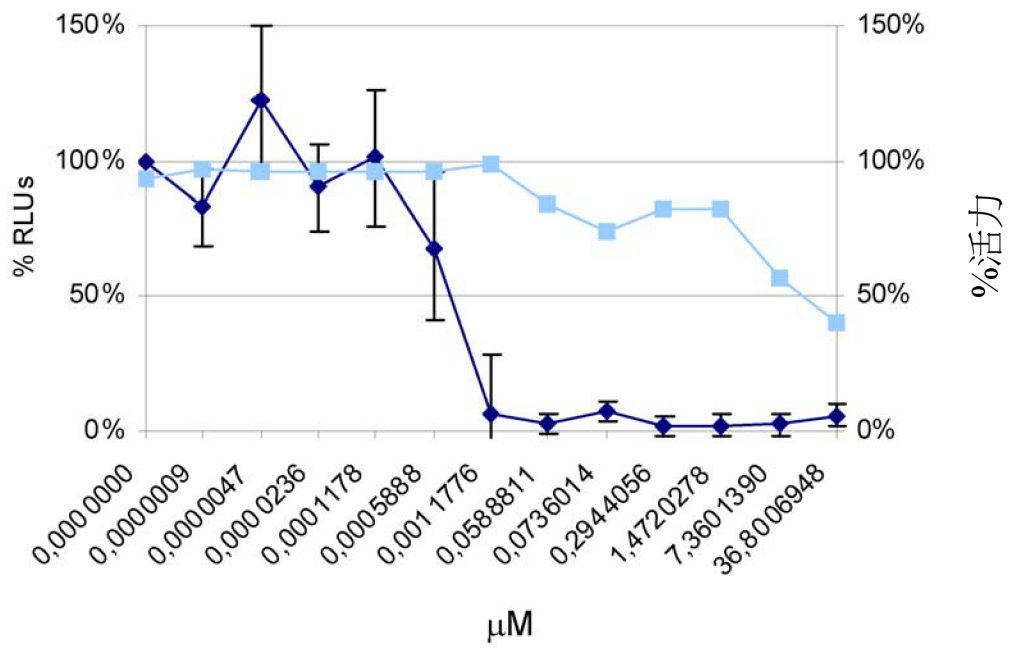


圖 3B

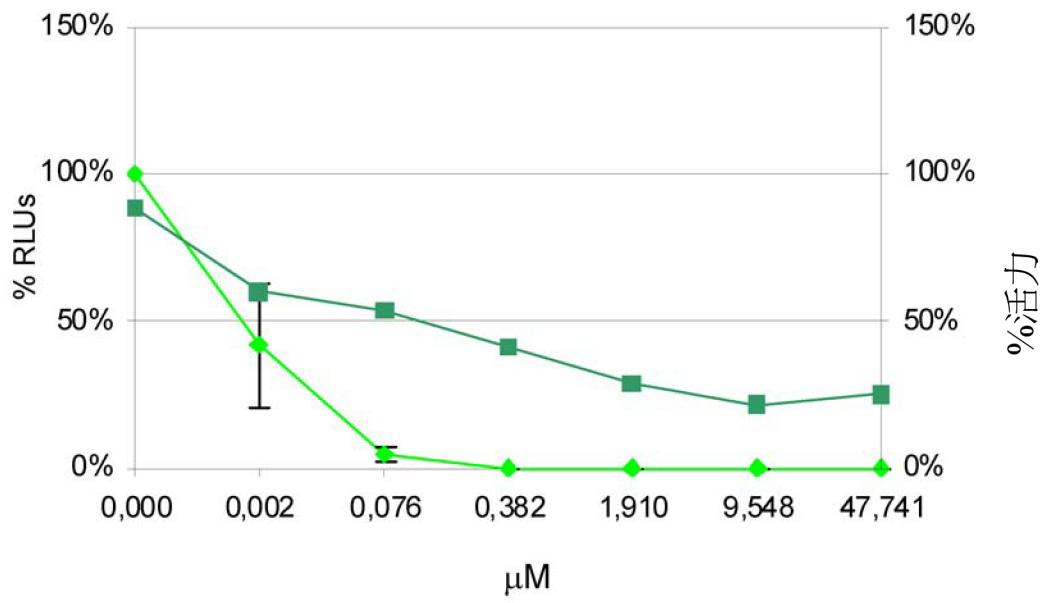


圖 4A

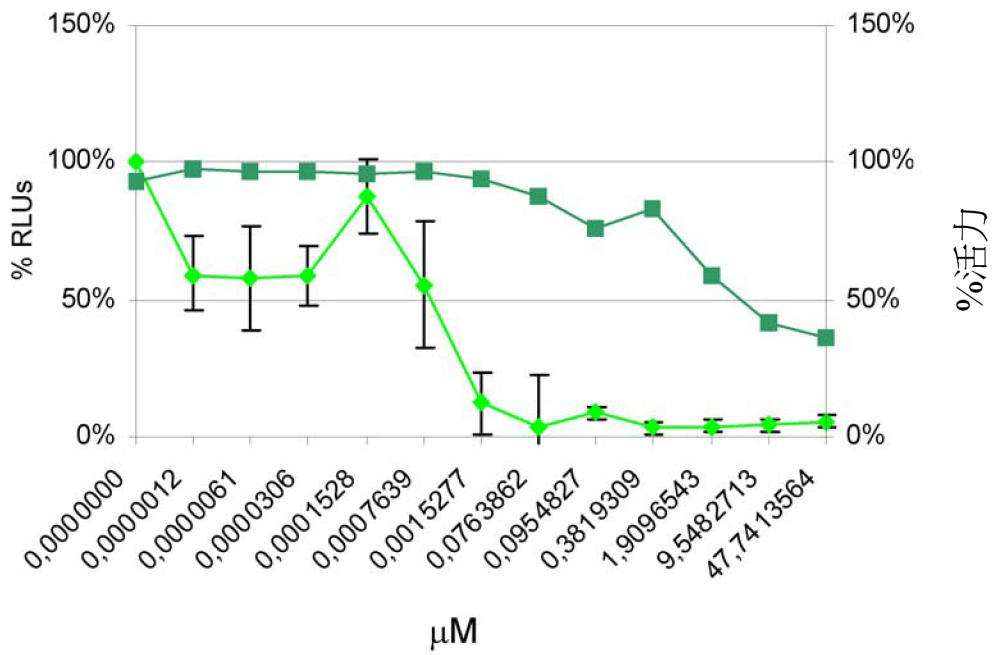


圖 4B

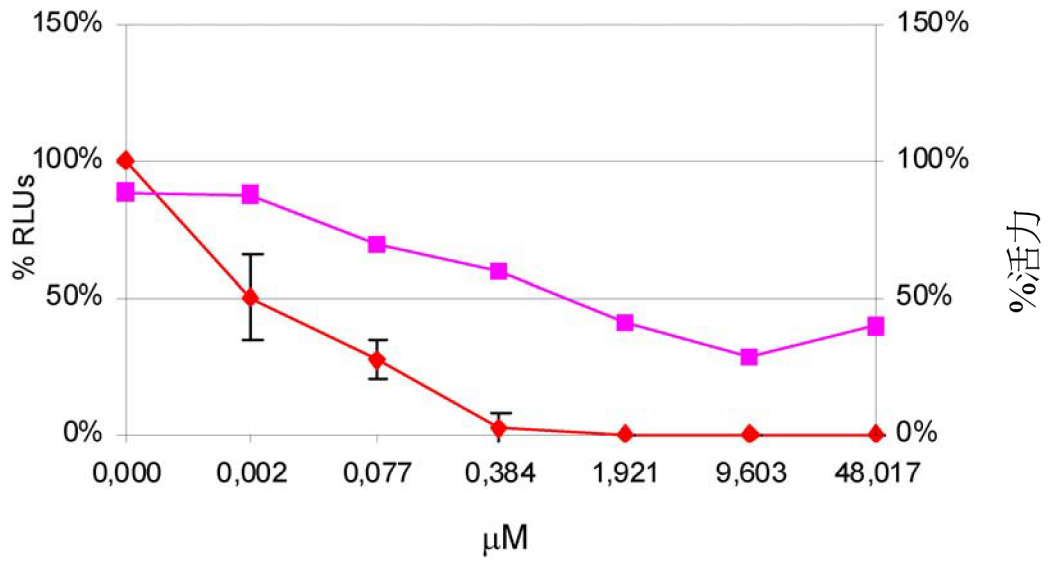


圖 5A

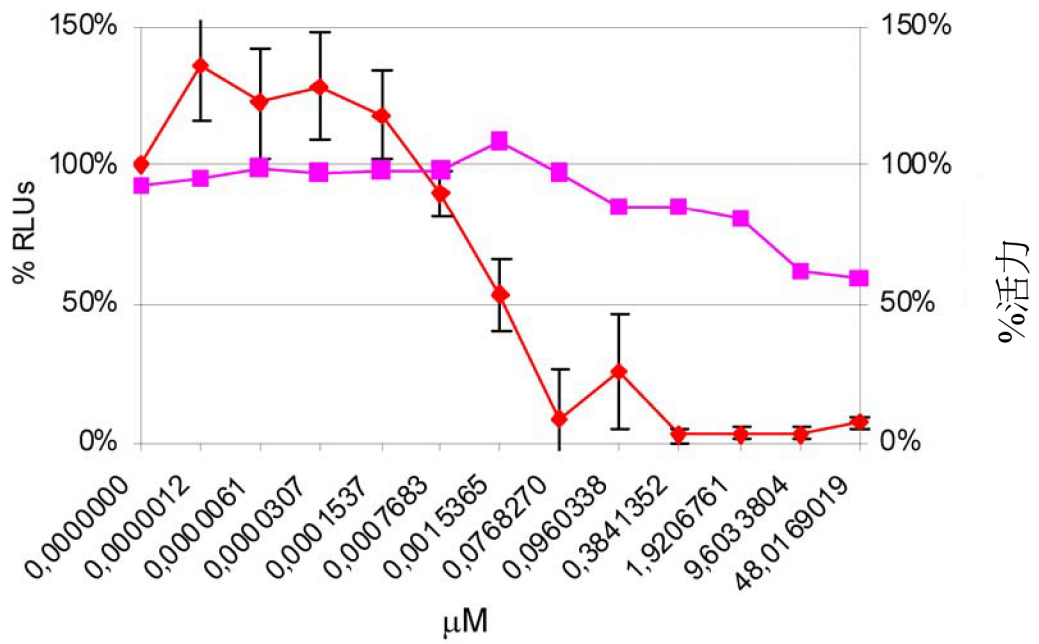


圖 5B

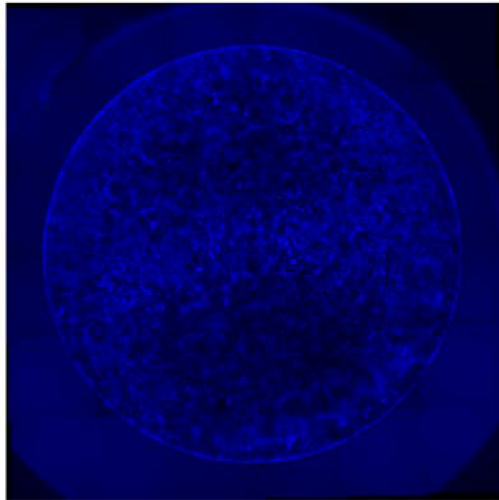


圖 6a

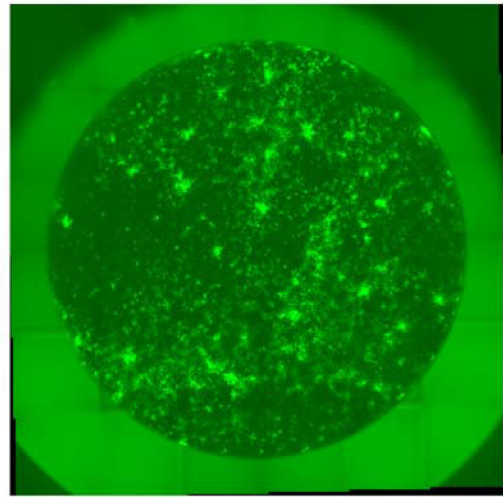


圖 6b

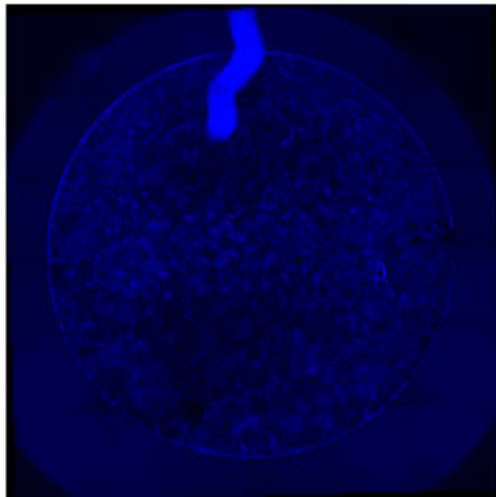


圖 7a

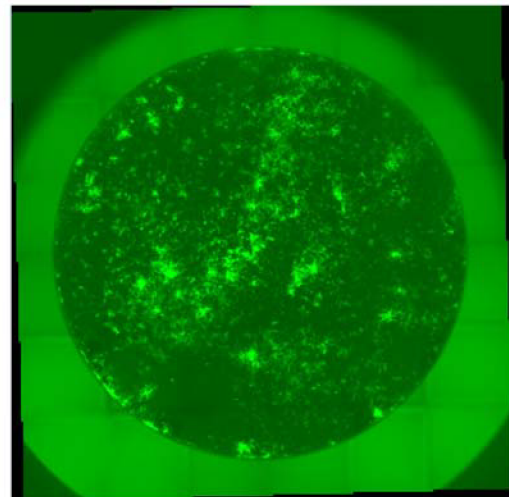


圖 7b

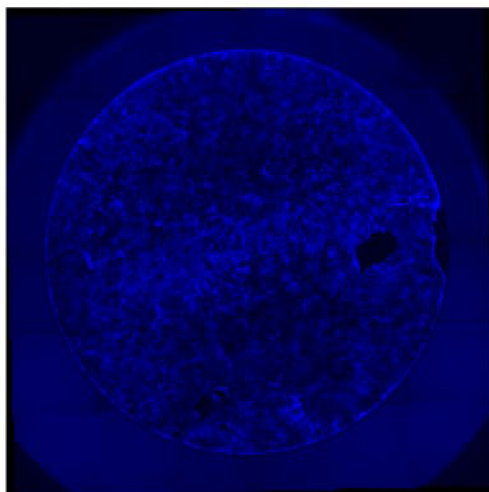


圖 8a

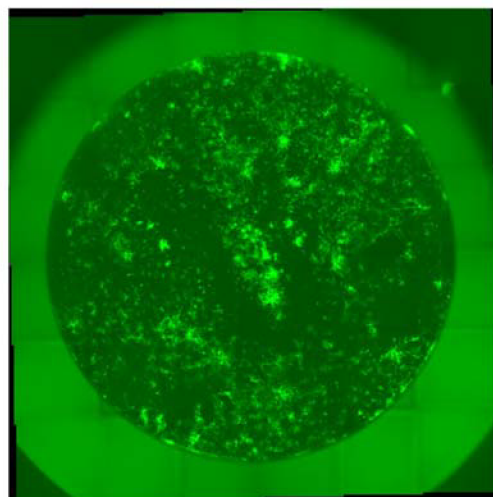


圖 8b

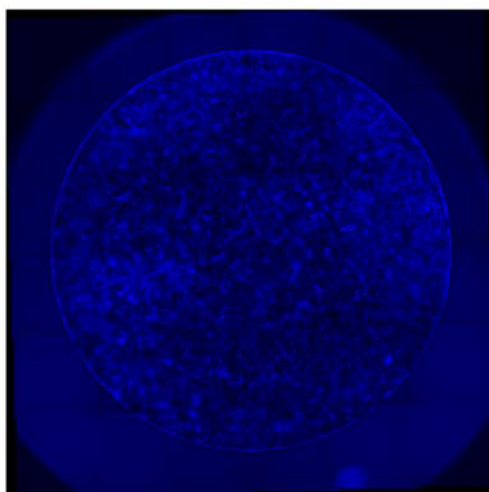


圖 9a

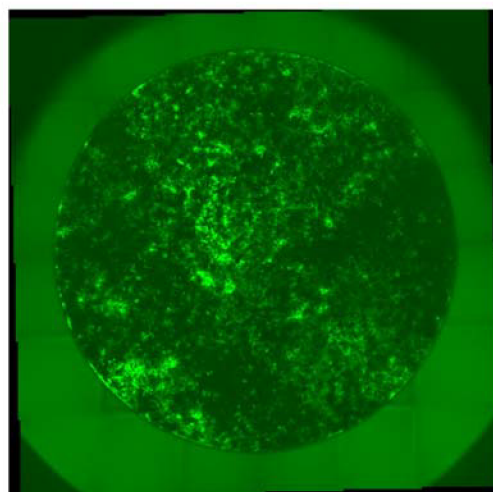


圖 9b

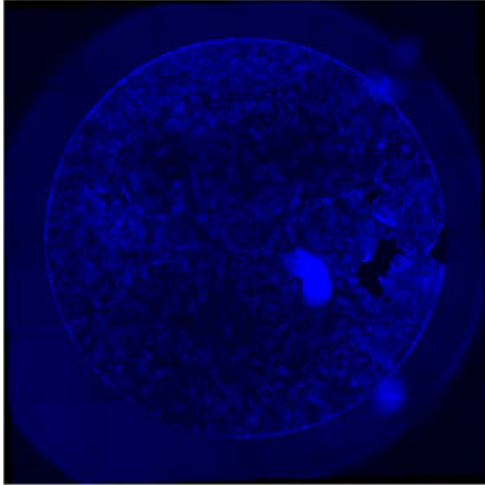


圖 10a

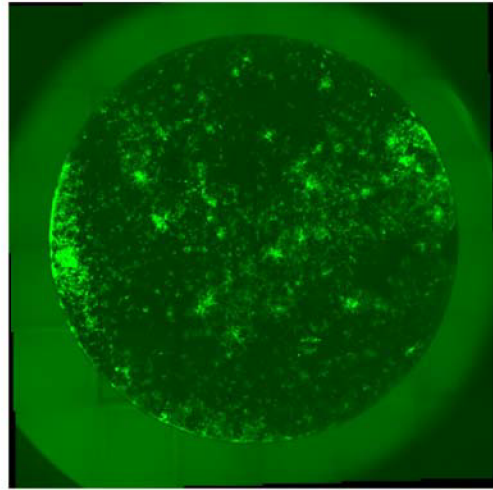


圖 10b

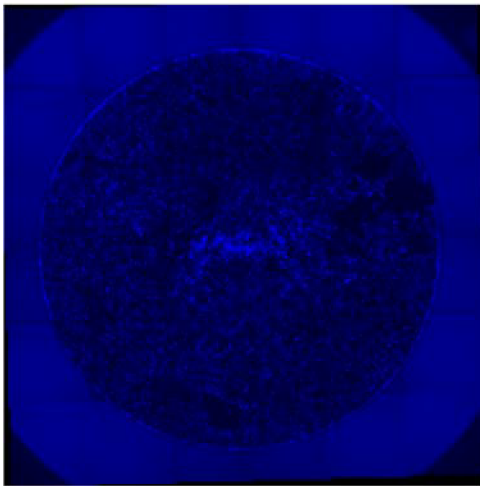


圖 11a

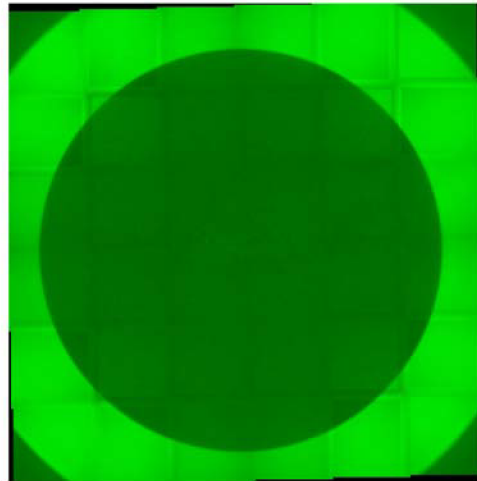


圖 11b

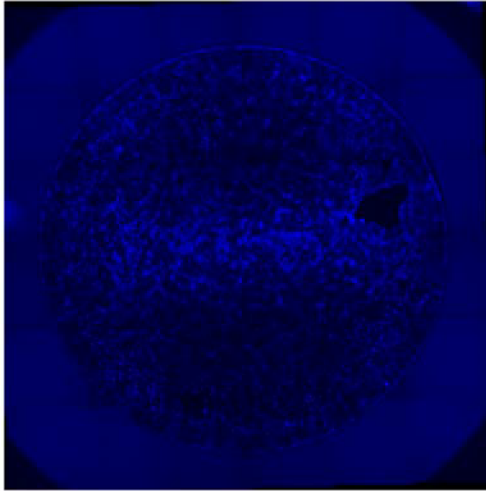


圖 12a

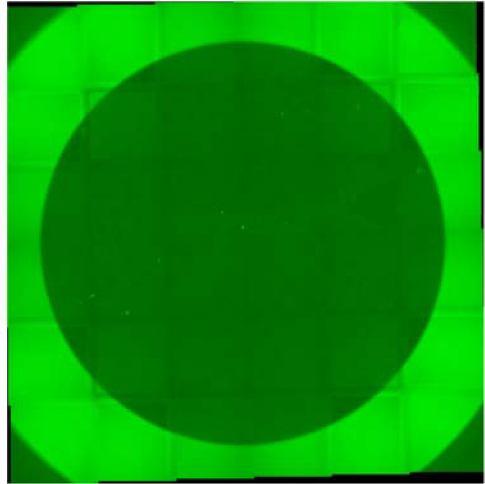


圖 12b

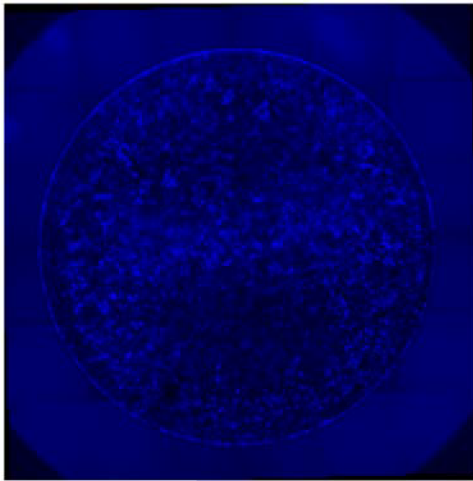


圖 13a

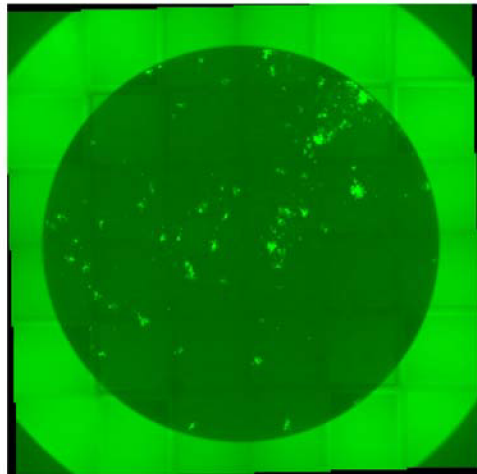


圖 13b

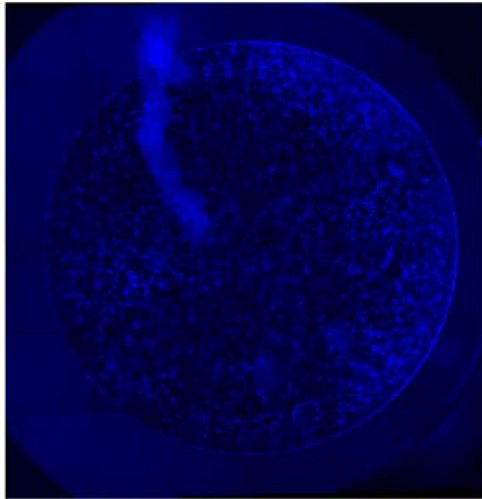


圖 14a

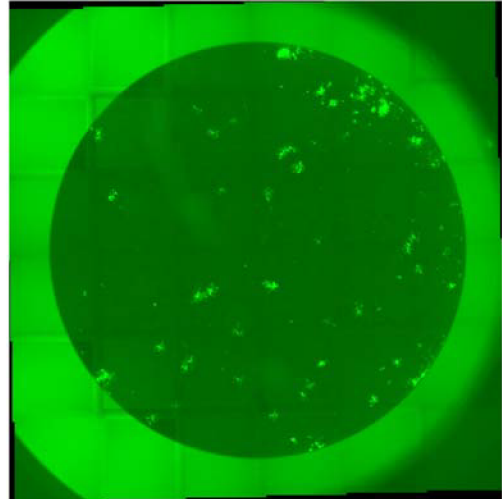


圖 14b

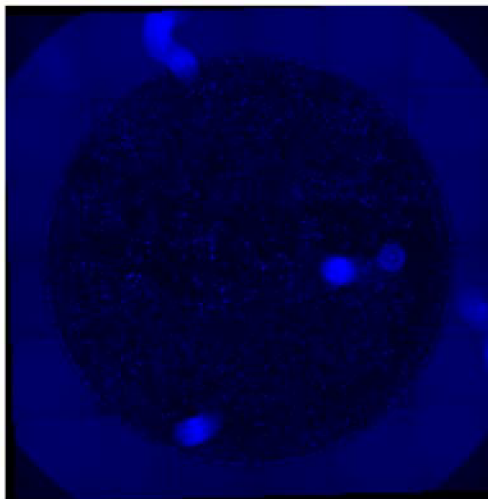


圖 15a

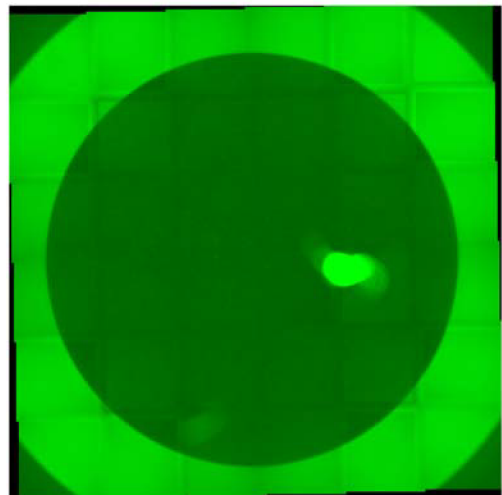


圖 15b

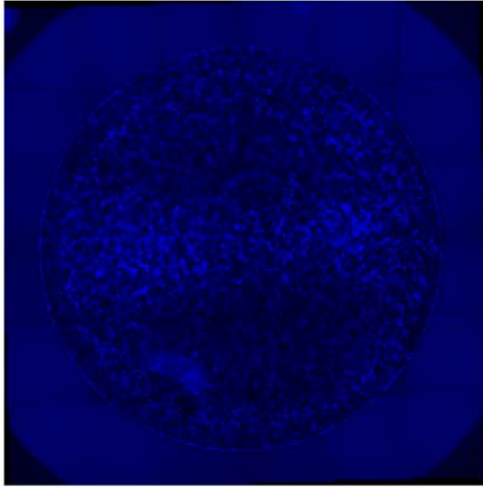


圖 16a

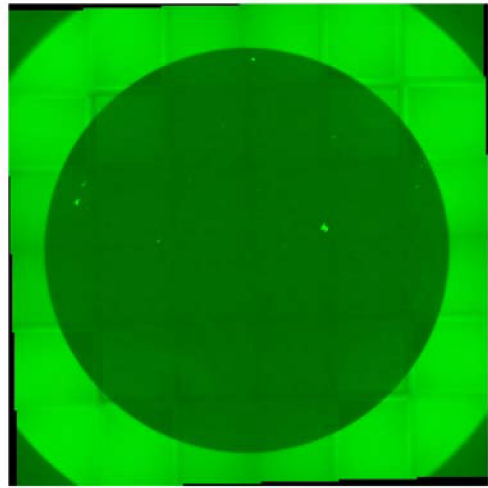


圖 16b

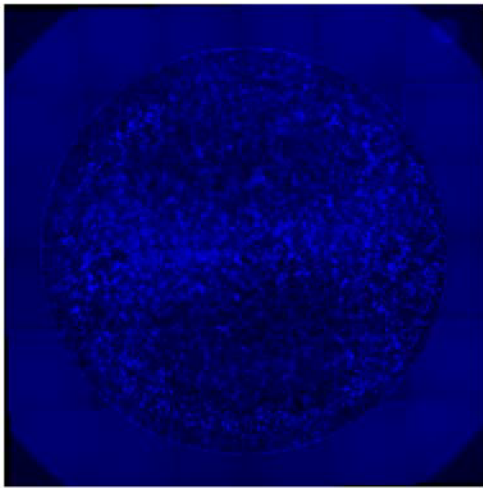


圖 17a

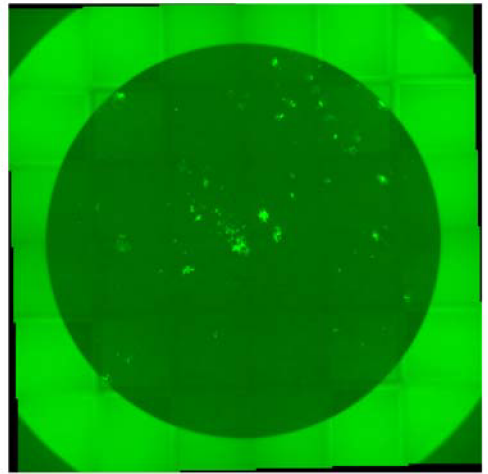


圖 17b

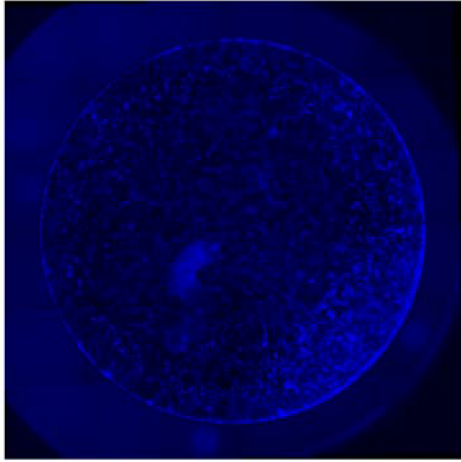


圖 18a

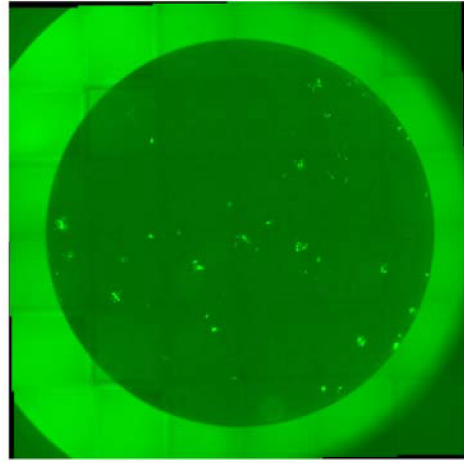


圖 18b

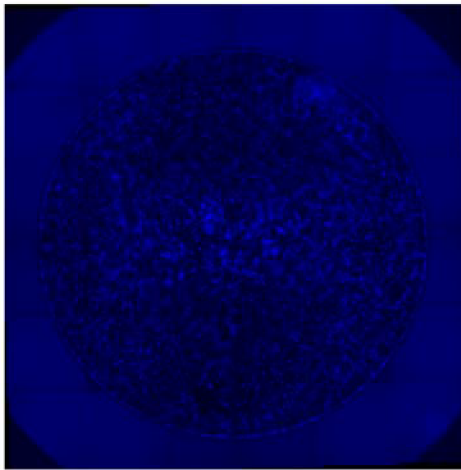


圖 19a

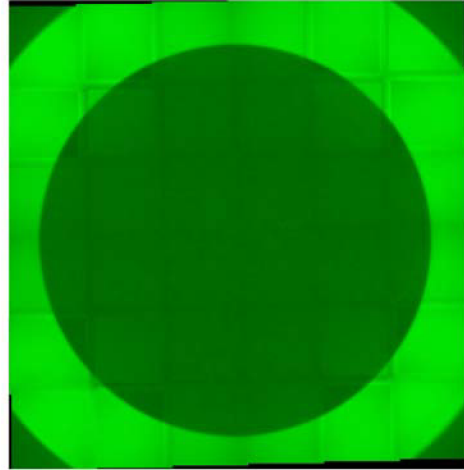


圖 19b

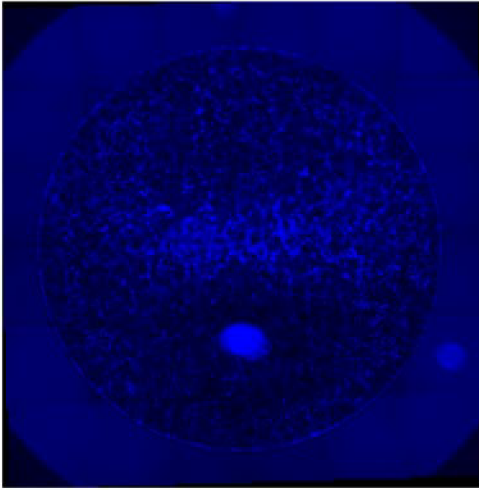


圖 20a

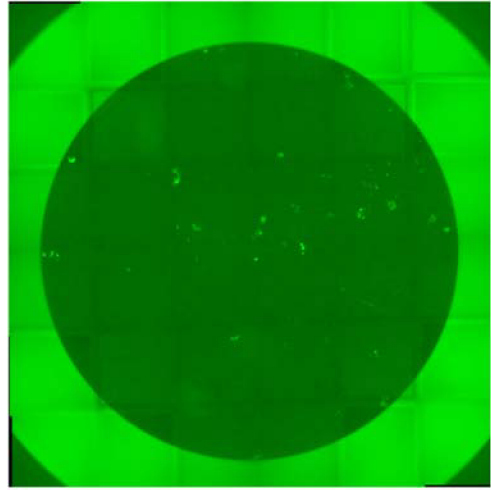


圖 20b

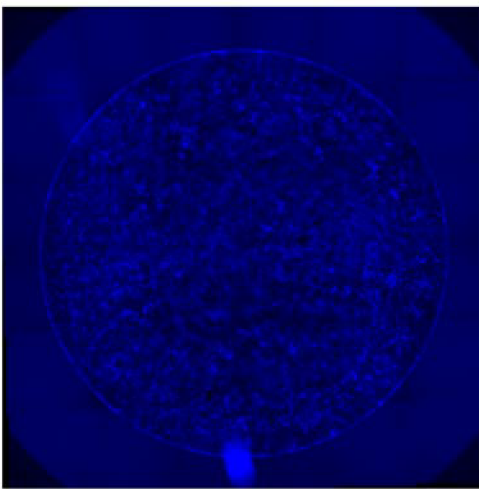


圖 21a

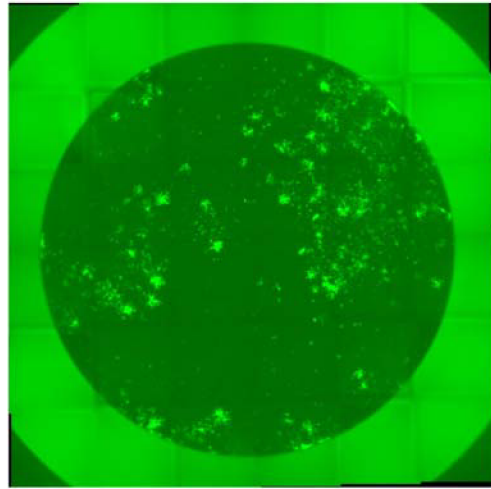


圖 21b

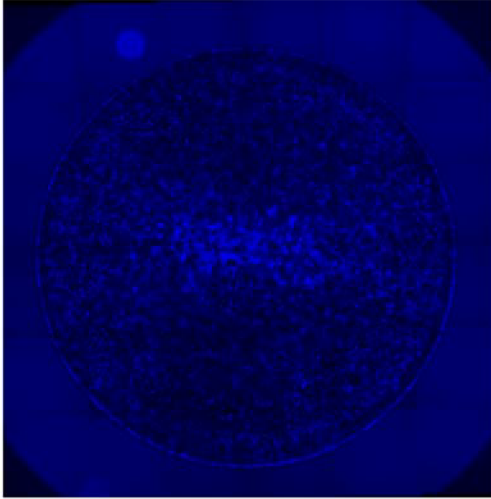


圖 22a

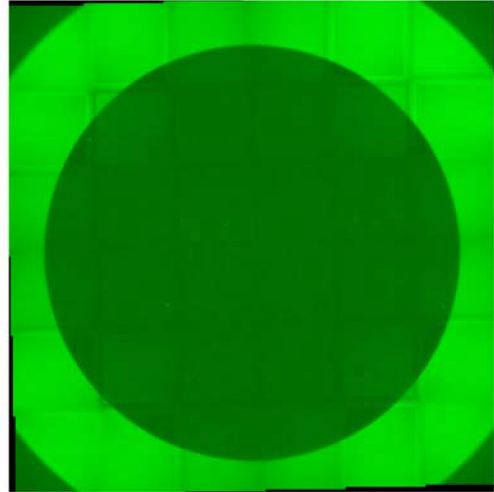


圖 22b

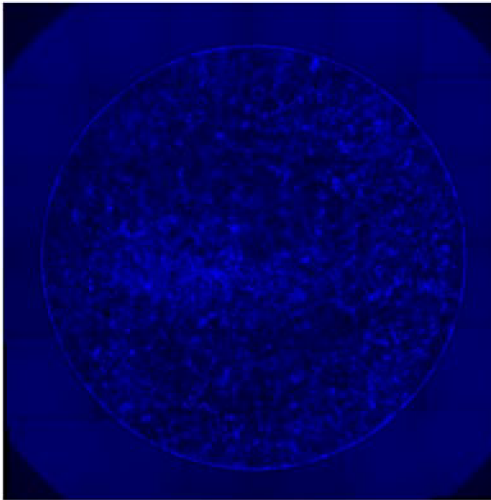


圖 23a

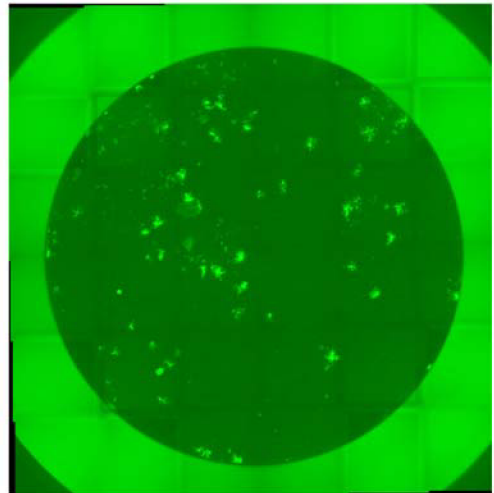


圖 23b

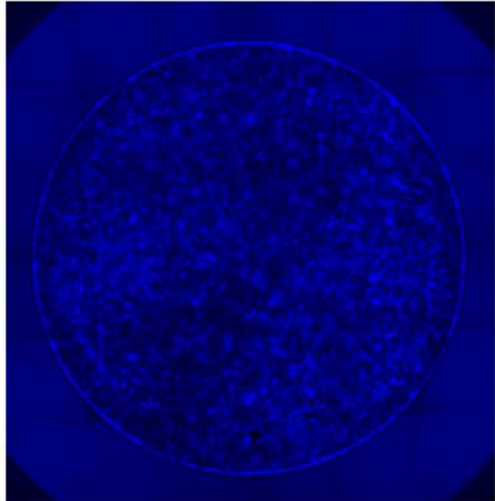


圖 24a

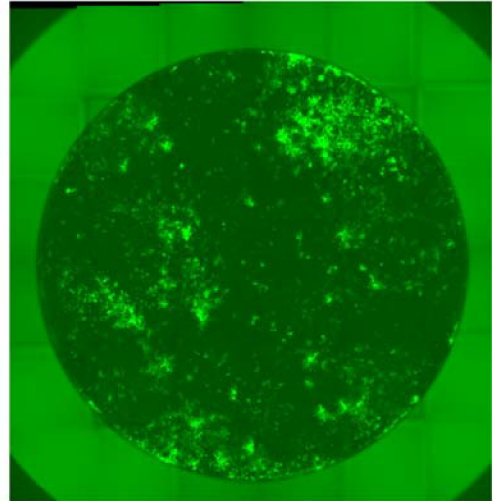


圖 24b

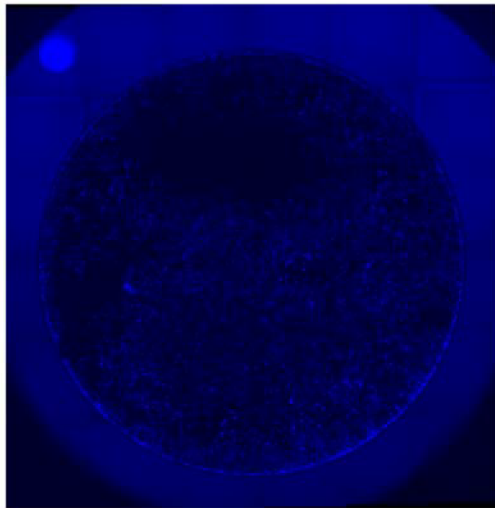


圖 25a

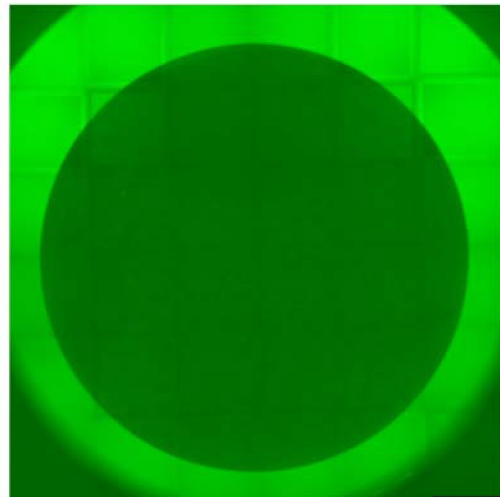


圖 25b

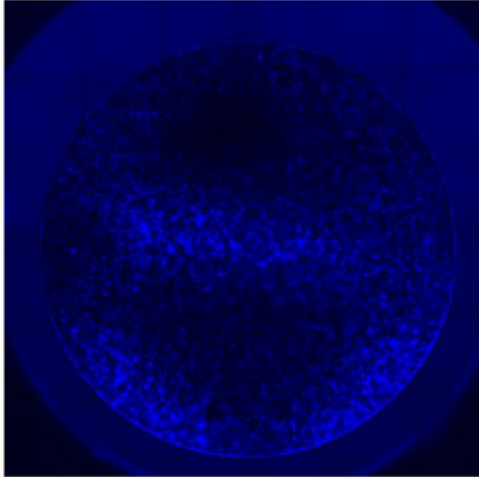


圖 26a

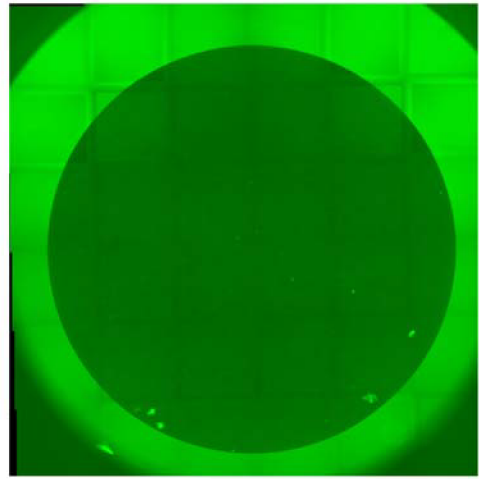


圖 26b

未示出

圖 27a

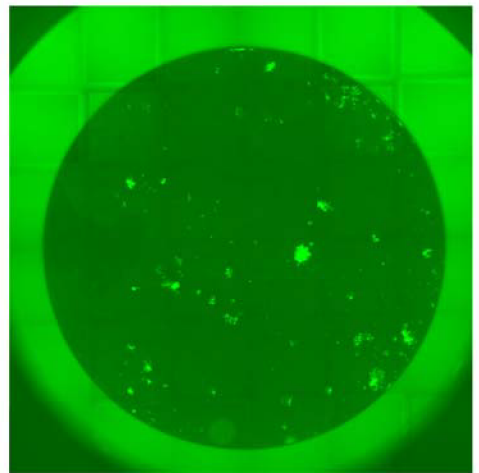


圖 27b

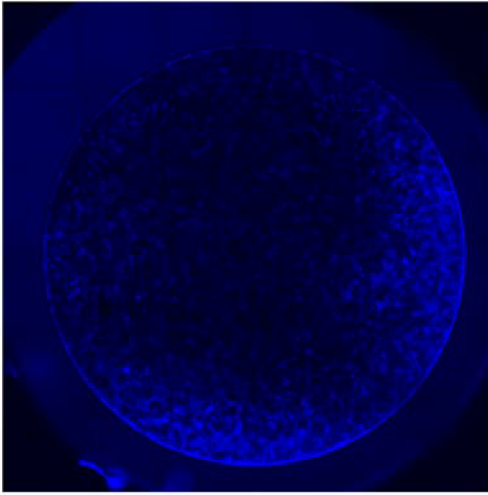


圖 28a

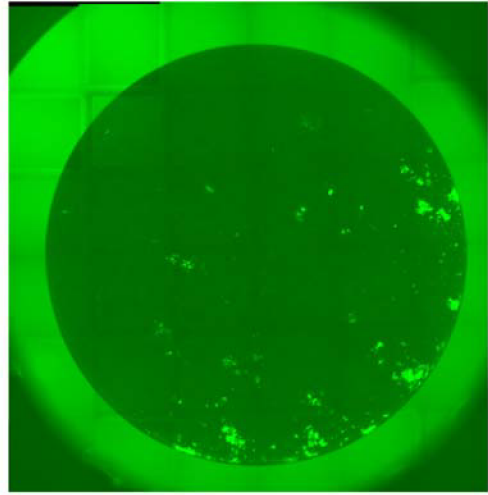


圖 28b

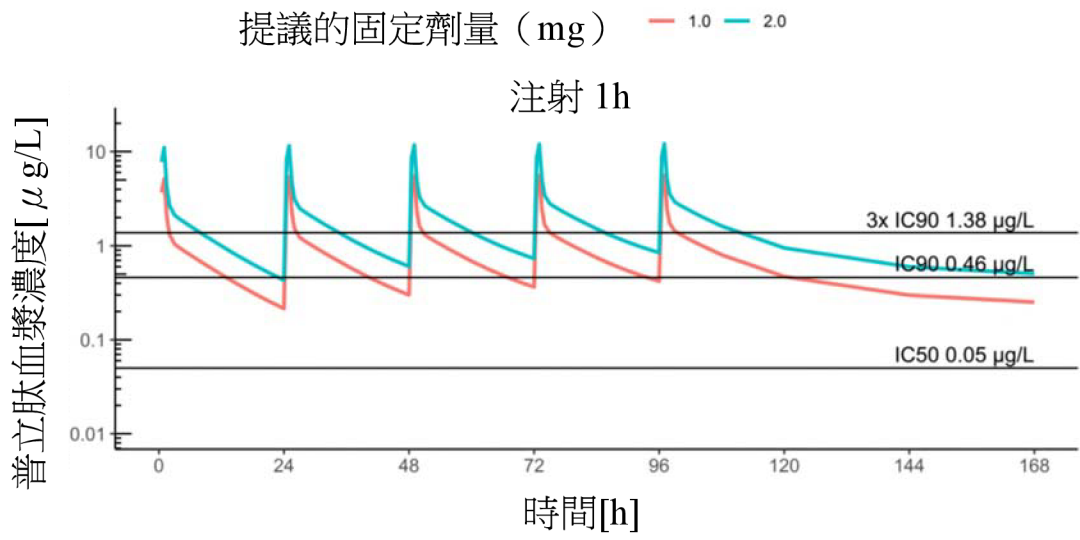


圖 29

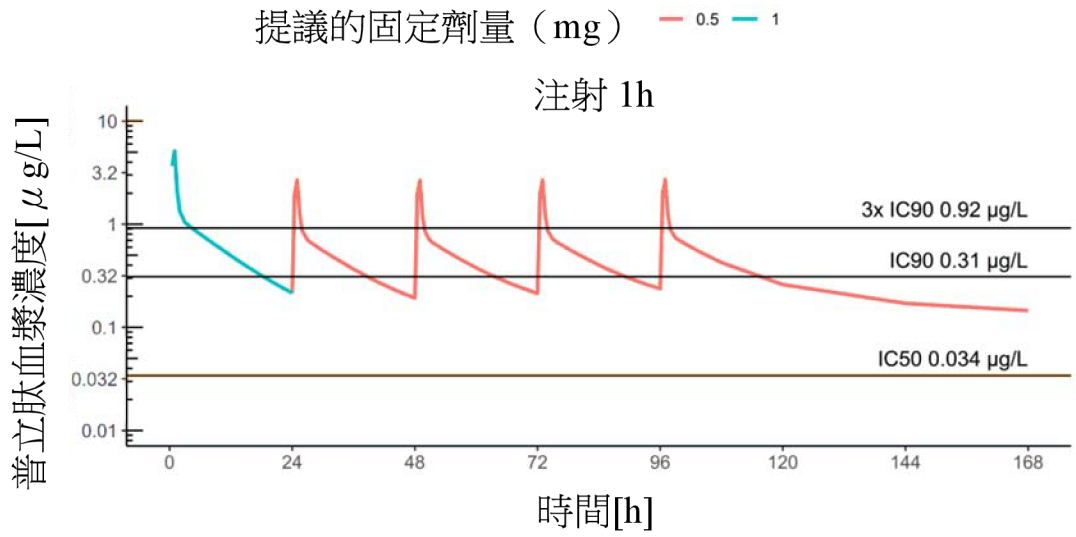


圖 30

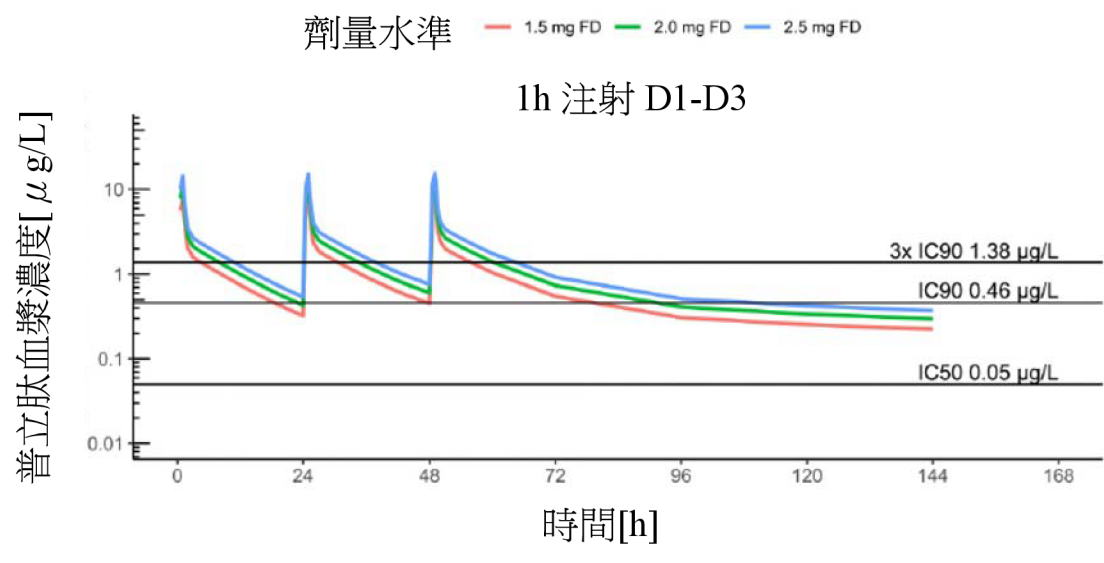


圖 31

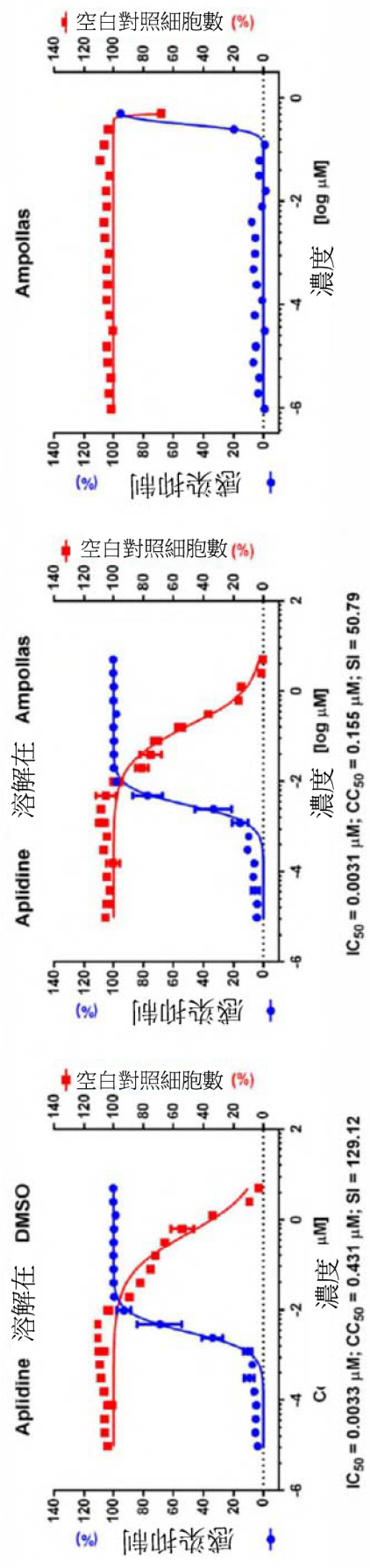


圖 32A

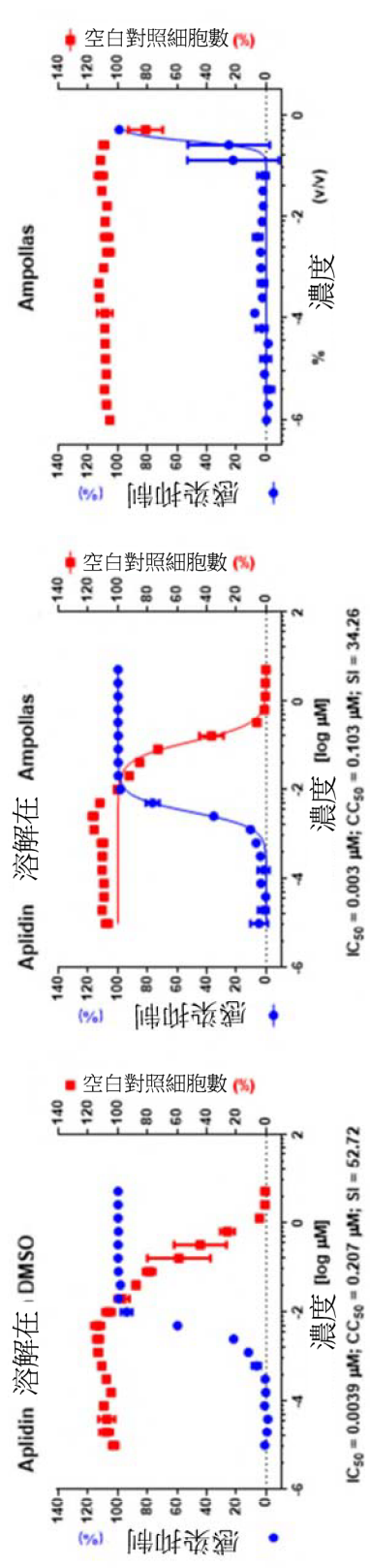


圖 32B

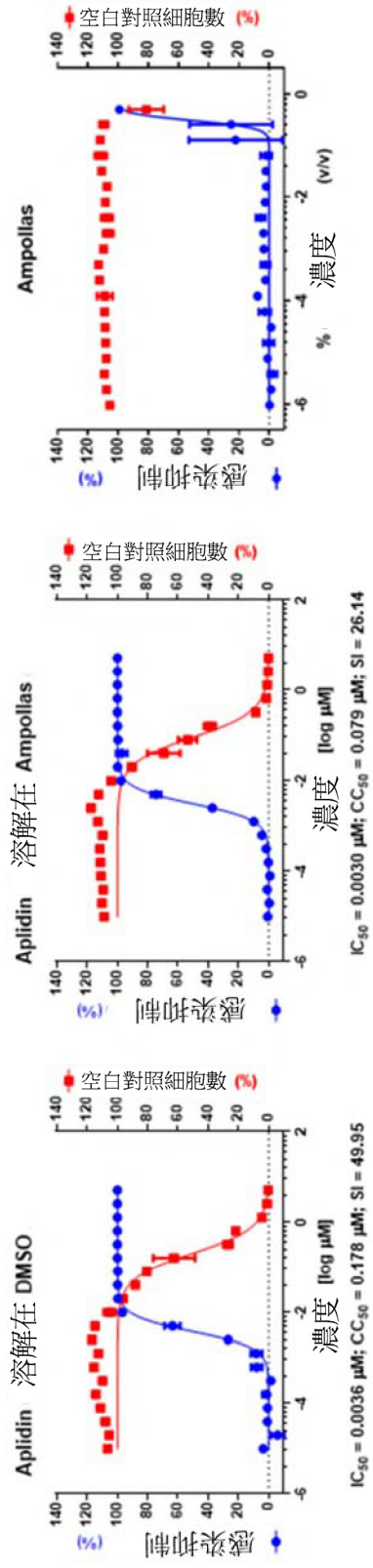


圖 32C

普立肽

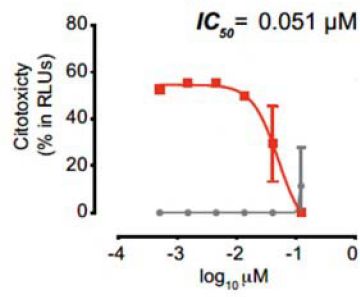


圖 33

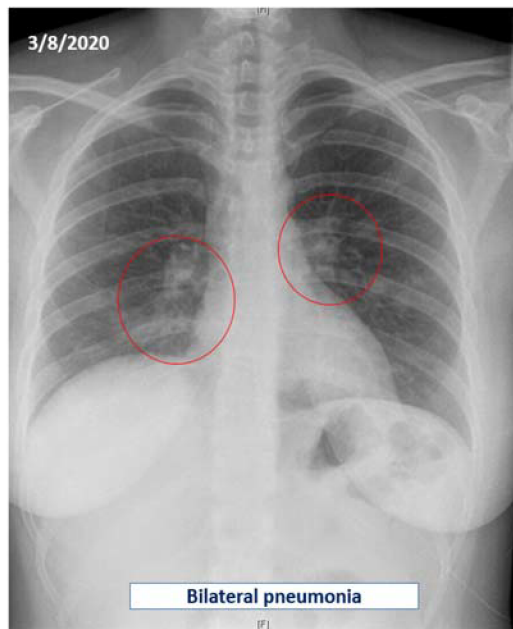


圖 34a



圖 34b



圖 34c

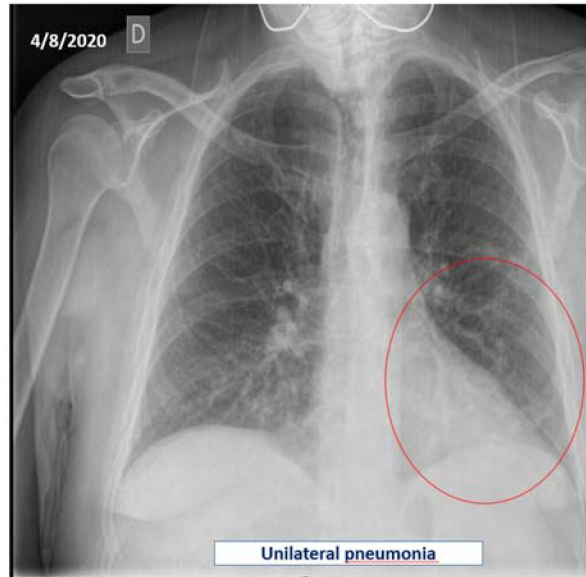


圖 35a

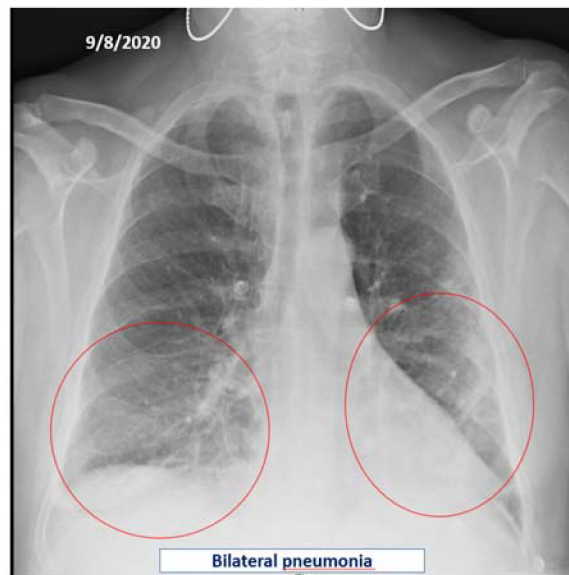


圖 35b

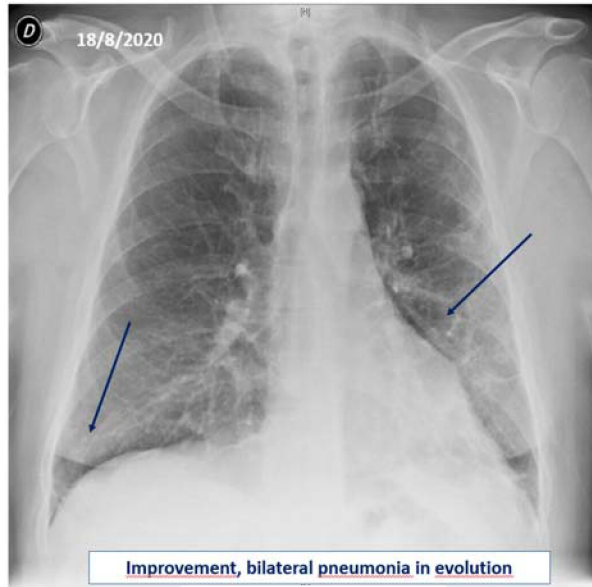


圖 35c

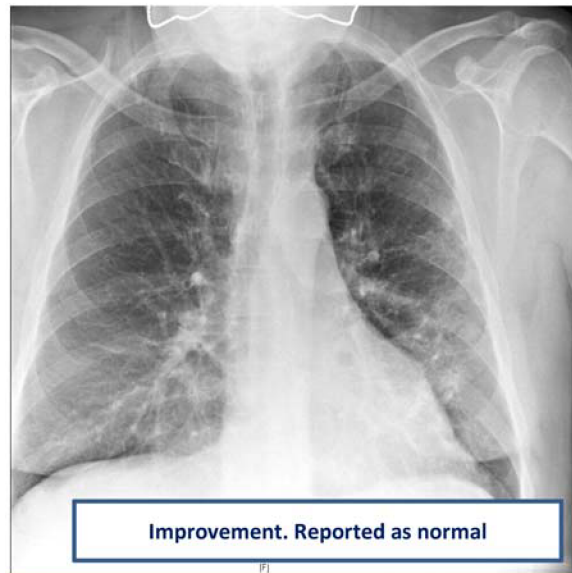


圖 35d

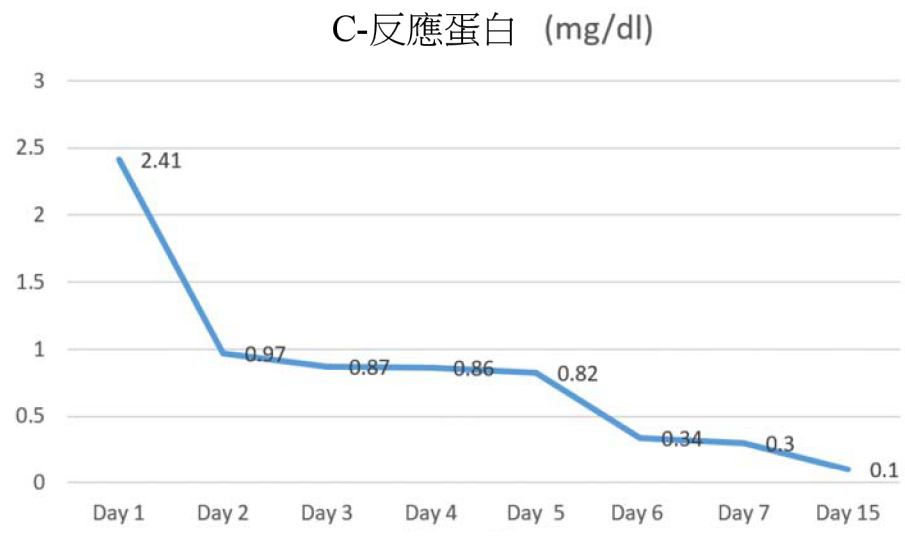


圖 36a

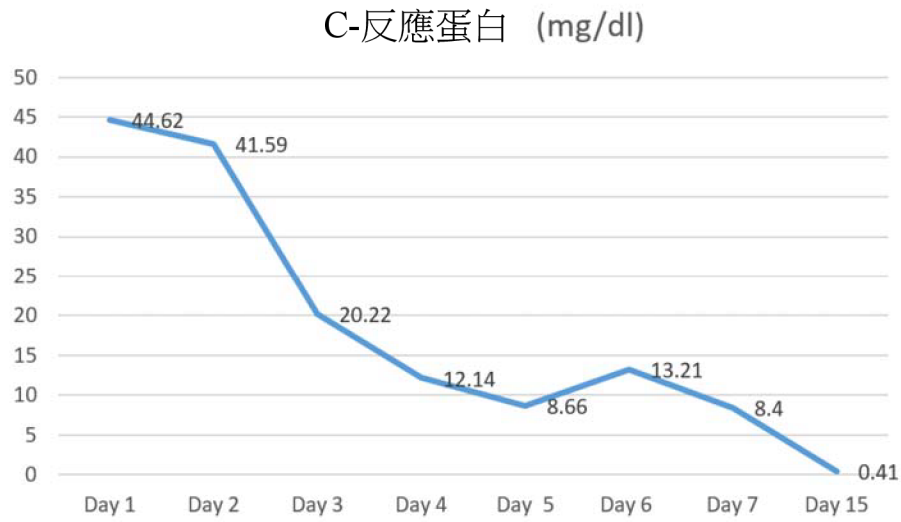


圖 36b

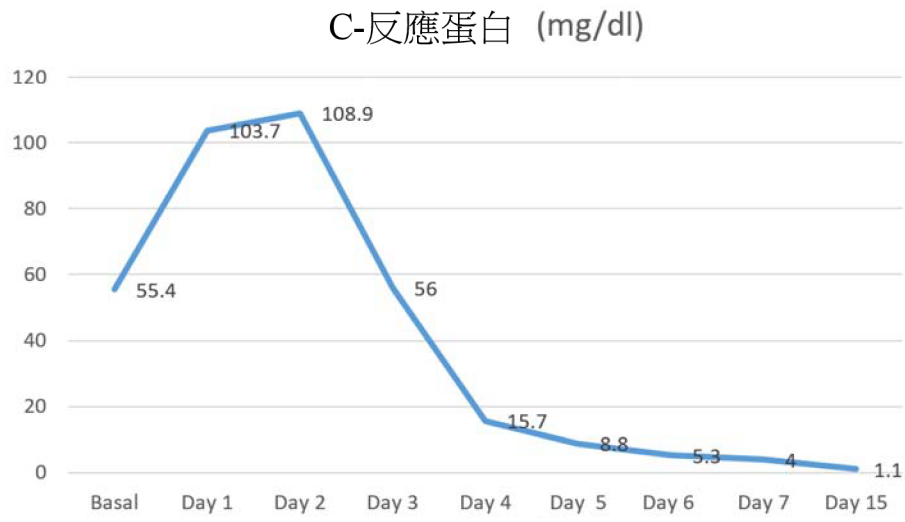


圖 36c

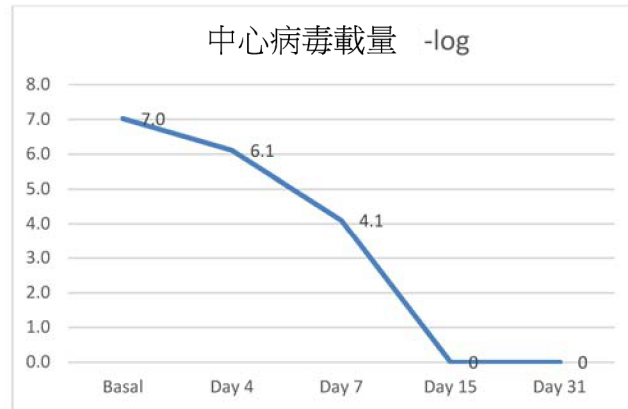


圖 37a

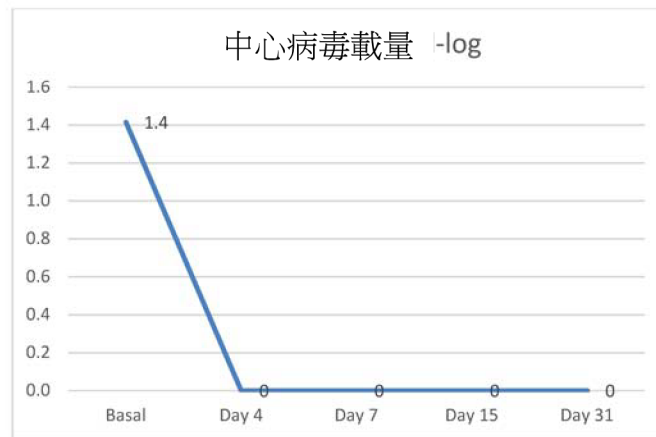


圖 37b

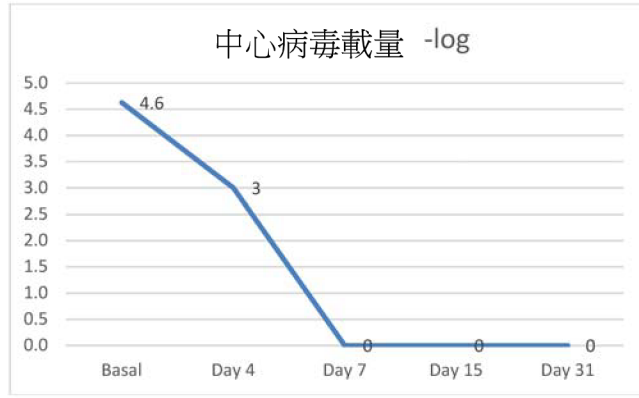


圖 37c

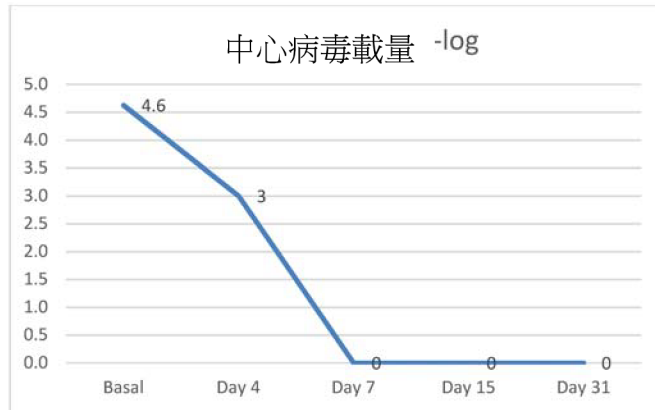


圖 37d

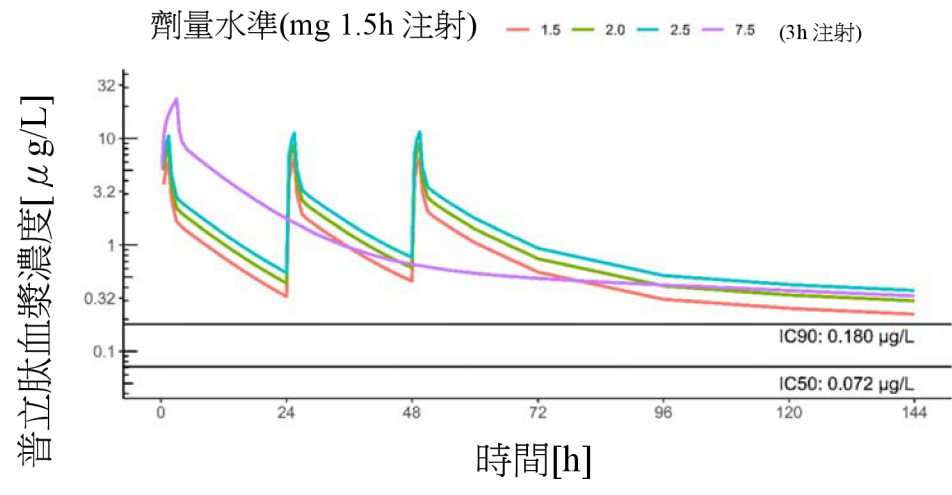


圖 38