



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113072497 B

(45) 授权公告日 2023.04.14

(21) 申请号 202110336891.8

(22) 申请日 2021.03.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113072497 A

(43) 申请公布日 2021.07.06

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2021/071256 2021.01.12 CN

(73) 专利权人 西湖制药(杭州)有限公司
地址 310024 浙江省杭州市西湖区转塘街
道云梦路1号1幢666室

(72) 发明人 于洪涛 胡奇 黄晶 王廷亮
侯宁可 张莉婧 张文艺 谭巧珠

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 491/044 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

审查员 李青翠

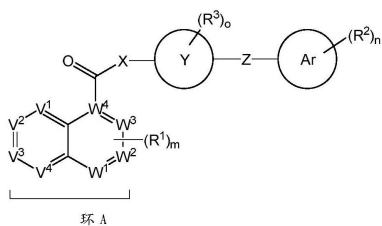
权利要求书10页 说明书37页
序列表5页 附图15页

(54) 发明名称

蛋白酶抑制剂、其制备和用途

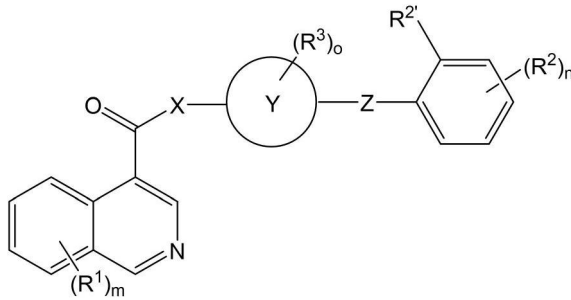
(57) 摘要

本公开内容提供了式I的化合物、包含其的组合物、以及使用其的方法,包括在治疗由冠状病毒引起的疾病和/或疾病症状中的用途。



式 I

1. 以下结构式IIIc的化合物:



式 IIIc

其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐,其中:

X为不存在、-NH-或-NHCH₂-;

Z为不存在、-NH-、-[CH(CH(CH₃)₂)]NH-、C(=O)NHCH[(CONHCH₃)]CH₂-或-CH(C₂H₅)CH₂NH-;

Y为C₃-C₆环烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、八氢环戊[c]吡咯基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基或八氢-1H-异吲哚基;其中Y的C₃-C₆环烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、八氢环戊[c]吡咯基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基或八氢-1H-异吲哚基被o个R³基团取代;

R¹或R²在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q或-SO₃⁻;

R³在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、-SO₃⁻或苯基;

其中:

R¹、R²或R³中任一个的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基和C₁-C₆烷氧基以及-C(=O)(C₁-C₆烷基)的C₁-C₆烷基各自任选被1-3个选自下述的基团取代:卤素、氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、和-S(=O)_wNR^pR^q;

R³中的苯基任选被1至3个选自卤素、氰基、C₁-C₂烷基或-OH的基团取代;

R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基;其中:

R^p、R^q和R^r中任一个的C₁-C₄烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和-OH的基团取代;

R^s在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基;其中:

w为选自1和2的整数;和

R¹在每次出现时可以连接于异喹啉环的任何环原子,只要化合价允许;和

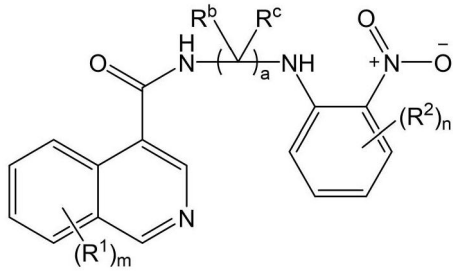
R²为氰基、-NO₂或-SO₃⁻;和

m为选自0、1、2、3、4、5或6的整数;

n为选自1、2、3或4的整数；和

o为选自0、1、2或3的整数。

2. 化合物,其中所述化合物具有以下结构式Va:



式 Va

其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐；

- (R^bCR^c)_a - 为 -CH(C₂H₅)CH₂- 或 -CH(C₂H₅)CH₂CH₂-；

R¹或R²在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、或-SO₃⁻；

R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

R^p、R^q和R^r中任一个的C₁-C₄烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和-OH的基团取代；

R^s在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

w为选自1和2的整数；和

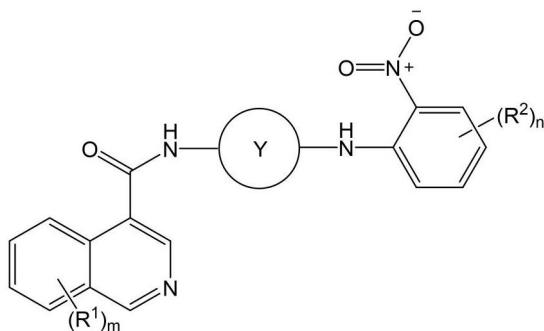
R¹在每次出现时可以连接于异喹啉环的任何环原子，只要化合价允许；和

m为选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

n为选自1、2、3和4的整数；和

o为选自0、1、2和3的整数。

3. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IVb-1:



式 IVb-1

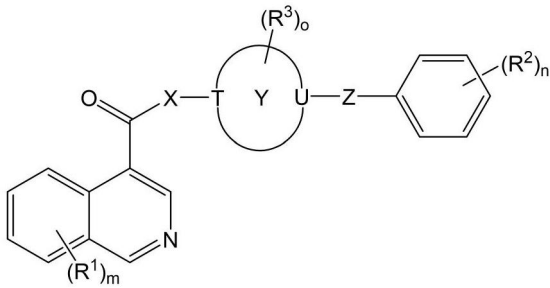
其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐；其中：

Y为C₃-C₆环烷基；和

n为选自1、2、3和4的整数。

4. 根据权利要求1或3的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中Y为环己基。

5. 化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIb-2:



式 IIIb-2

其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐；其中：

X为不存在、-NH-或-NHCH₂-；

Z为不存在、-NH-、-[CH(CH(CH₃)₂)]NH-、C(=O)NHCH[(CONHCH₃)]CH₂-
或-CH(C₂H₅)CH₂NH-；

且X、Z不同时不存在；

Y为3-至10-元杂环基，其含有至少一个N原子和任选地至少一个选自O和S的其它杂原子；

T和U中至少一个为N；和

R¹或R²在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、或-SO₃⁻；

R³在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、-SO₃⁻或苯基；

R³中的苯基任选被1至3个选自卤素、氰基、C₁-C₂烷基或-OH的基团取代；

R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

R^p、R^q和R^r中任一个的C₁-C₄烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和-OH的基团取代；

R^s在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

w为选自1和2的整数；和

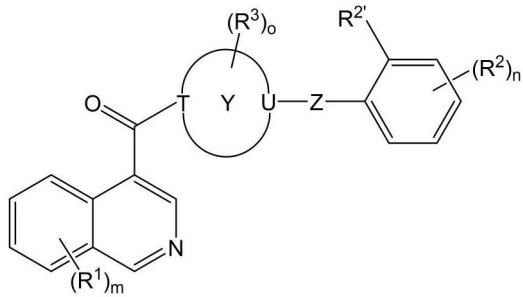
R¹在每次出现时可以连接于异喹啉环的任何环原子，只要化合价允许；和

m为选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

n为选自1、2、3和4的整数；

o为选自0、1和2的整数。

6. 化合物，其中所述化合物具有以下结构式IVb-2：



式 IVb-2

其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐；其中：Z为不存在、-NH-、-[CH(CH₂CH₃)₂]₂NH-、C(=O)NHCH[CONHCH₃]₂CH₂-或-CH(C₂H₅)₂CH₂NH-；

Y为4-至9-元杂环基，其含有至少一个N原子和任选地至少一个O原子；

T和U中至少一个为N；

R^{2'}为氰基、-NO₂、或-SO₃⁻；和

R¹或R²在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、或-SO₃⁻；

R³在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、-SO₃⁻或苯基；

R³中的苯基任选被1至3个选自卤素、氰基、C₁-C₂烷基或-OH的基团取代；

R^p、R^q和R^r在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

R^p、R^q和R^r中任一个的C₁-C₄烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和-OH的基团取代；

R^s在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基；其中：

w为选自1和2的整数；和

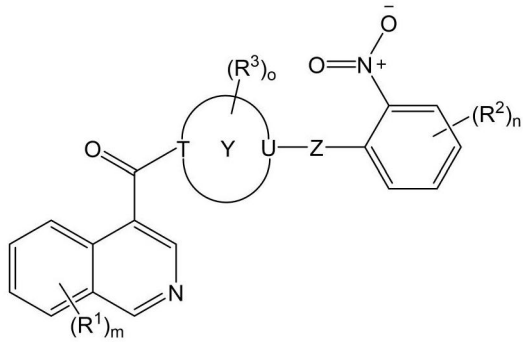
R¹在每次出现时可以连接于异喹啉环的任何环原子，只要化合价允许；和

m为选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

n为选自1、2、3和4的整数；

o为选自0和1的整数。

7. 根据权利要求6的化合物，其中所述化合物具有以下结构式Vb-2：

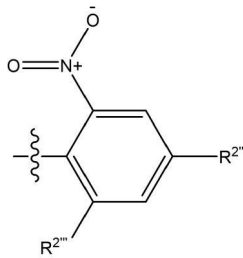


式 Vb-2

其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐。

8. 根据权利要求1或6的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中Y为氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、八氢环戊[c]吡咯基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基或八氢-1H-异吲哚基。

9. 根据权利要求1、3、5至7中任一项的化合物,其立体异构体、所述化合物或所述立体异构体的可药用盐,其中所述化合物的经R²取代的苯基具有以下结构:



其中:

R^{2''} 为卤素或C₁-C₄烷基;和

R^{2'''} 为-C(=O)NR^pR^q;其中:

R^p和R^q各自独立地为氢或C₁-C₄烷基。

10. 根据权利要求9的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中:

R^{2''} 为F、Cl、Br或C₁-C₂烷基;和

R^{2'''} 为-C(=O)NR^pR^q;其中:

R^p和R^q各自独立地为氢或C₁-C₂烷基。

11. 根据权利要求9的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中:

R^{2''} 为Br或-CH₃;和

R^{2'''} 为-C(=O)NHCH₃。

12. 根据权利要求1、3、5至7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中R¹在每次出现时独立地选自卤素、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)(C₁-C₄烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q和-OR^s;其中:

R¹的C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基以及-C(=O)(C₁-C₄烷基)的C₁-C₄烷基各自任选被1至3个选自卤素、氰基和-OR^s的基团取代;

R^p和R^q在每次出现时各自独立地选自氢和C₁-C₂烷基;和

R^s在每次出现时独立地选自氢和C₁-C₂烷基。

13. 根据权利要求12的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^1 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_1-C_2 烷基和 $-OR^s$;其中:

R^1 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代;和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

14. 根据权利要求13的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^1 在每次出现时独立地选自F和-OH。

15. 根据权利要求1、3、5至7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^3 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 和苯基;其中:

R^3 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自下述的基团取代:卤素、氰基、 $-OR^s$ 、以及任选地被1至3个卤素原子取代的苯基;

R^3 的苯基任选地被1至3个选自卤素、氰基和 C_1-C_2 烷基的基团取代;

R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

16. 根据权利要求1、3、5-7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^3 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_1-C_2 烷基、 $-OR^s$ 和苯基;其中:

R^3 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和任选地被1至3个卤素原子取代的苯基取代;和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

17. 根据权利要求16的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^3 在每次出现时独立地选自-OH、苯基和2,4-二氯-1-甲基苯。

18. 根据权利要求1、3、5至7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^2 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^s$ 、和 $-SO_3^-$;其中

R^2 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OR^s$ 的基团取代;

R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

19. 根据权利要求18的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^2 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、氰基、 C_1-C_2 烷基、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^s$ 和 $-SO_3^-$;其中:

R^2 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代;

R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 $-CH_3$;和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

20. 根据权利要求19的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^2 在每次出现时独立地选自Br、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 和 $-SO_3^-$ 。

21. 根据权利要求3、6至7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐,其中 R^2 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 和 $-OR^s$;其中:

R^2 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个

选自卤素、氰基和 $-OR^s$ 的基团取代；

R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基；和

R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

22. 根据权利要求21的化合物、立体异构体、或可药用盐，其中 R^2 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、氰基、 C_1-C_2 烷基、 $-C(=O)NR^pR^q$ 和 $-OR^s$ ；其中：

R^2 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代；

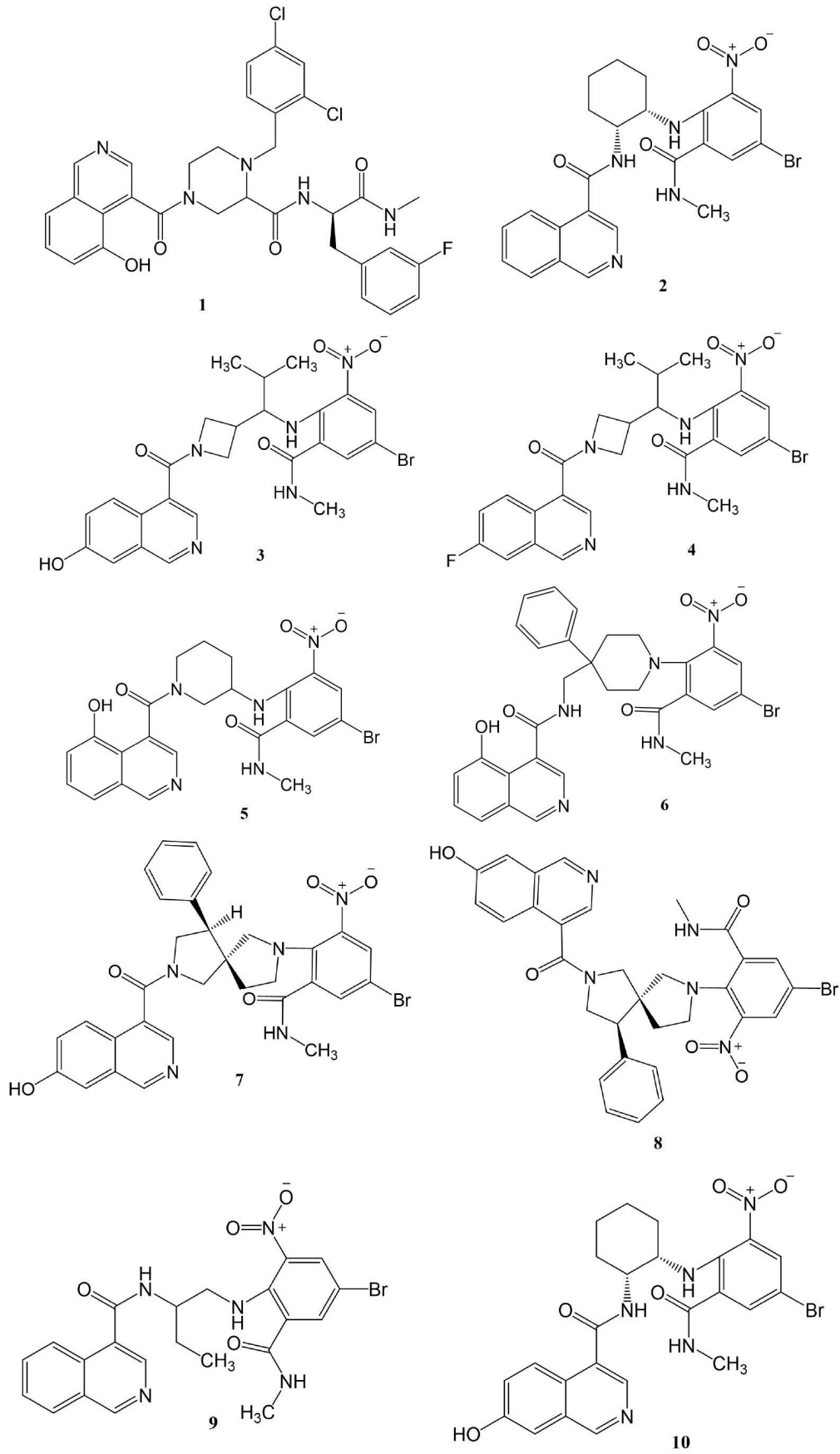
R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 $-CH_3$ ；和

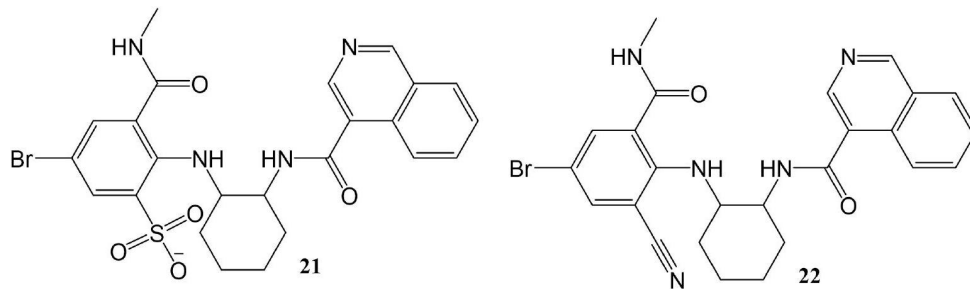
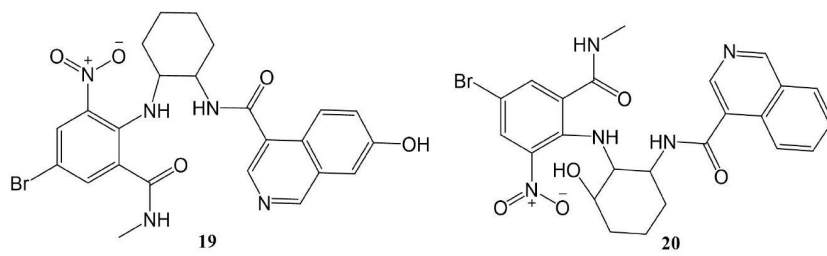
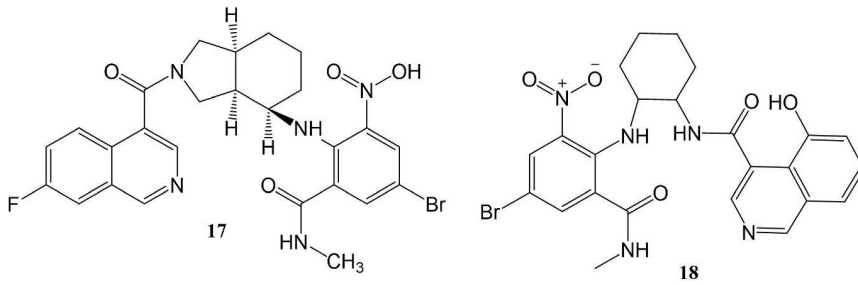
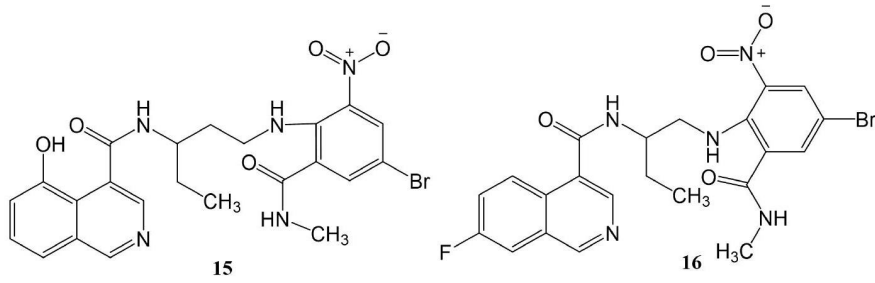
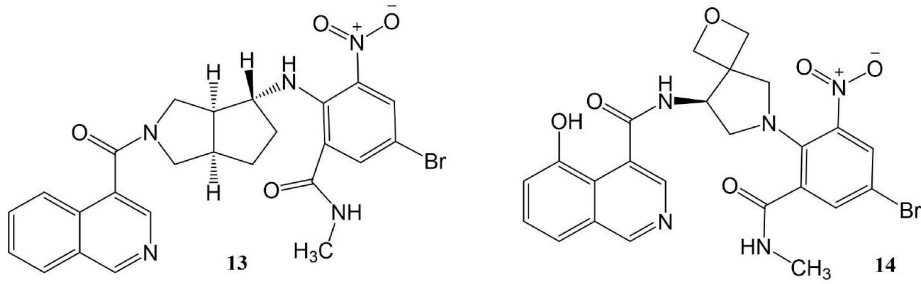
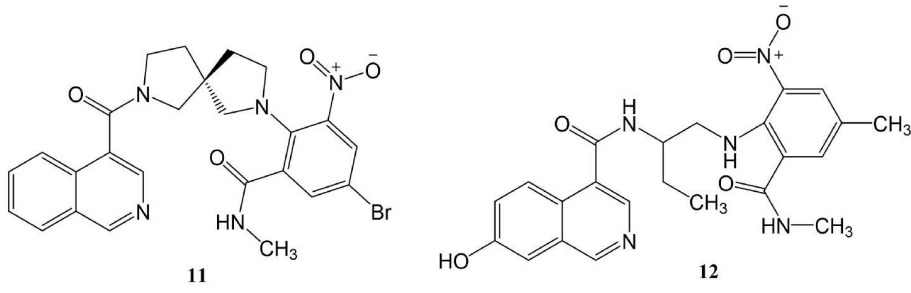
R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

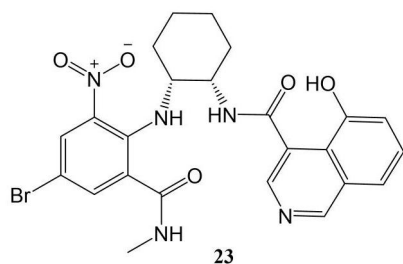
23. 根据权利要求22的化合物、立体异构体、或可药用盐，其中 R^2 在每次出现时独立地选自Br、 $-CH_3$ 和 $-C(=O)NHCH_3$ 。

24. 根据权利要求1、3、5至7中任一项的化合物、立体异构体、或可药用盐，其中m为选自0和1的整数。

25. 化合物，其中所述化合物选自







其立体异构体、所述化合物或立体异构体或前述的可药用盐。

26. 药物组合物,其包含根据权利要求1至25中任一项的化合物和至少一种可药用载体。

27. 根据权利要求1-25中任一项的化合物或根据权利要求26的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗由冠状病毒引起的疾病或疾病症状。

28. 根据权利要求27的用途,其中所述疾病为呼吸道传染病。

29. 根据权利要求28的用途,其中所述呼吸道传染病为严重急性呼吸综合征。

30. 根据权利要求27的用途,其中所述症状选自发热或寒战、咳嗽、呼吸急促或呼吸困难、疲劳、肌肉或身体疼痛、头痛、新的味觉或嗅觉丧失、咽喉痛、鼻充血或流鼻涕、恶心或呕吐、腹泻、持续性胸痛或胸压力、新的意识错乱、不能醒来或不能保持清醒、发青色的唇或脸、及其组合。

31. 根据权利要求27至30中任一项的用途,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。

32. 根据权利要求1至25中任一项的化合物或根据权利要求26的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于降低或抑制冠状病毒的3C样蛋白酶活性。

33. 根据权利要求32的用途,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。

34. 根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或根据权利要求26的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于降低或抑制冠状病毒复制。

35. 根据权利要求34用途,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。

蛋白酶抑制剂、其制备和用途

发明领域

[0001] 本公开内容涉及抑制蛋白酶如3C-样蛋白酶(3CLpro)的化合物、包含所述化合物的组合物、制备所述化合物的方法和使用所述化合物治疗由冠状病毒(例如严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2))引起的疾病或疾病症状的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 2019冠状病毒病(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的。亟需可以治疗由SARS-CoV-2或其它冠状病毒引起的疾病的药物。正义RNA病毒SARS-CoV-2基因组超过70%的序列用于编码16种非结构蛋白(nsps),命名为nsp1至nsp16(1,2)。所述16个nsps被翻译为两个长肽链pp1a和pp1ab,通过蛋白水解由其产生单个nsps。特别地,pp1a被水解成nsp1至nsp11,而pp1ab被水解成nsp1至nsp10和nsp12至nsp16(1)。水解由包括在16个nsps中的两种蛋白酶—nsp3和nsp5催化。Nsp3含有多个结构域,其中木瓜蛋白酶样蛋白酶结构域(PLpro)负责催化水解nsp1和2之间、nsp2和3之间、以及nsp3和4之间的肽键(1,3)。Nsp5即是3CLpro,催化水解连接nsp4至nsp16的肽键(1)。3CLpro在其它冠状病毒中具有十分相似的功能。

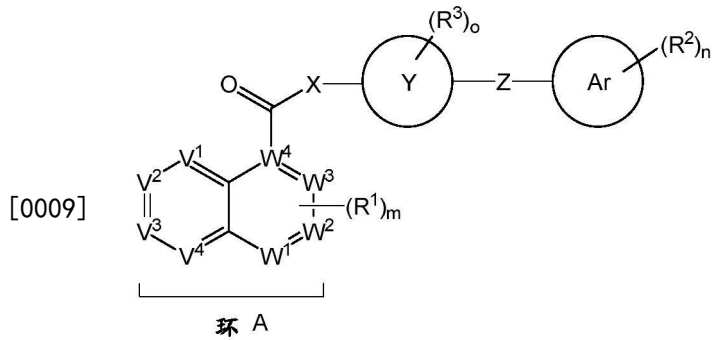
[0004] 在将其自身从pp1a和pp1ab上水解释放之后,3CLpro形成同源二聚体,活性较3CLpro单体显著增加,进而水解其它nsps之间的肽键。在3CLpro的催化中心,存在由His41和Cys145组成的催化二联体。3CLpro的催化结构域的工作机制和蛋白序列在不同冠状病毒之间是保守的。SARS-CoV-2的3CLpro和SARS-CoV的3CLpro之间的序列一致性达到96%。

[0005] 抑制3CLpro的蛋白酶活性将阻断冠状病毒复制所必需的nsp4至nsp16的释放。例如,nsp12和nsp13,也分别称为RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)和解旋酶,是催化冠状病毒RNA基因组复制的酶。因此,3CLpro是开发抗冠状病毒药物的重要靶标。一些研究小组在开发SARS-CoV的3CLpro和SARS-CoV-2的3CLpro的抑制剂上投入很大精力,这些抑制剂中的大多数是在3CLpro底物的寡肽序列基础上优化而来的共价抑制剂(4)。此外也有大量针对3CLpro的非共价抑制剂被报道,然而,它们中的大多数仅在细胞外或基于细胞的测定中显示了微弱活性。

[0006] 本公开内容提供了蛋白酶如SARS-CoV-2的3CLpro的非共价抑制剂,以及这些抑制剂的制备和用途。

[0007] 发明简述

[0008] 本公开内容的一个方面提供了选自式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物,其可用于治疗由冠状病毒引起的疾病和/或其症状。例如,本文公开了以下结构式I的化合物:



式 I

[0010] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐，其中：

[0011] Ar为苯基或6元杂芳基；

[0012] 环A为9-或10-元杂芳基，其中：

[0013] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 各自为不存在、-CH-、或N；其中：

[0014] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 中至多一个可以不存在；和

[0015] 当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 之一不存在时，则 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 没有一个可以不存在；

[0016] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 各自为不存在、-CH-、或N；其中：

[0017] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中至多一个可以不存在；和

[0018] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中至少一个必须为N；

[0019] X为不存在、-NR^a-或-NR^a(CR^bR^c)_a-；

[0020] Y为不存在、C₃-C₁₂碳环基、3-至12-元杂环基、或5-至10-元杂芳基；其中Y的C₃-C₁₂碳环基、Y的3-至12-元杂环基和Y的5-至10-元杂芳基各自被o个R³基团取代；

[0021] Z为不存在、-NR^d-、-(CR^eR^f)_bNR^d-或-C(=O)NR^d(CR^eR^f)_c-；其中：

[0022] R^a和R^d在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₄烷基；

[0023] R^b、R^c、R^e和R^f在每次出现时各自独立地为氢或任选地被1至3个选自卤素、氰基和C₁-C₄烷氧基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0024] R^g和R^h在每次出现时各自独立地为氢或任选地被1至3个选自卤素、氰基、C₁-C₄烷氧基和-C(=O)NRⁱR^j的基团取代的C₁-C₄烷基；其中：

[0025] Rⁱ和R^j在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₄烷基；和

[0026] a、b和c各自独立地为选自1、2、3和4的整数；

[0027] R¹、R²和R³在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-NO₂⁺、-NH(=O)OH、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、-SO₃⁻、C₃-C₁₂碳环基、3至12-元杂环基、苯基、和5至10-元杂芳基；其中：

[0028] R¹、R²和R³中任一个的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基和C₁-C₆烷氧基以及-C(=O)(C₁-C₆烷基)的C₁-C₆烷基各自任选被1至3个选自下述的基团取代：卤素、氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、C₃-C₆环烷基和任选地

被1至3个卤素原子取代的苯基；

[0029] R^1 、 R^2 和 R^3 中任一个的 C_3 - C_{12} 碳环基、3至12-元杂环基、苯基、5-10元杂芳基各自任选被1至3个选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 $-NR^pR^q$ 和 $-OR^s$ 的基团取代；

[0030] R^p 、 R^q 和 R^r 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；其中：

[0031] R^p 、 R^q 和 R^r 中任一个的 C_1 - C_4 烷基任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OH$ 的基团取代；

[0032] R^s 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；其中：

[0033] R^p 、 R^q 和 R^r 中任一个的 C_1 - C_4 烷基任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OH$ 的基团取代；

[0034] w 为选自1和2的整数；和

[0035] R^1 在每次出现时可以连接于稠合到一起形成式I中的环A的两个单环之一上的任何环原子，只要化合价允许；和

[0036] m 为选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

[0037] n 为选自1、2、3、4和5的整数；和

[0038] o 为选自0、1、2和3的整数。

[0039] 在本公开内容的一个方面，式I的化合物选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐。

[0040] 在一些实施方案中，本公开内容提供药物组合物，其包含式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐、以及可药用载体。在一些实施方案中，药物组合物可以包含选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物。这些组合物可进一步包含另外的活性药剂。

[0041] 本公开内容的另一个方面提供治疗冠状病毒引起的疾病和/或疾病症状（例如，呼吸道传染病）的方法，包括向受试者施用治疗有效量的式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或包含任一种前述的药物组合物。在一些实施方案中，所述治疗方法包括向受试者施用选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物，或包含任一种前述的药物组合物。

[0042] 在一些实施方案中，治疗方法包括向需要其的受试者施用在与式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐相同的药物组合物中，或在单独的组合物中的另外的活性药剂。在一些实施方案中，所述治疗方法包括施用选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物，与在相同药物组合物中或在不同组合物中的另外的活性药剂。

[0043] 本文还公开了降低或抑制冠状病毒的蛋白酶的活性的方法，包括向受试者施用治疗有效量的式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或包含任一种前述的药物组合物。在一些实施方案中，所述降低或抑制冠状病毒蛋白酶活性的方法包括向受试者施用选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物，或包含任一种前述的药物组合物。在一些

实施方案中,所述降低或抑制冠状病毒的蛋白酶活性的方法包括用式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或包含任一种前述的药物组合物接触所述冠状病毒或所述蛋白酶。在一些实施方案中,所述降低或抑制冠状病毒的蛋白酶活性的方法包括用选自如下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物、或包含任一种前述的药物组合物接触所述冠状病毒或所述蛋白酶。

[0044] 本文进一步公开了降低或抑制冠状病毒的复制的方法,包括向受试者施用治疗有效量的式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或包含任一种前述的药物组合物。在一些实施方案中,所述降低或抑制冠状病毒复制的方法包括向受试者施用选自以下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物,或包含任一种前述的药物组合物。在一些实施方案中,所述降低或抑制冠状病毒复制的方法,用式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或包含任一种前述的药物组合物接触所述冠状病毒或所述冠状病毒的蛋白酶。在一些实施方案中,所述降低或抑制冠状病毒复制的方法,用选自如下所示的化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物、或包含任一种前述的药物组合物接触所述冠状病毒或所述冠状病毒的蛋白酶。

[0045] 附图简述

[0046] 图1A和1B显示了三种抑制剂(图1A)和化合物2的两种类似物(图1B)的化学结构。

[0047] 图2A和2B显示化合物I-1的NMR(图2A)和质谱(图2B)表征数据。

[0048] 图3A和3B显示化合物I-2(1)的NMR(图3A)和质谱(图3B)表征数据。

[0049] 图4显示化合物2的NMR表征数据。

[0050] 图5A和5B显示化合物10的NMR(图5A)和质谱(图5B)表征数据。

[0051] 图6A和6B显示化合物23的NMR(图6A)和质谱(图6B)表征数据。

[0052] 图7A和7B显示图1中的化合物对SARS-CoV-2 3CLpro的抑制活性。使用体外酶分析,测定化合物1、2和8的半数最大抑制浓度(IC_{50}) (图7A)和化合物2的两种类似物,即化合物10和23的半数最大抑制浓度(图7B)。

[0053] 图8A和8B显示SARS-CoV-2 3CLpro与化合物2的复合物的晶体结构。图8A显示化合物2(棒状)结合到3CLpro的催化袋中。通过PyMol计算3CLpro的表面静电势。图8B显示化合物2和3CLpro之间的相互作用。虚线表示氢键。

[0054] 图9A和9B显示SARS-CoV-2 3CLpro与化合物8的复合物的晶体结构。图9A显示化合物8(棒状)结合到3CLpro的催化袋中。通过PyMol计算3CLpro的表面静电势。图9B显示化合物8和3CLpro之间的相互作用。虚线表示氢键。

[0055] 图10A和10B显示SARS-CoV-2 3CLpro与化合物1的复合物的晶体结构。图10A显示化合物1(棒状)结合到3CLpro的催化袋中。通过PyMol计算3CLpro的表面静电势。图10B显示化合物1和3CLpro之间的相互作用。虚线表示氢键。

[0056] 图11A和11B显示三种抑制剂在A549细胞中的抗SARS-CoV-2活性(图11A)和细胞毒性作用(图11B)。

[0057] 图12A和12B显示三种抑制剂在VeroE6细胞(图12A)和Calu3细胞(图12B)中的抗SARS-CoV-2活性。

[0058] 图13显示了SARS-CoV-2 (SEQ ID NO:1)、SARS-CoV (SEQ ID NO:2)和MERS-CoV (SEQ ID NO:3)的3CL蛋白酶的氨基酸序列的比对。SARS-CoV-2 3CLpro中与化合物2的距离在**5Å**内的氨基酸残基用三角形标出。

[0059] 发明的详细说明

[0060] I. 定义

[0061] 当针对名词时,如本文使用的术语“一个(a)”或“一种(an)”涵盖表述“至少一个”,因此涵盖名词的单数和复数单元。例如,“另外的药剂”指单一或两种或多种另外的药剂。

[0062] 如本文使用的术语“冠状病毒”指一组相关的RNA病毒,其引起哺乳动物和禽类的疾病,比如通常是人类和禽类的呼吸道传染病,其范围可以是牛和猪中的轻度到致死性腹泻,以及小鼠的肝炎和脑脊髓炎。冠状病毒是具有正义单链RNA基因组和螺旋对称的核壳的包膜病毒。它们具有从它们的表面突出的特征性棒状刺突(spikes),在电子显微照片中,其引起人想起太阳冠的形状,冠状病毒的名称即来自于此。致死性冠状病毒种类涵盖可以引起SARS(严重急性呼吸综合征)、MERS(中东呼吸综合征)和COVID-19(由严重急性呼吸综合征冠状病毒2引起的接触传染病)等疾病的冠状病毒。

[0063] 如本文使用的术语“抑制剂”指有机化学小分子化合物($\leq 10\text{kDa}$),其具有降低或抑制如上定义的冠状病毒的任何一种或多种蛋白酶的表达式,和/或降低或抑制其活性的能力(例如,通过阻断蛋白酶的活性位点),所述蛋白酶包括但不限于3C-样蛋白酶(3CL^{pro}或3CLpro)或正式称为C30内肽酶(其是冠状病毒的主要蛋白酶)。3C样蛋白酶在具有谷氨酰胺-丝氨酸/谷氨酰胺-丙氨酸/谷氨酰胺-甘氨酸肽键的多个保守位点切割冠状病毒多聚蛋白,并且在冠状病毒复制酶多聚蛋白POC6U8的加工中是重要的。冠状病毒蛋白酶的其它实例包括木瓜样蛋白酶PLpro,其是加工病毒多聚蛋白以产生功能性复制酶复合物并使病毒能够传播所需要的。

[0064] 术语“化合物”,当指本公开内容的化合物时,指具有相同化学结构的分子的集合,除非另有指明为立体异构体的集合(例如,外消旋物的集合、顺式/反式立体异构体的集合、或(E)和(Z)立体异构体的集合),除了在分子的组成原子中可能存在同位素变化。因此,本领域技术人员应当清楚,由含有指定氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有少量在所述结构中的指定氘位置中的一个或多个处具有氢原子的同位素体。本公开内容的化合物中的这类同位素体的相对量将取决于许多因素,包括例如用于制备化合物的试剂的同位素纯度和用于制备化合物的各种合成步骤中的同位素掺入的效率。然而,如上文所述,这样的同位素体的相对量总计将小于化合物的49.9%。在其它实施方案中,这样的同位素体的相对量总计将小于化合物的47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0065] 如本文使用的“任选取代的”可以与短语“取代或未取代的”互换。通常,术语“取代的”指用指定取代基的基团替代给定结构中的氢基团。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可

以被选自指定基团的多于一个取代基取代时,该取代基可以在每个位置相同或不同。本公开内容预期的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。

[0066] 术语“同位素体”指其中化学结构仅在其同位素组成上不同的种类。另外,除非另有说明,否则本文所述的结构还意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,具有本发明结构的化合物,除了氢被氘或氚替代,或碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 替代,都在本公开内容的范围之内。

[0067] 除非另有说明,否则本文所述的结构还意味着包括该结构的所有异构体形式,例如外消旋混合物、顺/反异构体、几何(或构象)异构体,比如(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的几何和构象混合物都在本公开内容的范围之内。除非另有说明,否则本公开内容的化合物的所有互变异构形式都在本公开内容的范围之内。

[0068] 如本文使用的术语“互变异构体”指以平衡状态一起存在的化合物的两种或多种异构体中的一种,并且容易通过原子例如氢原子或分子内基团的迁移而互换。

[0069] 如本文使用的“立体异构体”指对映异构体和非对映异构体。

[0070] 如本文使用的“氘代衍生物”指具有与参考化合物相同的化学结构,但是具有一个或多个氢原子被氘原子(“D”或“ ^2H ”)替代的化合物。应当认识到,根据合成中所用化学材料的来源,在合成的化合物中存在天然同位素丰度的一些变化。尽管存在这种变化,但与本文所述的氘代衍生物的稳定同位素取代度相比,天然富集的稳定氢同位素的浓度小且不重要。因此,除非另有说明,否则当指本公开内容的化合物的“氘代衍生物”时,至少一个氢被处于远高于其天然同位素丰度的水平的氘替代,该天然同位素的丰度通常为约0.015%。在一些实施方案中,本文公开的氘代衍生物对于每个氘原子而言具有的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘,52.5%氘掺入)、至少4500(在每个指定氘,67.5%氘掺入)、至少5000(在每个指定氘,75%氘掺入)、至少5500(在每个指定氘,82.5%氘掺入)、至少6000(在每个指定氘,90%氘掺入)、至少6333.3(在每个指定氘,95%氘掺入)、至少6466.7(在每个指定氘,97%氘掺入)或至少6600(在每个指定氘,99%氘掺入)。

[0071] 如本文使用的术语“同位素富集因子”指特定同位素的同位素丰度与天然丰度之比。

[0072] 如本文使用的术语“烷基”指完全饱和的线型的(linear)或支链的、取代或未取代的烃链。除非另有说明,否则烷基基团含有1至20个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基基团含有1至10个脂族碳原子。在一些实施方案中,烷基基团含有1至8个脂族碳原子。在一些实施方案中,烷基基团含有1至6个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基基团含有1至4个烷基碳原子。在其它实施方案中,烷基基团含有1至3个烷基碳原子。并且,在仍然其它实施方案中,烷基基团含有1至2个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基基团是取代的。在一些实施方案中,烷基基团是未取代的。在一些实施方案中,烷基基团是线型的或直链或无支链的。在一些实施方案中,烷基是支链的。

[0073] 术语“环烷基”指完全饱和的单环 C_{3-8} 烃或螺环、稠合或桥接的二环或三环 C_{8-14} 烃,其中所述二环环系中的任何单个环具有3-7个成员。在一些实施方案中,环烷基基团是取代的。在一些实施方案中,环烷基基团是未取代的。在一些实施方案中,环烷基是 C_3 - C_{12} 环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基是 C_3 - C_8 环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基是 C_3 - C_6

环烷基。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0074] 术语“碳环基”涵盖术语“环烷基”，并且指单环 C_{3-8} 烃或螺环、稠合或桥接的二环或三环 C_{8-14} 烃，其完全饱和或部分饱和，因为其含有一个或多个不饱和单元，但不是芳香族的，其中所述二环环系中的任何单个环都具有3-7个成员。双环碳环基包括与例如苯基稠合的单环碳环的组合。在一些实施方案中，碳环基基团是取代的。在一些实施方案中，碳环基基团是未取代的。在一些实施方案中，碳环基是 C_3-C_{12} 碳环基。在一些实施方案中，碳环基是 C_3-C_{10} 碳环基。在一些实施方案中，碳环基是 C_3-C_8 碳环基。

[0075] 如本文使用的术语“烯基”指含有一个或多个双键的线型的或支链的、取代或未取代的烃链。在一些实施方案中，烯基基团是取代的。在一些实施方案中，烯基基团是未取代的。在一些实施方案中，烯基基团是线型的、直链或无支链的。在一些实施方案中，烯基是支链的。

[0076] 如本文所用的术语“杂环基”指非芳香族(即，完全饱和或部分饱和，因为它含有一个或多个不饱和单元，但不是芳香族的)、单环或螺环、稠合或桥接的双环或三环环体系，其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。双环杂环基包括例如以下单环的组合：与单环杂环基稠合的单环杂芳基；与另一个单环杂环基稠合的单环杂环基；与苯基稠合的单环杂环基；与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂环基；和与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂芳基。在一些实施方案中，“杂环基”基团含有3至14个环成员，其中一个或多个环成员是独立地选自例如氧、硫、氮和磷的杂原子。在一些实施方案中，双环或三环环体系中的每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中，杂环具有至少一个不饱和碳-碳键。在一些实施方案中，杂环具有至少一个不饱和碳-氮键。在一些实施方案中，杂环具有一个独立地选自氧、硫、氮和磷的杂原子。在一些实施方案中，杂环具有一个为氮原子的杂原子。在一些实施方案中，杂环具有一个为氧原子的杂原子。在一些实施方案中，杂环具有两个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中，杂环具有三个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中，杂环是取代的。在一些实施方案中，杂环是未取代的。在一些实施方案中，杂环基是3-至12-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是3-至10-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是4-至9-元杂环基，例如，含有至少一个N原子和任选至少一个O原子的4-至9-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是5-至10-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是5-至8-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是5-或6-元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是6元杂环基。单环杂环基的非限制性实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、四氢噻吩基1,1-二氧化物等。

[0077] 术语“杂原子”指氧、硫和氮中的一个或多个，包括氮或硫的任何氧化形式；杂环的任何碱性氮的季铵化形式或可取代氮，例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0078] 如本文使用的术语“不饱和”指具有一个或多个不饱和单元或不饱和度的部分。不饱和度是其中不是化合物中所有有效价键都被取代基满足的状态，因此该化合物含有一个或多个双键或三键。

[0079] 如本文使用的术语“烷氧基”指如上定义的烷基基团，其中烷基基团的一个碳被氧(“烷氧基”)原子代替，条件是氧原子连接在两个碳原子之间。

[0080] 术语“卤素”包括F、Cl、Br和I，即分别为氟、氯、溴和碘。

[0081] 如本文使用的“氰基”或“腈”基团指-C≡N。

[0082] 如本文使用的“芳香族环”指含有共轭的平面环系统的碳环或杂环环,具有由 $[4n+2]p$ 轨道电子组成的离域 π 电子轨道,其中 n 为0至6的整数。“非芳香族”环指不满足上述对芳香族环的要求的碳环或杂环,并且可以是完全或部分饱和的。芳香族环的非限制性实例包括进一步如下定义的芳环和杂芳环。

[0083] 单独使用或作为较大部分的一部分如在“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳氧基烷基”中使用的术语“芳基”指具有总共五至十四个环成员的单环或螺环、稠合或桥接的二环或三环环系统,其中所述系统中的每个环是仅含有碳原子的芳香族环并且其中二环或三环环系统中的每个环含有3至7个环成员。芳基基团的非限制性实例包括苯基(C_6)和萘基(C_{10})环。在一些实施方案中,芳基基团是取代的。在一些实施方案中,芳基基团是未取代的。

[0084] 术语“杂芳基”指具有总共五至十四个环成员的单环或螺环、稠合或桥接的二环或三环环系统,其中所述系统中的至少一个环是芳香族的,所述系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中二环或三环环系统中的每个环含有3至7个环成员。双环杂芳基包括例如以下单环环的组合:与另一个单环杂芳基稠合的单环杂芳基;和与苯基稠合的单环杂芳基。双环杂芳基的非限制性实例是异喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、酞嗪基、嘌呤基和1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶基。在一些实施方案中,杂芳基基团是取代的。在一些实施方案中,杂芳基基团具有一个或多个选自例如氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基基团具有一个杂原子。在一些实施方案中,杂芳基基团具有两个杂原子。在一些实施方案中,杂芳基是具有五个环成员的单环环系统。在一些实施方案中,杂芳基是具有六个环成员的单环环系统。在一些实施方案中,杂芳基是未取代的。在一些实施方案中,杂芳基是3元至12元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是3元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是3元至8元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元至8元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。单环杂芳基的非限制性实例是吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻唑基、异噻唑基等。

[0085] 可用于本公开内容中的合适溶剂的非限制性实例包括水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或“亚甲基氯”(CH₂Cl₂)、甲苯、乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、庚烷、乙酸异丙酯(IPAc)、乙酸叔丁酯(*t*-BuOAc)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-Me THF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、乙醚(Et₂O)、甲基叔丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0086] 可用于本公开内容的合适的碱的非限制性实例包括1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、叔丁醇钾(KOtBu)、碳酸钾(K₂CO₃)、N-甲基吗啉(NMM)、三乙胺(Et₃N;TEA)、二异丙基-乙胺(*i*-Pr₂EtN;DIPEA)、吡啶、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)和甲醇钠(NaOMe;NaOCH₃)。

[0087] 本文公开了所公开的化合物的可药用盐。化合物的盐是在酸与化合物的碱性基团如氨基官能团之间形成的,或者在碱与化合物的酸性基团如羧基官能团之间形成的。

[0088] 如本文使用的术语“可药用的”指在合理的医学判断范围之内,适合用于与人和其它哺乳动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的效益/风险比相称的组分。“可药用盐”指任何无毒的盐,其在施用于接受者后能够直接或间接地提供本

公开内容的化合物。合适的可药用盐是例如在S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,第1至19页中公开的那些。

[0089] 通常用于形成可药用盐的酸包括无机酸,比如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,比如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、酸式酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besylic acid)、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关无机酸和有机酸。因此,这样的可药用盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其它盐。在一些实施方案中,可药用酸加成盐包括与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的盐,以及与有机酸如马来酸形成的盐。

[0090] 衍生自合适碱的可药用盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开内容还预期了本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐和镁盐。可药用盐的进一步非限制性实例包括使用抗衡离子比如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的铵、季铵和胺阳离子。可药用盐的其它合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0091] 术语“受试者”指包括人的动物。

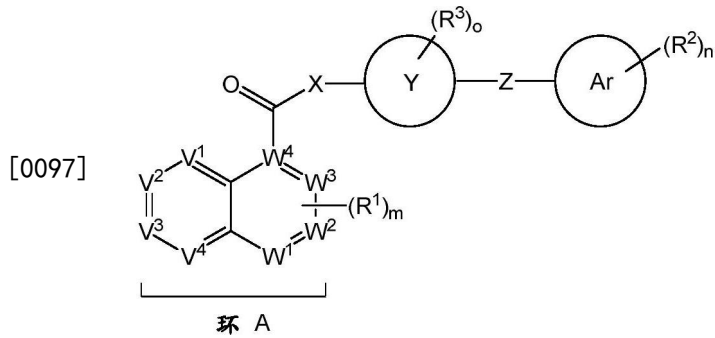
[0092] 术语“治疗有效量”指化合物产生其施用的预期效果(例如,由冠状病毒引起的疾病和/或疾病症状的改善,减轻由冠状病毒引起的疾病和/或疾病症状的严重性,和/或减慢由冠状病毒引起的疾病和/或症状的进展)的量。治疗有效量的精确量将取决于治疗目的,并且本领域技术人员可以使用已知技术确定(参见例如Lloyd(1999),The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0093] 如本文使用的术语“治疗”及其同源词指减缓或停止疾病进展。如本文使用的“治疗”及其同源词包括但不限于以下:完全或部分缓解,治愈由冠状病毒引起的疾病,降低由冠状病毒引起的疾病和/或疾病的症状的风险。这些症状中的任何一种的改善或严重性的减轻可以根据本领域已知的方法和技术进行评价。

[0094] 术语“约”和“大约”当与比如百分比的数字结合使用时,包括如指定的数字,以及本领域普通技术人员认识到的数字范围(例如,百分比范围)。

[0095] II. 化合物和组合物

[0096] 在第一个实施方案,本公开内容的化合物是以下结构式I的化合物:



[0098] 式I

[0099] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐，其中：

[0100] Ar为苯基或6-元杂芳基；

[0101] 环A为9-或10-元杂芳基，其中：

[0102] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 各自为不存在、-CH-、或N；其中：

[0103] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 中至多一个可以不存在；和

[0104] 当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中一个不存在时，则 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 没有一个可以不存在；

[0105] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 各自为不存在、-CH-、或N；其中：

[0106] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中至多一个可以不存在；和

[0107] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中至少一个必须为N；

[0108] X为不存在、-NR^a-或-NR^a(CR^bR^c)_a-；

[0109] Y为不存在、C₃-C₁₂碳环基、3-至12-元杂环基、或5-至10-元杂芳基；其中Y的C₃-C₁₂碳环基、Y的3-至12-元杂环基和Y的5-至10-元杂芳基各自被o个R³基团取代；

[0110] Z为不存在、-NR^d-、-(CR^eR^f)_bNR^d-或-C(=O)NR^d(CR^gR^h)_c-；其中：

[0111] R^a和R^d在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₄烷基；

[0112] R^b、R^c、R^e和R^f在每次出现时各自独立地为氢或任选地被1至3个选自卤素、氰基和C₁-C₄烷氧基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0113] R^g和R^h在每次出现时各自独立地为氢或任选地被1至3个选自卤素、氰基、C₁-C₄烷氧基和-C(=O)NRⁱR^j的基团取代的C₁-C₄烷基；其中：

[0114] Rⁱ和R^j在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₄烷基；和

[0115] a、b和c各自独立地为选自1、2、3和4的整数；

[0116] R¹、R²和R³在每次出现时各自独立地选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-NO₂、-NO₂⁺、-NH(=O)OH、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、-SO₃⁻、C₃-C₁₂碳环基、3至12-元杂环基、苯基、和5至10-元杂芳基；其中：

[0117] R¹、R²和R³中任一个的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基和C₁-C₆烷氧基以及-C(=O)(C₁-C₆烷基)的C₁-C₆烷基各自任选被1至3个选自下述的基团取代：卤素、氰基、-C(=O)R^s、-C(=O)OR^s、-C(=O)NR^pR^q、-NR^pR^q、-NR^pC(=O)R^s、-NR^pC(=O)OR^s、-NR^pC(=O)NR^qR^r、-NR^pS(=O)_wR^s、-OR^s、-OC(=O)R^s、-OC(=O)OR^s、-OC(=O)NR^pR^q、-S(=O)_wR^s、-S(=O)_wNR^pR^q、C₃-C₆环烷基和任选地被1至3个卤素原子取代的苯基；

[0118] R^1 、 R^2 和 R^3 中任一个的 C_3 - C_{12} 碳环基、3至12-元杂环基、苯基、5-10元杂芳基各自任选被1至3个选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 $-NR^pR^q$ 和 $-OR^s$ 的基团取代；

[0119] R^p 、 R^q 和 R^r 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；其中：

[0120] R^p 、 R^q 和 R^r 中任一个的 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和 $-OH$ 的基团取代；

[0121] R^s 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；其中：

[0122] R^p 、 R^q 和 R^r 中任一个的 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和 $-OH$ 的基团取代；

[0123] w 为选自1和2的整数；和

[0124] R^1 在每次出现时可以连接于稠合到一起形成式I中的环A的两个单环芳香族环之一上的任何环原子，只要化合价允许；和

[0125] m 为选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

[0126] n 为选自1、2、3、4和5的整数；和

[0127] o 为选自0、1、2和3的整数。

[0128] 在式I的一个实施方案中，Ar为苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自任选地被 m 个 R^1 基团取代；并且此处没有具体定义的所有其它变量如第一个实施方案中定义的。在式I的一个实施方案中，Ar是任选地被 m 个 R^1 基团取代的苯基；并且此处没有具体定义的所有其它变量如第一个实施方案中定义的。

[0129] 在式I的一个实施方案中，环A为异喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、酞嗪基、嘌呤基或1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基，其各自任选地被 m 个 R^1 基团取代；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如第一各实施方案中定义的。

[0130] 在式I的一个实施方案中，环A是任选地被 m 个 R^1 基团取代的异喹啉基，其中：

[0131] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 都是 $-CH-$ ；

[0132] W^2 为N；和

[0133] W^1 、 W^3 和 W^4 为 $-CH-$ ；

[0134] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如上文定义的。

[0135] 在式I的一个实施方案中，环A是任选地被 m 个 R^1 基团取代的喹啉基，其中：

[0136] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 均为 $-CH-$ ；

[0137] W^1 为N；和

[0138] W^2 、 W^3 和 W^4 为 $-CH-$ ；

[0139] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。

[0140] 在式I的一个实施方案中，环A是任选地被 m 个 R^1 基团取代的喹唑啉基，其中

[0141] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 均为 $-CH-$ ；

[0142] W^2 为 $-CH-$ ；和

[0143] W^1 、 W^3 和 W^4 为N；

[0144] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。

[0145] 在式I的一个实施方案中，环A是任选地被 m 个 R^1 基团取代的酞嗪基，其中：

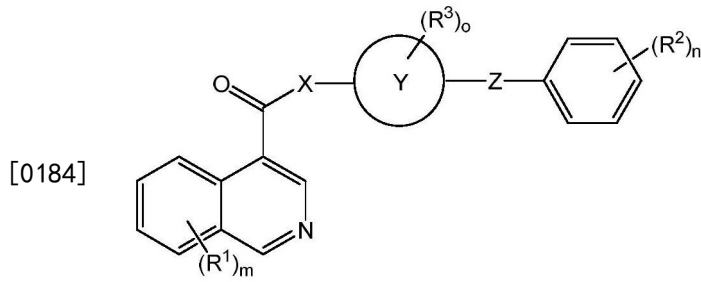
[0146] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 均为 $-CH-$ ；

[0147] W^1 为 $-CH-$ ；和

[0148] W^2 、 W^3 和 W^4 为N；

[0149] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。

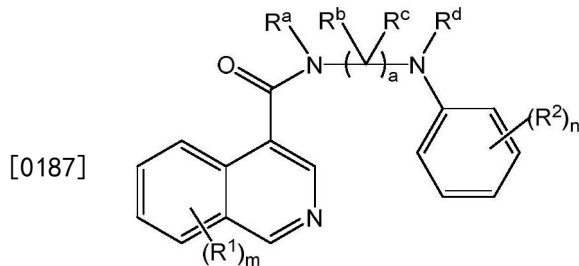
- [0150] 在式I的一个实施方案中,环A是任选地被m个R¹基团取代的嘌呤基,其中:
- [0151] V¹和V³均为N且V²和V⁴为-CH-;或可替代地,V¹和V³均为-CH-且V²和V⁴为N;
- [0152] W¹为不存在;
- [0153] W²为-CH-;和
- [0154] W¹和W³为N;
- [0155] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。
- [0156] 在式I的一个实施方案中,环A是任选地被m个R¹基团取代的嘌呤基,其中:
- [0157] V¹为不存在;
- [0158] V³为-CH-;
- [0159] V²和V⁴为N;
- [0160] W¹和W³为-CH-且W²和W⁴为N;或可替代地,W¹和W³为N且W²和W⁴为-CH-;
- [0161] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。
- [0162] 在式I的一个实施方案中,环A是任选被m个R¹基团取代的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基,其中:
- [0163] V⁴为不存在;
- [0164] V¹为N;
- [0165] V²和V³为-CH-;
- [0166] W³为N;
- [0167] W¹、W²和W⁴为-CH-;
- [0168] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。
- [0169] 在式I的一个实施方案中,环A是任选被m个R¹基团取代的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基,其中:
- [0170] V⁴为不存在;
- [0171] V³为N;
- [0172] V¹和V²为-CH-;
- [0173] W²为N;
- [0174] W¹、W³和W⁴为-CH-;
- [0175] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。
- [0176] 在式I的一个实施方案中,环A是任选被m个R¹基团取代的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基,其中:
- [0177] V³为N;
- [0178] V¹、V²和V⁴为-CH-;
- [0179] W¹为不存在;
- [0180] W²为N;
- [0181] W³和W⁴为-CH-;
- [0182] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一个实施方案中定义的。
- [0183] 在第二个实施方案中,本公开内容的化合物具有以下结构式II之一:



式 II

[0185] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；并且其中此处没有具体定义的所有其它变量为如在前述实施方案中定义的。

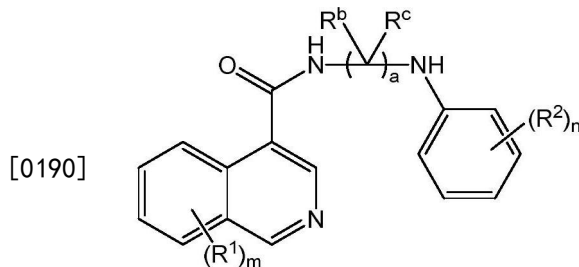
[0186] 在第三个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IIIa之一：



式 IIIa

[0188] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0189] 在第四个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IVa之一：



式 IVa

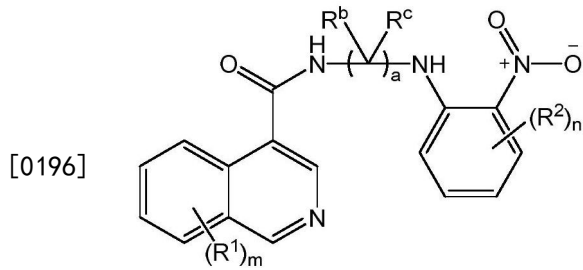
[0191] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；其中：

[0192] R^b 和 R^c 在每次出现时各自独立地为氢或任选地被1至3个选自卤素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的 C_1 - C_2 烷基；和

[0193] a为选自1和2的整数；

[0194] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0195] 在第五个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式Va：



式 Va

[0197] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；其中n为选自1、2、3和4的整数；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0198] 在第六个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中，Y为C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环基；并且此处没有具体定义的所有其它变量为在任一项前述实施方案中定义的。

[0199] 在第七个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中：

[0200] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e和R^f在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₂烷基；

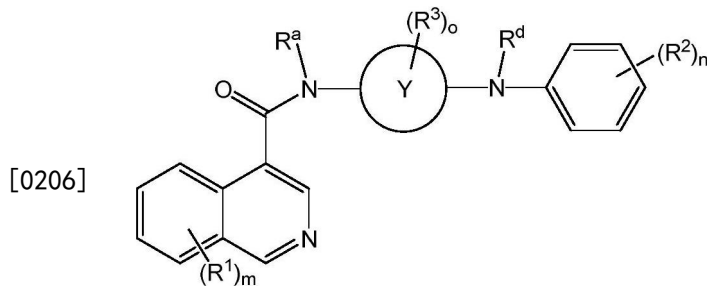
[0201] R^g和R^h在每次出现时各自独立地为氢或任选地被-C(=O)NRⁱR^j取代的C₁-C₂烷基；其中：

[0202] Rⁱ和R^j在每次出现时各自独立地为氢或C₁-C₂烷基；和

[0203] a、b和c各自独立地为选自1和2的整数；

[0204] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0205] 在第八个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IIIb-1：



式 IIIb-1

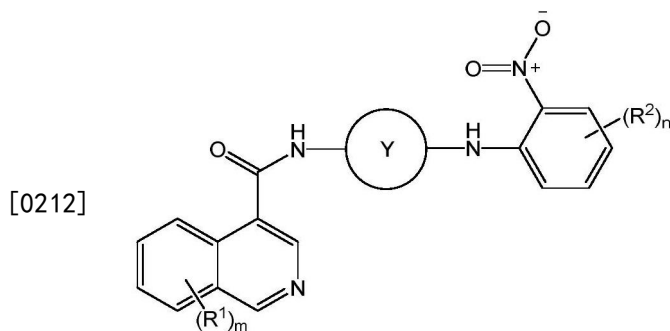
[0207] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；其中：

[0208] Y为C₃-C₁₀环烷基；和

[0209] o为选自0和1的整数；

[0210] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0211] 在第九个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IVb-1：



式 IVb-1

[0213] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；其中：

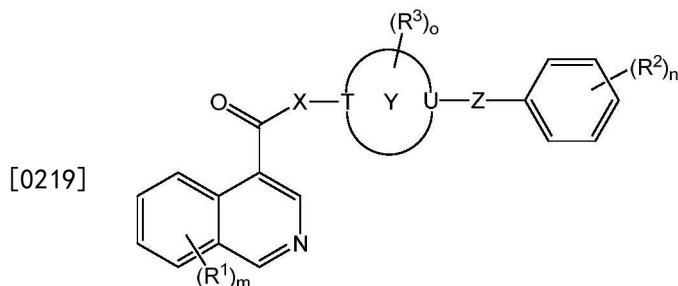
[0214] Y为C₃-C₆环烷基；和

[0215] n为选自1、2、3和4的整数；

[0216] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第一、第六、第七和第八个实施方案的任一项中定义的。

[0217] 在第十个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中，Y为环己基；并且此处没有具体定义的所有其它变量为在任一项前述实施方案中定义的。

[0218] 在第十一个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IIIb-2：



式 IIIb-2

[0220] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；其中：

[0221] Y为3-至10-元杂环基，其含有至少一个N原子和任选地至少一个选自O和S的其它杂原子；

[0222] T和U中至少一个为N；和

[0223] o为选自0、1和2的整数；

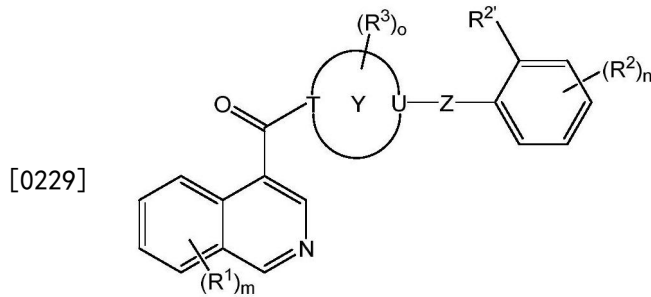
[0224] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0225] 在第十二个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中：

[0226] X为不存在、-NH-或-NHCH₂-；和

[0227] Z为不存在、-NH-、-[CH(CH₂CH₃)₂]NH-或-C(=O)NHCH[(CONHCH₃)CH₂]-；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0228] 在第十三个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IVb-2：



式 IVb-2

[0230] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；

其中：

[0231] Y为4-至9-元杂环基，其含有至少一个N原子和任选地至少一个O原子；

[0232] T和U中至少一个为N；

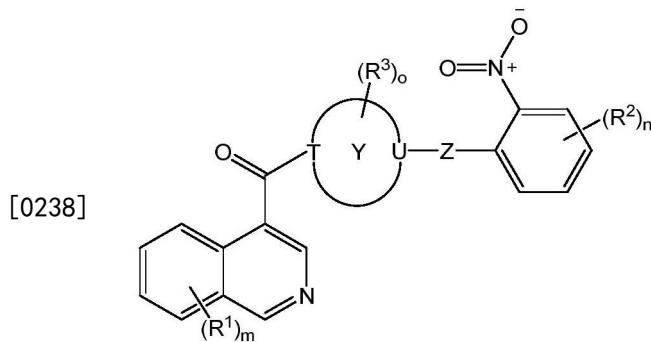
[0233] R^2 为卤素、氰基、 $-\text{NO}_2^+$ 、 $-\text{NH}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{SO}_3^-$ ；

[0234] n为选自1、2、3和4的整数；和

[0235] o为选自0和1的整数；

[0236] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0237] 在第十四个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式Vb-2：

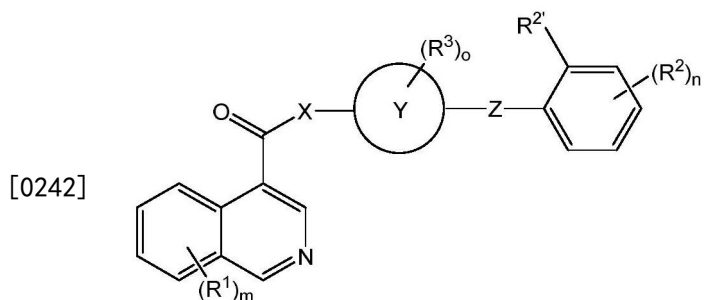


式 Vb-2

[0239] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0240] 在第十五个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中，Y为氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基、八氢环戊[c]吡咯基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基或八氢-1H-异吲哚基；并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0241] 在第十六个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IIIc：



式 IIIc

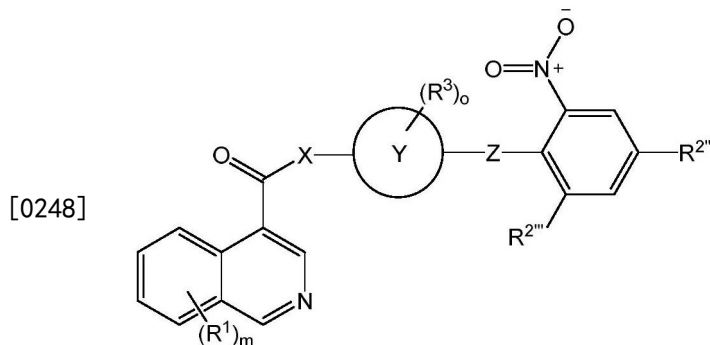
[0243] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氙代衍生物、或前述的可药用盐；
其中：：

[0244] $R^{2'}$ 为卤素、氰基、 $-\text{NO}_2^+$ 、 $-\text{NH}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{SO}_3^-$ ；和

[0245] n 为选自1、2、3和4的整数；

[0246] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0247] 在第十七个实施方案中，本公开内容的化合物具有以下结构式IVc：



式 IVc

[0249] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氙代衍生物、或前述的可药用盐；
其中：

[0250] $R^{2''}$ 为卤素或 C_1 - C_4 烷基；和

[0251] $R^{2'''}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^p\text{R}^q$ ；其中

[0252] R^p 和 R^q 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0253] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0254] 在第十八个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氙代衍生物或可药用盐中，其中：

[0255] $R^{2''}$ 为F、Cl、Br或 C_1 - C_2 烷基；和

[0256] $R^{2'''}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^p\text{R}^q$ ；其中：

[0257] R^p 和 R^q 各自独立地为氢或 C_1 - C_2 烷基；

[0258] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0259] 在第十九个实施方案中，在本公开内容的化合物、互变异构体、氙代衍生物或可药用盐中，其中：

[0260] $R^{2''}$ 为Br或 $-\text{CH}_3$ ；和

[0261] $R^{2'''}$ 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ ；

[0262] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在第十七个和第十八个实施方案的任一项中定义的。

[0263] 在第二十个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^1 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 和 $-OR^s$,其中:

[0264] R^1 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OR^s$ 的基团取代;

[0265] R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

[0266] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0267] 在第二十个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^1 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_1-C_2 烷基和 $-OR^s$,其中:

[0268] R^1 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代;和

[0269] R^s 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0270] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0271] 在第二十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^1 在每次出现时独立地选自F和 $-OH$;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0272] 在第二十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^3 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 和苯基;其中:

[0273] R^3 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自下述的基团取代:卤素、氰基和 $-OR^s$,以及任选地被1至3个卤素原子取代的苯基;

[0274] R^3 的苯基任选地被1至3个选自卤素、氰基和 C_1-C_2 烷基的基团取代;

[0275] R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

[0276] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基。

[0277] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0278] 在第二十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^3 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_1-C_2 烷基、 $-OR^s$ 和苯基;其中:

[0279] R^3 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个选自卤素、氰基和任选地被1至3个卤素原子取代的苯基取代;和

[0280] R^s 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0281] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0282] 在第二十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^3 在每次出现时独立地选自 $-OH$ 、苯基和2,4-二氯-1-甲苯;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0283] 在第二十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO_2^+$ 、 $-NH(=O)OH$ 、 $-OR^s$ 和 $-SO_3^-$;其中:

[0284] R^2 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OR^s$ 的基团取代;

[0285] R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

[0286] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0287] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0288] 在第二十七个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、氰基、 C_1-C_2 烷基、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO_2^+$ 、 $-NH(=O)OH$ 、 $-OR^s$ 和 $-SO_3^-$;其中:

[0289] R^2 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代;

[0290] R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 $-CH_3$;和

[0291] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0292] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0293] 在第二十八个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自Br、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NO_2^+$ 、 $-NH(=O)OH$ 和 $-SO_3^-$;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0294] 在第二十九个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 和 $-OR^s$,其中:

[0295] R^2 的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基以及 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)的 C_1-C_4 烷基各自任选被1至3个选自卤素、氰基和 $-OR^s$ 的基团取代;

[0296] R^p 和 R^q 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;和

[0297] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0298] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0299] 在第三十个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、氰基、 C_1-C_2 烷基、 $-C(=O)NR^pR^q$ 和 $-OR^s$;其中:

[0300] R^2 的 C_1-C_2 烷基任选地被1至3个卤素基团取代;

[0301] R^p 和 R^q ,在每次出现时各自独立地选自氢和 $-CH_3$;和

[0302] R^s 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基;

[0303] 并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0304] 在第三十一个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中, R^2 在每次出现时独立地选自Br、 $-CH_3$ 和 $-C(=O)NHCH_3$;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

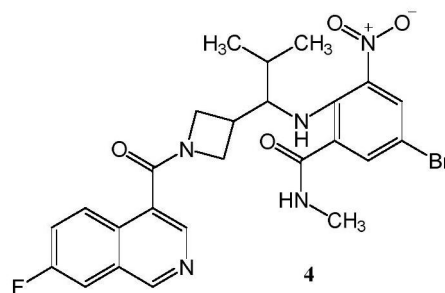
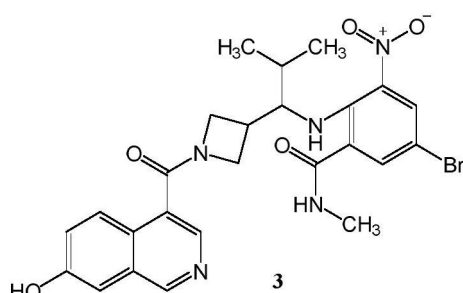
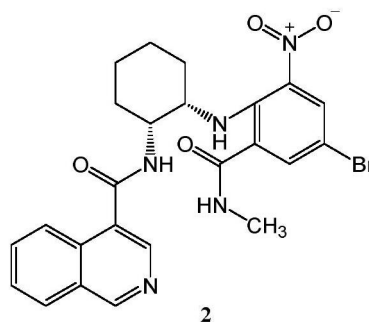
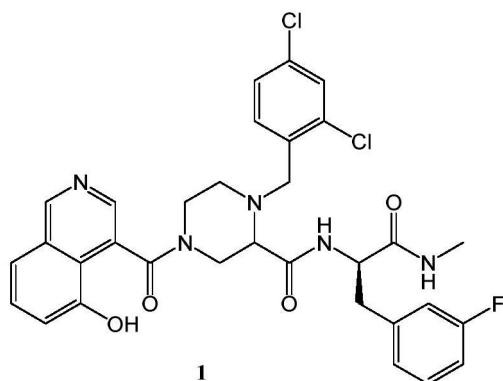
[0305] 在第三十二个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中,m为选自0和1的整数;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

[0306] 在第三十三个实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐中,m为选自1和2的整数;并且此处没有具体定义的所有其它变量为如在任一项前述实施方案中定义的。

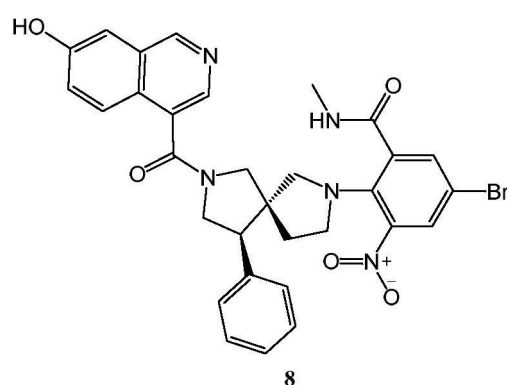
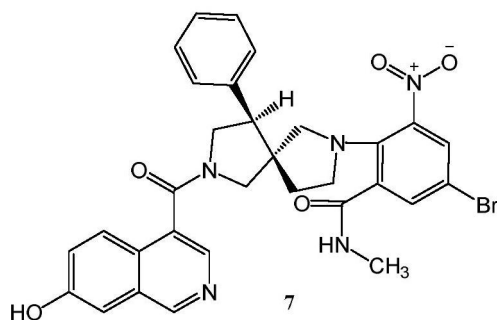
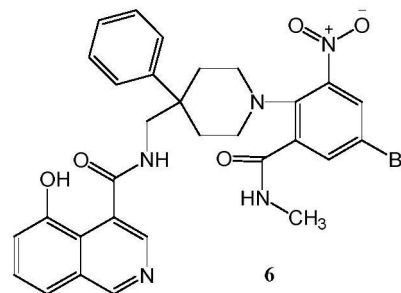
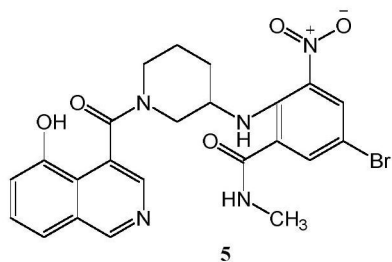
[0307] 在某些实施方案中,本公开内容的至少一种化合物选自表1中描绘的化合物1至

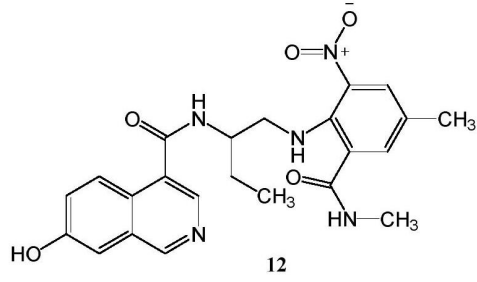
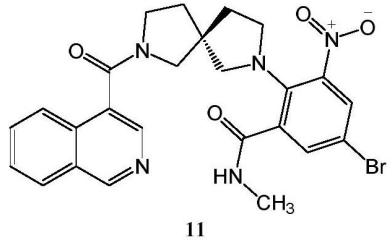
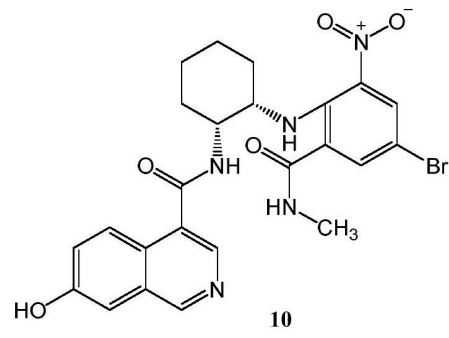
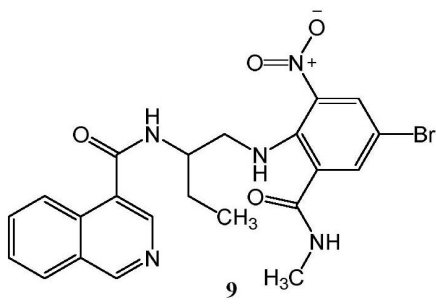
23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐。

[0308] 表1. 化合物1至23

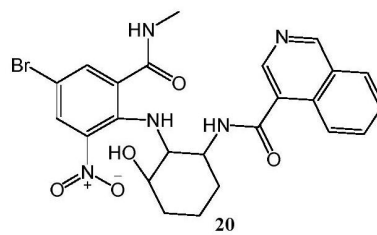
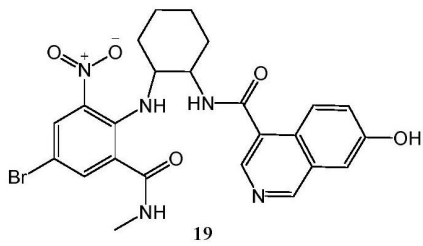
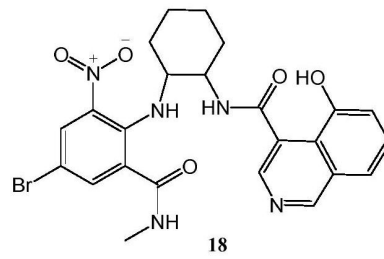
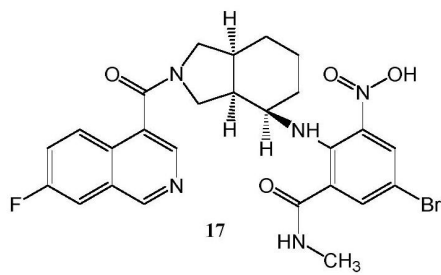
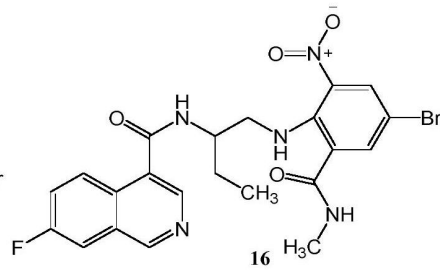
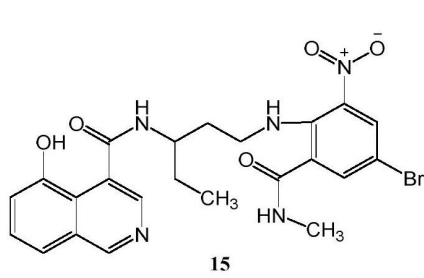
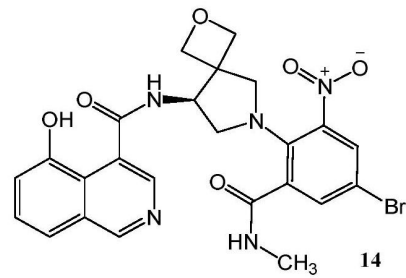
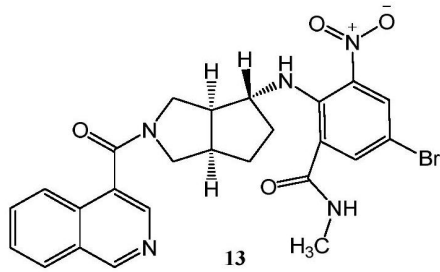


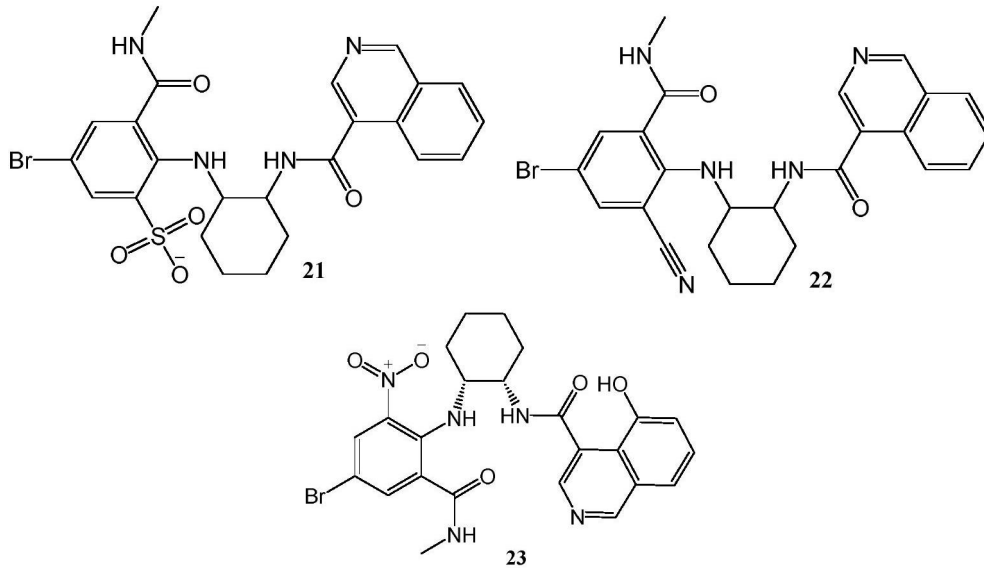
[0309]





[0310]





[0312] 本公开内容的另一个方面提供药物组合物,其包含至少一种选自式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物,以及至少一种可药用载体。

[0313] 在一些实施方案中,可药用载体选自可药用媒介物和可药用辅助剂。在一些实施方案中,可药用载体选自可药用填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0314] 还应当理解,本公开内容的药物组合物可用于组合疗法;即,本文所述的药物组合物可进一步包括另外的活性药剂。可替代地,药物组合物,其包含选自式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐的化合物。包含任一项前述化合物的药物组合物可以作为单独的组合物与包含另外的活性药剂的组合物同时施用、在其之前施用或在其之后施用。

[0315] 如上所述,本文公开的药物组合物包含可药用载体。可药用载体可以选自辅助剂和媒介物。如本文使用的可药用载体可以选自例如任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂,其适合于期望的特定剂型。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, J. Swarbrick和J. C. Boylan编著, 1988至1999, Marcel Dekker, New York公开了用于配制药组合物各种载体和用于制备它们的已知技术。除了任何常规载体与本公开内容的化合物不相容(例如通过产生任何不期望的生物效应或以有害的方式与药物组合物的任何其它组分相互作用)的情况之外,其用途被认为在本公开内容的范围之内。合适的可药用载体的非限制性实例包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(比如,人血清白蛋白)、缓冲物质(比如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐和电解质(比如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖(比如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(比如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物(比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素)、黄蓍

胶粉、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(比如可可脂和栓剂蜡)、油(比如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇(比如丙二醇和聚乙二醇)、酯(比如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(比如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格溶液、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒性相容的润滑剂(比如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0316] III. 治疗方法和用途

[0317] 在本公开内容的另一个方面,如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物,用于治疗由冠状病毒引起的疾病和/或疾病症状。在另一个方面,本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物在制备用于治疗冠状病毒引起的疾病和/或症状或疾病的药物中的用途。在另一个方面,本文公开了治疗受试者中的疾病和/或疾病症状的方法,其包括施用治疗有效量的如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐或其药物组合物。

[0318] 在一些实施方案中,由冠状病毒引起的疾病是呼吸道感染。在一些实施方案中,由冠状病毒引起的疾病是严重急性呼吸综合征。在一个实施方案中,由冠状病毒引起的疾病是COVID-19。在一个实施方案中,所述疾病由冠状病毒引起,所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。在一些实施方案中,由冠状病毒引起的疾病的症状选自发热或寒战、咳嗽、呼吸急促或呼吸困难、疲劳、肌肉或身体疼痛、头痛、新的味觉或嗅觉丧失、咽喉痛、鼻充血或流鼻涕、恶心或呕吐、腹泻、持续性胸痛或胸压力、新的意识错乱、不能醒来或不能保持清醒、发青色的唇或脸(bluish lips or face)、及其组合。

[0319] 在本公开内容的另一个方面,如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物,用于降低或抑制冠状病毒的蛋白酶的活性。在另一个方面,本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、化合物或互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物,在制备用于降低或抑制冠状病毒蛋白酶活性的药物中的用途。在仍然另一个方面,本文公开了降低或抑制冠状病毒蛋白酶活性的方法,包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐,包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐或其药物组合物。在另一个方面,本文公开了降低或抑制冠状病毒的蛋白酶的活性的方法,包括用如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐接触受试者中的所述冠状病毒或所述蛋白酶,所述化合物、互变异构体、

氘代衍生物或可药用盐包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐或其药物组合物。在一个实施方式中，冠状病毒的蛋白酶是3C样蛋白酶。在一个实施方案中，冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0320] 在本公开内容的另一个方面，如本文所述的的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐，包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物，用于降低或抑制冠状病毒的复制。在另一个方面，本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐，包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物，在制备用于降低或抑制冠状病毒复制的药物中的用途。在仍然另一个方面，本文公开了降低或抑制冠状病毒复制的方法，包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐，包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐或其药物组合物。在仍然另一个方面，本文公开了减少或抑制冠状病毒复制的方法，所述方法包括用如本文所述的的化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐接触受试者中的所述冠状病毒或所述冠状病毒的蛋白酶，所述化合物、互变异构体、氘代衍生物或可药用盐包括式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物或前述的可药用盐或其药物组合物。在一个实施方式中，冠状病毒的蛋白酶是3C样蛋白酶。在一个实施方案中，冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0321] 式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物可以每天一次、每天两次或每天三次施用，例如用于治疗由冠状病毒例如SARS-CoV-2引起的疾病和/或疾病症状。

[0322] 在一些实施方案中，将2mg至1500mg或5mg至1000mg的式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物以每天一次、每天两次或每天三次施用。

[0323] 式I、II、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa、IVb-1、IVb-2、IVc、Va或Vb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐、或其药物组合物可以例如通过口服、肠胃外、舌下、局部、直肠、鼻、含服、阴道、经皮、贴片、泵施用或经由植入的储库施用，且相应地配制药物组合物。肠胃外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。肠胃外施用可以是在选定的时间内连续输注。在本公开内容中考虑的其它施用形式如在国际专利申请号WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142和WO 2015/023915中描述的。

实施例

[0324] 为了可以更充分地理解本文所述的公开内容,本文公开了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明性目的,而不应当被解释为以任何方式限制本公开内容。

[0325] 实施例1.3CLpro抑制剂的筛选

[0326] 通过亲和筛选鉴定了SARS-CoV-2的3CLpro的一系列非共价结合物,然后通过将它们对接到3CLpro的底物结合袋中进行评分;合成了在分子对接研究中排序高的这些分子中的三种(图1A)。

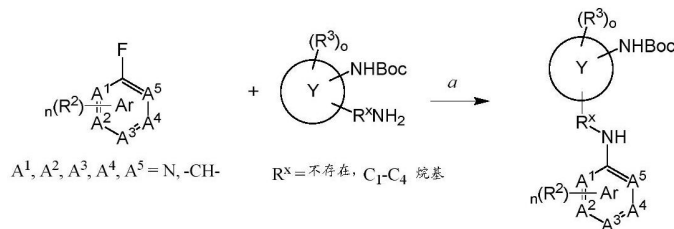
[0327] 实施例2.示例性化合物的合成

[0328] 本公开内容的化合物可以根据标准化学实践或如本文所述的进行制备,包括以下合成方案和在用于制备选自式I、IIa、IIb-1、IIb-2、IIc、IIIa、IIIb-1、IIIb-2、IIIc、IVa或IVb-2的化合物、化合物1至23、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘代衍生物、或前述的可药用盐的化合物的描述。

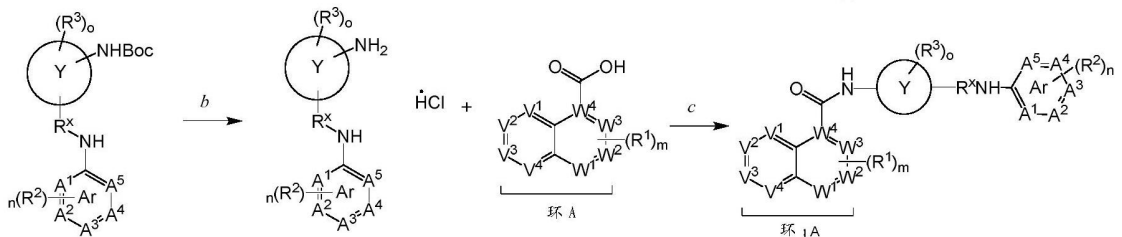
[0329] 一般方案

[0330] 式I化合物可以使用以下一般方案A至D中描述的示例性合成方法制备。在一般方案A至D中没有具体定义的变量,比如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 m 、 n 和 o 为如在本公开内容中的式I中定义的。

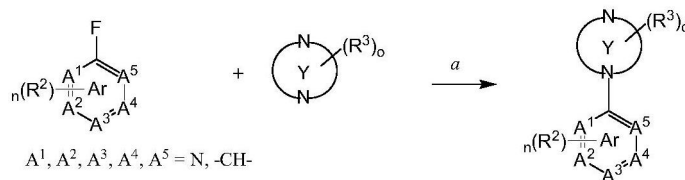
[0331] 一般方案A



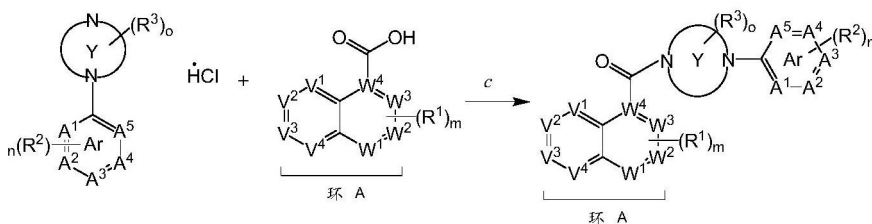
[0332]



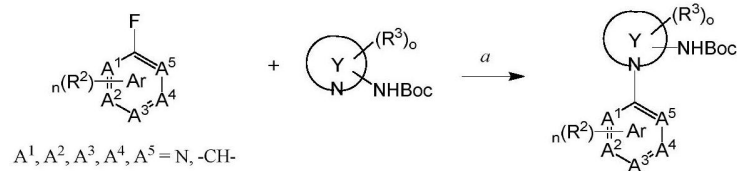
[0333] 一般方案B



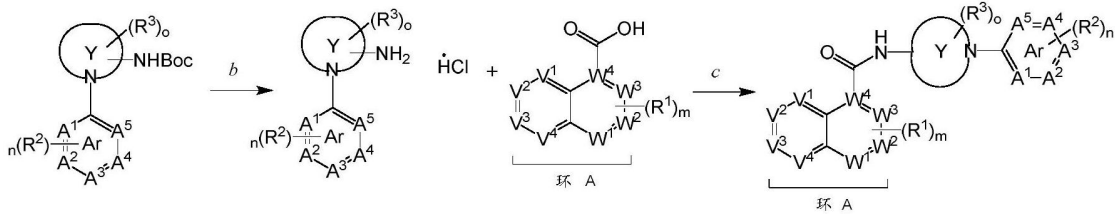
[0334]



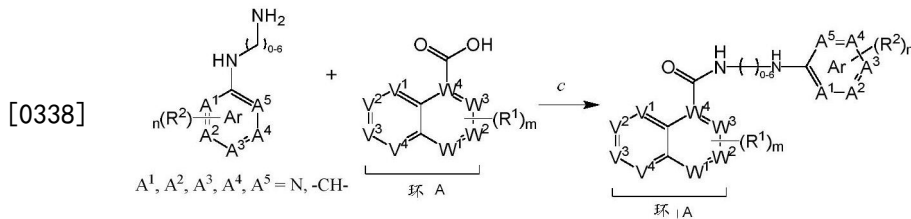
[0335] 一般方案C



[0336]



[0337] 一般方案D



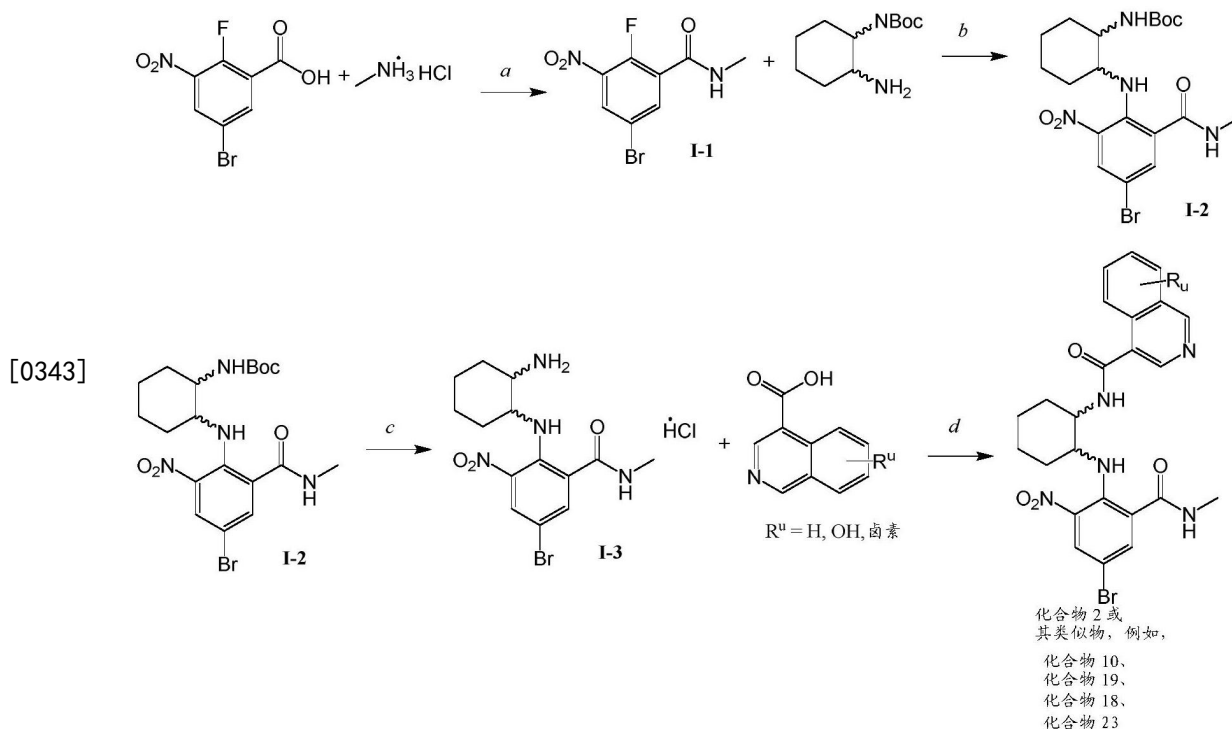
[0339] 如在一般方案A至D中所述的步骤a至d的试剂和条件是：(a) DIPEA, 二甲基甲酰胺 (DMF), 80°C , 16h; (b) 3M氯化氢-乙酸乙酯 ($\text{HCl} \cdot \text{EA}$), CH_2Cl_2 , 1h; (c) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0340] 化合物2和类似化合物10、18、19、20、21、22、23

[0341] 使用化合物2及其类似物 (例如, 化合物10、18、19、23) 作为代表性实例, 用于制备式I化合物的方法包括如在方案1中所述的一般反应步骤。方案1中的分子如化合物I-2和I-3中所示的波浪键 () 指示所述键的立体化学可以不确定 (例如, 其可以是

和 的外消旋混合物), 比如在化合物18和19中, 或者 , 比如在化合物2、10和23中。其它化合物2类似物, 比如化合物20、21和22可以通过修改方案1中所述的合成方法来制备, 如下文进一步描述。

[0342] 方案1: 化合物2、10、18、19、23的制备



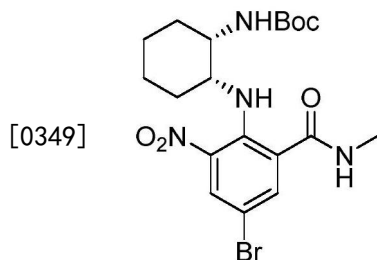
[0344] 如在方案1中所述和如下进一步描述的步骤a至d的试剂和条件是：(a) 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯 (HATU), N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)、CH₂Cl₂或二氯甲烷 (DCM), 0℃, 2h; (b) DIPEA, 二甲基甲酰胺 (DMF), 80℃, 16h; (c) 3M氯化氢-乙酸乙酯 (HCl · EA), CH₂Cl₂, 1h; (d) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h.

[0345] 步骤a: N-甲基-5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酰胺 (I-1) 的合成

[0346] 在0℃下, 搅拌5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酸 (0.8g, 3.80mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。然后, 向反应中加入HATU (2.0g, 5.25mmol)、DIPEA (1.88mL, 11.4mmol) 和甲基胺盐酸盐 (0.31g, 4.5mmol)。在0℃下, 搅拌混合物2小时, 混合物变澄清。将混合物用二氯甲烷萃取三次, 并将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤。然后, 将有机相经无水Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。最后, 通过色谱纯化混合物, 得到呈黄色固体的化合物I-1 (0.8g, 产率76%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, J = 5.5, 2.5Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.5, 2.5Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.07 (d, J = 4.8Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 276.87 [M+H]⁺。化合物I-1的NMR和质谱表征数据呈现在图2A和2B中。

[0347] 步骤b: 2-((4-溴-2-(甲基氨基甲酰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯 (I-2) 的合成

[0348] 在室温下, 搅拌化合物I-1 (0.8g, 2.9mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液。然后, 将((1S, 2R)-2-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.75g, 3.5mmol) (该试剂的相应立体异构体可用于合成化合物I-2 (1) 的立体异构体) 和DIPEA (1.44mL, 8.7mmol) 加入到反应中。将混合物温热至80℃, 并搅拌16小时。将混合物用乙酸乙酯萃取三次, 并将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤。然后, 将有机相经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈黄色固体的化合物I-2 (1), 无需进一步纯化。黄色固体。



[0350] 化合物I-2 (1)

[0351] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 8.64 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.76 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.41-1.15 (m, 13H). ESI-MS: m/z 371.00 [M-Boc+H] $^+$. 化合物I-2 (1)的NMR和质谱表征数据呈现在图3A和3B中。

[0352] 步骤c: 2-(2-氨基环己基)氨基)-5-溴-N-甲基-3-硝基苯甲酰胺盐酸盐(I-3)的合成

[0353] 在室温下, 搅拌化合物I-2 (1) (90mg, 0.19mmol) (或相应的立体异构体) 在无水二氯甲烷(6mL)中的溶液。然后, 加入HCl (4mL, 在乙酸乙酯中3M)。在室温下, 搅拌该混合物2小时。在真空下浓缩混合物, 得到呈黄色固体的化合物I-3, 无需进一步纯化。

[0354] 步骤d: N-((1S, 2R)-2-((4-溴-2-(甲基氨基甲酰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基)异喹啉-4-甲酰胺(化合物2)、N-((1S, 2R)-2-((4-溴-2-(甲基氨基甲酰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基)-7-羟基异喹啉-4-甲酰胺(化合物10)或N-((1S, 2R)-2-((4-溴-2-(甲基氨基甲酰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基)-5-羟基异喹啉-4-甲酰胺(化合物23)的合成

[0355] 在室温下, 搅拌相应的异喹啉-4-羧酸(1当量)和HATU (1.5当量) 在无水DMF (6mL) 中的溶液。然后, 加入化合物I-3和DIPEA (5.0当量)。在室温下, 搅拌该混合物过夜。将混合物用乙酸乙酯萃取三次, 并将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤。然后, 将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。最后, 通过色谱纯化混合物, 得到呈黄色固体的化合物2、化合物10或化合物23 (30%-80%产率):

[0356] 化合物2: ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.69 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.76 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.46-1.30 (m, 2H)。化合物2的NMR光谱数据呈现在图4中。

[0357] 化合物10: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.62 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.03-1.48 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 542.00 [M+H] $^+$ 化合物10的NMR和质谱表征数据呈现在图5A和5B中。

[0358] 化合物23: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.98 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.03-1.46 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 542.00 [M+H] $^+$ 。化合物23的NMR和质谱表征数据呈现在图6A和6B中。

[0359] 化合物20

[0360] 化合物20可以通过改进方案1中描述的和如上所述的合成来制备,即,通过在步骤b中使用市售可获得的(2-氨基-3-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯或其立体异构体代替(2-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.75g, 3.5mmol)或其相应的立体异构体,在DIPEA和二甲基甲酰胺(DMF)的存在下,在80°C下与化合物I-1反应16小时。所有其它试剂和条件与如上所述化合物2、10、18、19和23的制备相同。

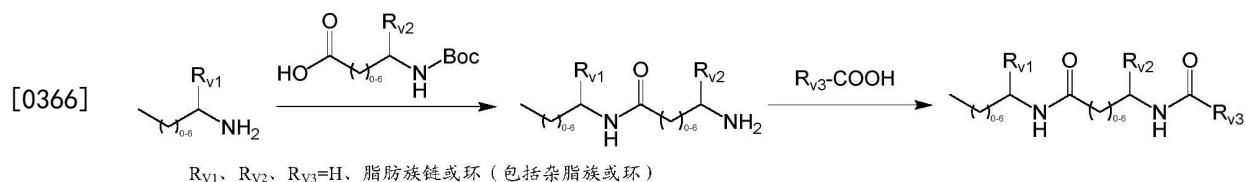
[0361] 化合物21和22

[0362] 化合物21和22可以通过改进方案1中描述的合成来制备,即,通过在步骤a中使用不同的化合物作为起始原料(即5-溴-2-氟-3-磺基苯甲酸(对于化合物21)或5-溴-3-氰基-2-氟苯甲酸(对于化合物22)代替5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酸,两者都是市售可获得的)。所有其它试剂和条件与如上所述化合物2、10、18、19和23的制备相同。

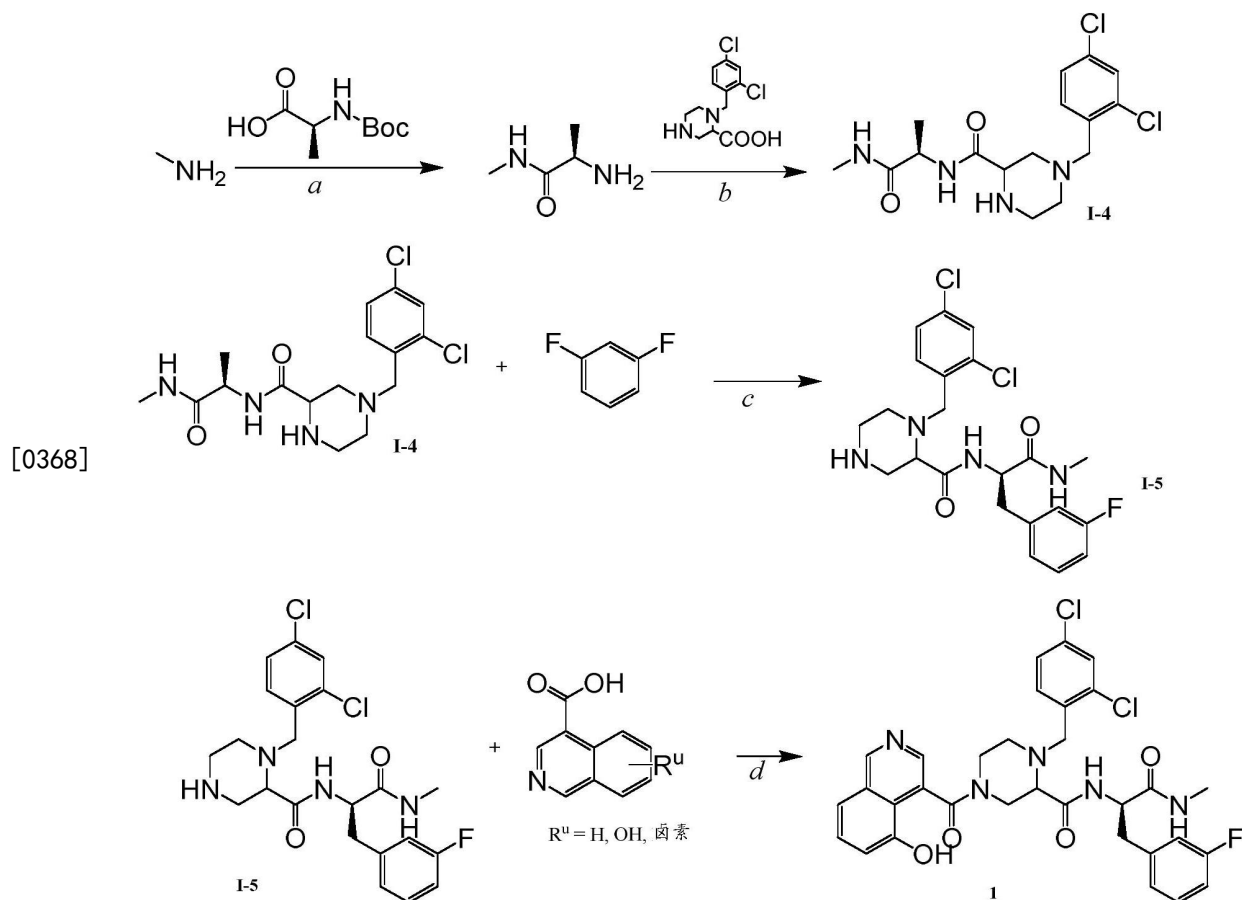
[0363] 化合物1

[0364] 化合物1或其类似物可以使用一般方案2中描述的方法制备。化合物的制备显示在下述方案3中。

[0365] 方案2:用于制备化合物1及其类似物的一般步骤a和b



[0367] 方案3:化合物1的制备



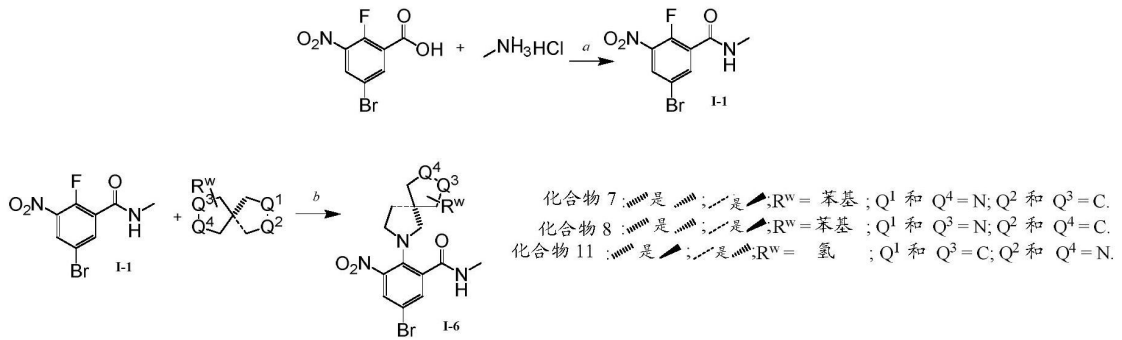
[0369] 如在方案3中所述的步骤a至d的试剂和条件是:(a) 3M HCl • EA, DCM, 1h; (b) HATU,

DIPEA, DCM, 0°C, 2h; (c) DIPEA, DMF, 80°C, 16h; (d) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

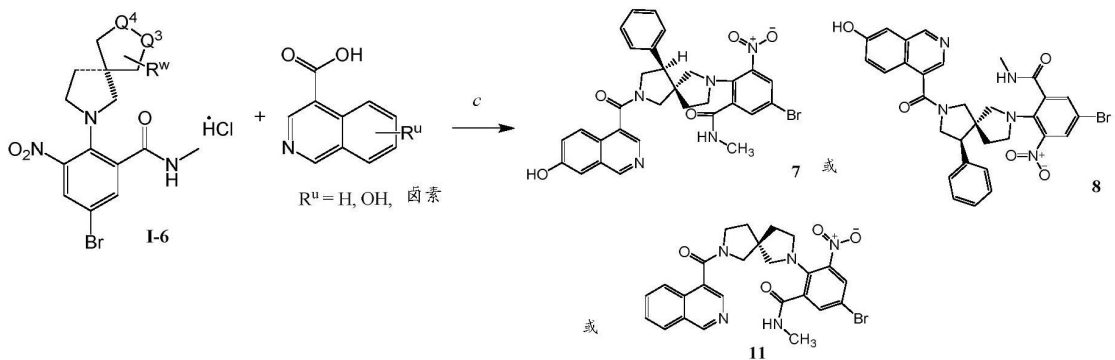
[0370] 化合物7、8和11

[0371] 可以使用在下述方案4中描述的方法制备化合物7、8和11。

[0372] 方案4: 化合物7、8和11的制备



[0373]

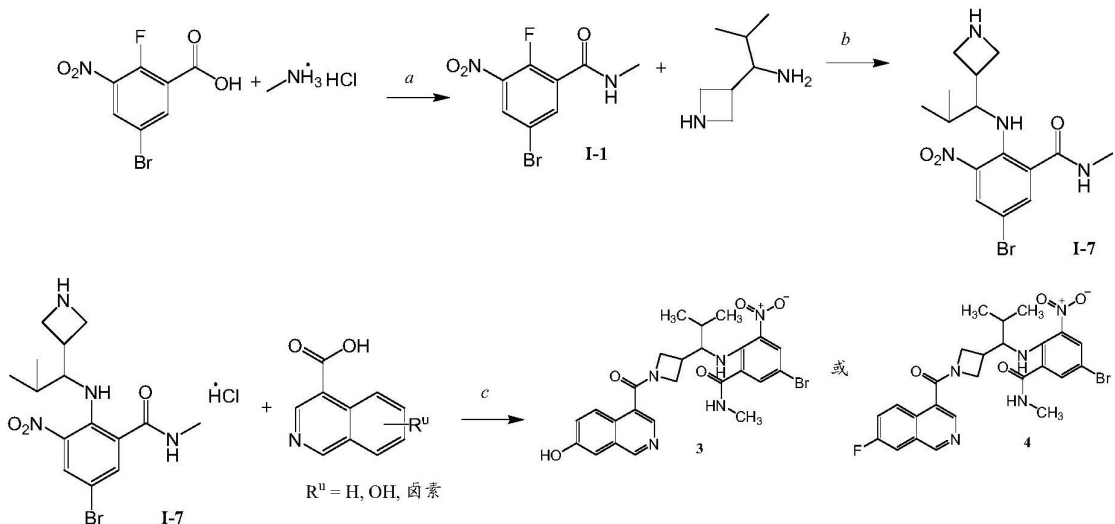


[0374] 如在方案4中所述的步骤a至c的试剂和条件是: (a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0°C, 2h; (b) DIPEA, DMF, 80°C, 16h; (c) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0375] 化合物3和4

[0376] 可以使用以下方案5中描述的方法制备化合物3和4。

[0377] 方案5: 化合物3和4的制备

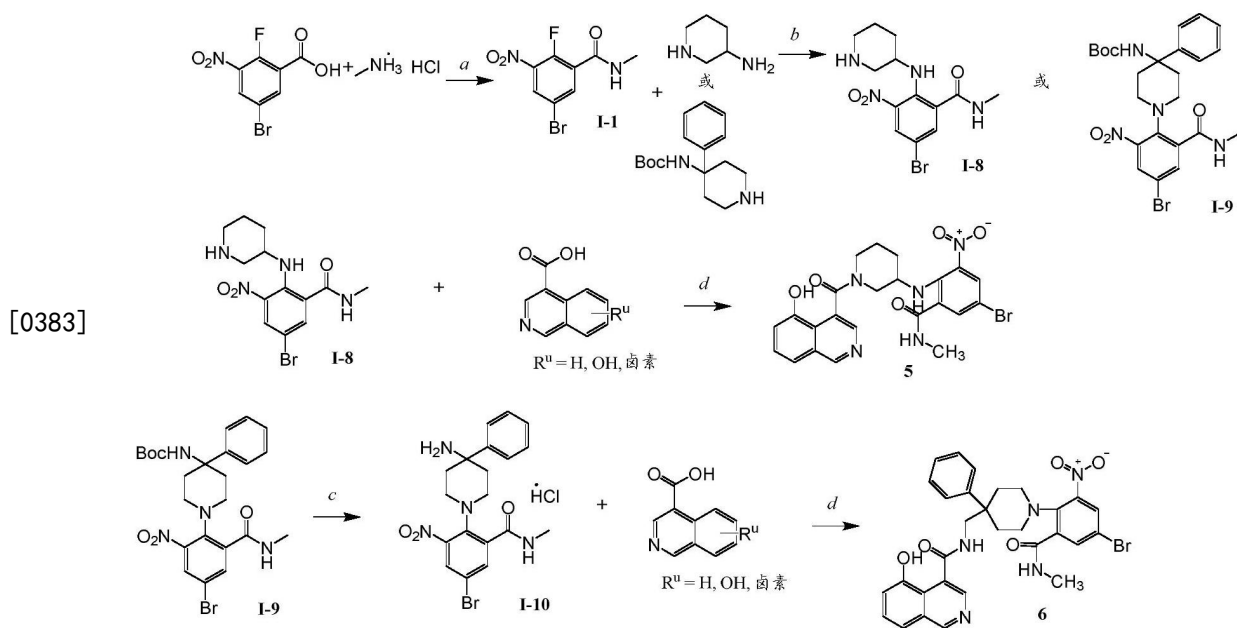


[0379] 如在方案5中所述的步骤a至c的试剂和条件是: (a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0°C, 2h; (b) DIPEA, DMF, 80°C, 16h; (c) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0380] 化合物5和6

[0381] 可以使用以下方案6中描述的方法制备化合物5和6。

[0382] 方案6: 化合物5和6的制备

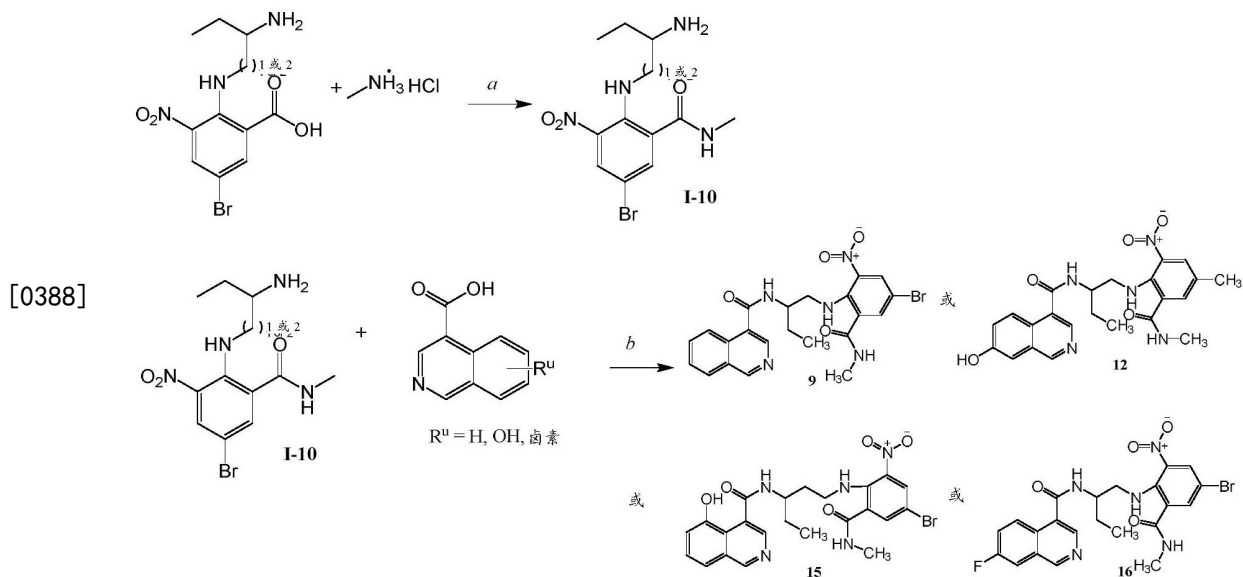


[0384] 如在方案6中描述的步骤a至d的试剂和条件是: (a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0°C , 2h; (b) DIPEA, DMF, 80°C , 16h; (c) 3M $\text{HCl} \cdot \text{EA}$, DCM, 1h; (d) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0385] 化合物9、12、15和16

[0386] 可以使用在下述方案7中描述的方法制备化合物9、12、15和16。

[0387] 方案7: 化合物9、12、15和16的制备

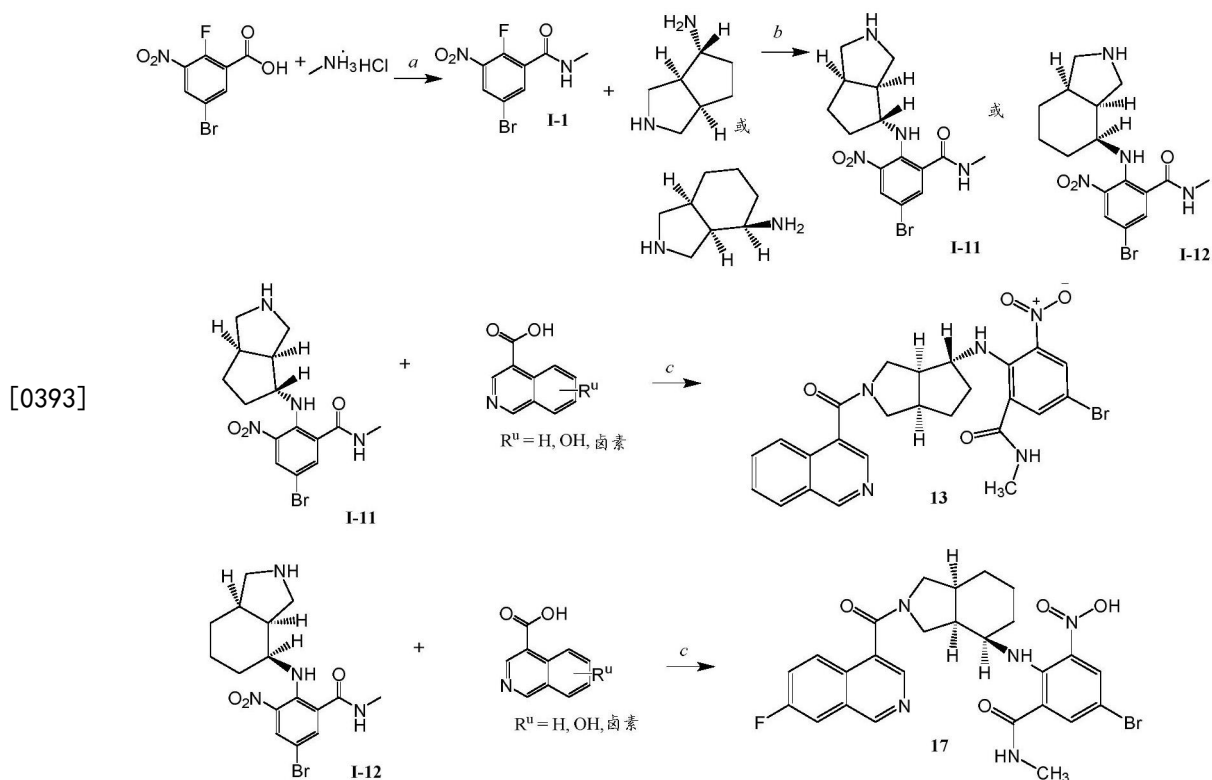


[0389] 如在方案7中描述的步骤a和b的试剂和条件是: (a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0°C , 2h; (b) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0390] 化合物13和17

[0391] 可以使用以下方案8中描述的方法制备化合物13和17。

[0392] 方案8: 化合物13和17的制备

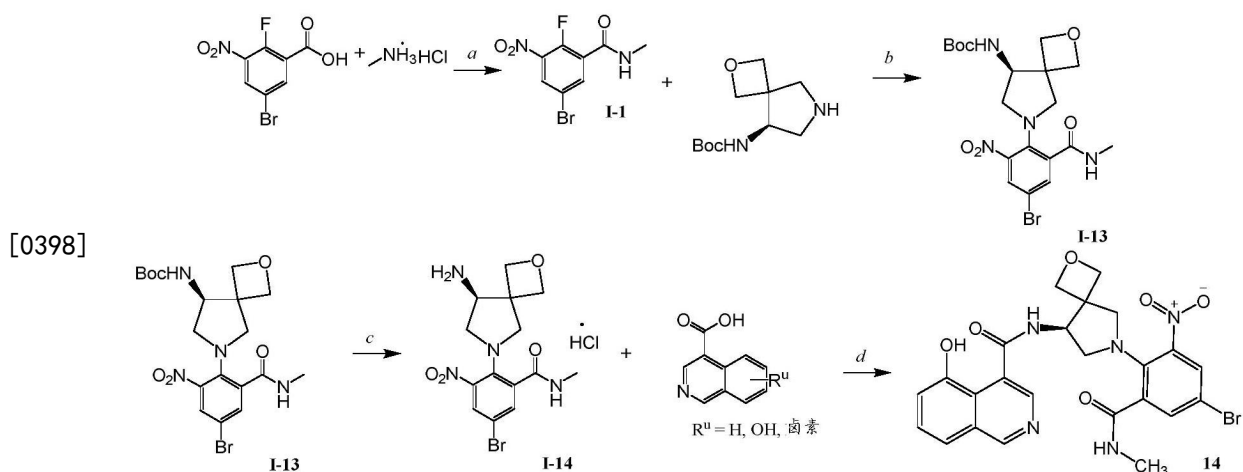


[0394] 如在方案8中所述的步骤a至c的试剂和条件是：(a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0℃, 2h; (b) DIPEA, DMF, 80℃, 16h; (c) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0395] 化合物14

[0396] 可以使用以下方案9中描述的方法制备化合物14。

[0397] 方案9: 化合物14的制备



[0399] 如在方案9中描述的步骤a至d的试剂和条件是：(a) HATU, DIPEA, 或DCM, 0℃, 2h; (b) DIPEA, DMF, 80℃, 16h; (c) 3M HCl · EA, DCM, 1h; (d) HATU, DIPEA, DMF, 室温, 12h。

[0400] 实施例3. 体外酶测定结果

[0401] 使用基于荧光共振能量转移 (FRET) 的连续动力学测定, 测试了图1A中三种化合物抑制3CLpro的能力。使用荧光肽Dabcyl1-KTSAVLQ↓SGFRKM-E (Edans) (SEQ ID NO:4) 作为纯化的3CLpro的底物。在被3CLpro切割之后, 片段SGFRKM-E (Edans) (SEQ ID NO:5) 被释放, 其荧光可以被检测, 所用激发和发射光波长分别为355nm和538nm。

[0402] 3CLpro和荧光底物(Dabcyl-KTSAVLQ↓SGFRK M-E (Edans) (SEQ ID NO:4)的最终浓度分别为100nM和100μM。简而言之,将15μL在测定缓冲液(20mM HEPES 7.4,150mM NaCl,0.01%Triton X-100,1mM DTT)中的重组3CLpro(0.4μM)与1.5μL每种化合物的梯度稀释液在室温下温育1小时。在30℃下,将384孔板(Corning,CLS3575)预热5分钟,然后将11μL的3CLpro/抑制剂混合物转移到384孔板中。通过加入29μL的荧光底物(在测定缓冲液中138μM)启动反应。此后,在30℃下,立即使用Thermo Varioskan LUX平板读数器,以355nm激发波长和538nm发射波长,每分钟1次测量荧光信号。

[0403] 化合物1、2和8的IC₅₀分别为165.1nM、64.6nM和49.5nM(图7A)。

[0404] 合成并测试化合物2的两种类似物,化合物10和23(图1B)。两种类似物之一,化合物23,显示出与化合物2相似的IC₅₀(图7B)。

[0405] 实施例4. 结构生物学研究

[0406] 为了理解本文公开的化合物如何结合和抑制3CLpro的酶活性,将某些抑制剂与SARS-CoV-2 3CLpro共结晶。3CLpro在大肠杆菌中过表达,并按照用于生产SARS-CoV的3CLpro的方案(5)纯化至性质均一。在结晶之前,在室温下,将10mg/mL的在含有20mM HEPES pH7.4和150mM NaCl的缓冲液中的纯化的SARS-CoV-2 3CLpro储液与1.5mM的抑制剂温育2小时,然后通过离心除去沉淀。结晶时,将0.2μL的3CLpro/抑制剂复合物与0.2μL的来自商业结晶试剂盒的孔缓冲液混合。使用坐滴(sitting-drop)蒸汽扩散法在96孔板中于20℃下使晶体生长。在100K下,在Rigaku XtaLAB Synergy Custom衍射仪上收集衍射数据,并通过使用Phenix软件套件(7)中的Phaser-MR(6)的分子置换软件来解析结构。分子置换时,以SARS-CoV-2 3CLpro的晶体结构(PDB代码:6Y2E)作为初始模型。所得的3CLpro/抑制剂复合物结构用Coot(8)和Phenix(7)手动精修(refine)。

[0407] 3CLpro/化合物2复合物的晶体结构通过分子置换解析并精修至**1.83Å**。化合物2与3CLpro形成1:1的复合物。在晶体结构中,一分子化合物2结合到3CLpro的催化袋中,因此竞争性地抑制3CLpro底物的结合(图8A)。在化合物2和3CLpro之间形成三个氢键:第一个是在化合物2的异喹啉环中的氮原子和His163的侧链之间;第二个是在连接到异喹啉环的羰基和Asn142的侧链之间;第三个是在化合物2的甲基氨基甲酰基的羰基氧和Glu166的主链酰胺之间(图8B)。除了氢键之外,苯环与Gln189的侧链之间的氨基-π相互作用也有助于化合物2的效力;硝基基团的强吸电子能力使芳香族环带正电荷,因此可以显著增强这种相互作用(9)。

[0408] 3CLpro/化合物8复合物的晶体结构被精修至**1.9Å**(图9A)。化合物8结合3CLpro的方式与化合物2类似(图9B),表明异喹啉环和硝基苯基环对于抑制剂与3CLpro的相互作用是重要的,异喹啉环和硝基苯基环之间的连接臂将二者定位在合适的位置。

[0409] 3CLpro/化合物1复合物的晶体结构被精修至**1.69Å**(图10A)。化合物1的异喹啉环结合到3CLpro中由残基Asn142、His163和Glu166包围的袋中,与3CLpro结合方式类似于化合物2的异喹啉环。化合物1异喹啉环上的羟基与Asn142的侧链形成额外的氢键,有助于化合物1和3CLpro之间的结合。化合物1点二氯苄基通过π-π堆积与His41的侧链相互作用。

[0410] 实施例5. 在细胞测定中3CLpro抑制剂的抗SARS-CoV-2活性

[0411] 测量在三种不同的细胞系(包括A549、VeroE6和Calu3细胞系)中化合物1、2和8的

抗SARS-CoV-2活性。施用通过将纳米荧光素酶基因导入到SARS-CoV-2基因组中产生的纳米荧光素酶严重呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2-Nluc) 感染宿主细胞, 然后按照(10)中的方法进行抗病毒测定。细胞毒性测定也按照(10)中的方法进行。

[0412] A549是一种癌性的人肺泡上皮细胞系。A549细胞实验中最有效的化合物是化合物2, 然后是化合物8和化合物1, 它们的 IC_{50} 值分别为12.43nM、38.77nM和848.0nM(图11A)。我们还评价了这些化合物在A549细胞中的细胞毒性作用。用这些化合物的系列稀释的储备溶液处理细胞三天。所有这些化合物的50%细胞毒性浓度(CC_{50})均大于20 μ M(图11B)。

[0413] 3CLpro抑制剂, 特别是化合物2, 也显示出在VeroE6细胞(图12A)和Calu3细胞(图12B)中抑制SARS-CoV-2复制的高效力。

[0414] 上述测试结果显示SARS-CoV-2 3CLpro的几种非共价小分子抑制剂, 例如化合物1、2和8, 有效地阻断冠状病毒在宿主细胞中的复制。例如, 化合物2在无细胞酶测定中和在基于细胞的抗SARS-CoV-2测定中都显示出高效力。化合物2及其类似物, 比如但不限于化合物10、18和23, 可用于治疗由冠状病毒如COVID-19引起的疾病或疾病症状。

[0415] 序列分析显示化合物2周围的残基在SARS-CoV3CLpro和MERS-CoV 3CLpro中高度保守(图13和表2), 表明化合物2及其类似物可以是冠状病毒3CL蛋白酶的泛抑制剂。

[0416] 表2. 冠状病毒3CLpro蛋白序列的实例

序列 ID 号	描述	序列
<p>SEQ ID NO:1 (SARS-CoV-2 3CLpro)</p>	<p>YP_0097253 01.1 3C-样蛋白酶[严重急性呼吸综合征冠状病毒2]</p>	<p>SGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCG TTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSE DMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAG NVQLRVIGHSMQNCVLKLVKVDTA NPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACY NGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLN GSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHHM ELPTGVHAGTDLEGNFYGPVDR QTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAV INGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMK YNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAV LDMCASLKELLQNGMNGRTILGS ALLEDEFTPFDVVRQCSGVTFQ</p>
<p>SEQ ID NO:2 (SARS-CoV 3CLpro)</p>	<p>NP_828863.1 nsp5 [SARS冠状病毒Tor2]</p>	<p>SGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCG TTTLNGLWLDDTVYCPRHVICTAE DMLNPNYEDLLIRKSNHSFLVQAG NVQLRVIGHSMQNCLLRLKVDTS NPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACY NGSPSGVYQCAMRPNHTIKGSFLN GSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHHM ELPTGVHAGTDLEGKIFYGPVDR QTAQAAGTDTTITLNVLAWLYAAV INGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMK YNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAV LDMCAALKELLQNGMNGRTILGS</p>

[0417]

		TILEDEFTPFDVVRQC SGVTFQ
[0418]	SEQ ID NO: 3 (MERS-Co V 3CLpro)	YP_0090472 17.1 nsp5 蛋 白[中东呼吸 综合征-相关 冠状病毒] SGLVKMSHPSGDVEACMVQVTCG SMTLNGLWLDNTVWCPRHVMCP ADQLSDPNYDALLISMTNHSFSVQ KHIGAPANLRVVGHAMQGTLKLL TVDVANPSTPAYTFTTVKPGA AFSV LACYNGRPTGTFTVVMRPNYTIK GSFLCGSCGSVGYTKEG SVINFCY MHQMELANGTHTGSAFDGTMYG AFMDKQVHQVQLTDKYCSVNVVA WLYAAILNGCAWFVKPNRTSVVSF NEWALANQFTEFVGTQSVDMLAV KTGVAIEQLLYAIQQLYTGFQ GKQ ILGSTMLEDEFTPEDVNMQIMGVV MQ

[0419] 参考文献

[0420] 1.A.R.Fehr,S.Perlman,Coronaviruses:an overview of their replication and pathogenesis.Methods Mol.Biol.1282,1-23 (2015) .

[0421] 2.P.Zhou et al.,A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.Nature.579,270-273 (2020) .

[0422] 3.J.Lei,Y.Kusov,R.Hilgenfeld,Nsp3 of coronaviruses:Structures and functions of a large multi-domain protein.Antiviral Res.149,58-74 (2018) .

[0423] 4.T.Pillaiyar,M.Manickam,V.Namasivayam,Y.Hayashi,S.-H.Jung,An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors:Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy.J.Med.Chem.59,6595-6628 (2016) .

[0424] 5.X.Xue et al.,Production of authentic SARS-CoV M(pro)with enhanced activity:application as a novel tag-cleavage endopeptidase for protein overproduction.J.Mol.Biol.366,965-975 (2007) .

[0425] 6.A.J.McCoy et al.,Phaser crystallographic software.J Appl Crystallogr.40,658-674 (2007) .

[0426] 7.D.Liebschner et al.,Macromolecular structure determination using X-rays,neutrons and electrons:recent developments in Phenix.Acta Crystallogr D Struct Biol.75,861-877 (2019) .

[0427] 8.P.Emsley,B.Lohkamp,W.G.Scott,K.Cowtan,Features and development of Coot.Acta Crystallogr.D Biol.Crystallogr.66,486-501(2010) .

[0428] 9.H.Wang,W.Wang,W.J.Jin, σ -Hole Bond vs π -Hole Bond:A Comparison Based on Halogen Bond.Chem.Rev.116,5072-5104(2016) .

[0429] 10.X.Xie et al.,A nanoluciferase SARS-CoV-2for rapid neutralization testing and screening of anti-infective drugs for COVID-19.Nat Commun.11, 5214-11(2020) .

[0430] 本领域技术人员将容易地从本公开内容和权利要求书认识到,在不背离如下述权利要求书中限定的本公开内容的精神和范围的情况下,可以在其中进行各种改变、修饰和变化。

[0039]	210	215	220
[0040]	Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys Tyr Asn Tyr Glu		
[0041]	225	230	235
[0042]	Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro Leu Ser Ala Gln		
[0043]	245	250	255
[0044]	Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu Lys Glu Leu Leu		
[0045]	260	265	270
[0046]	Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu		
[0047]	275	280	285
[0048]	Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr		
[0049]	290	295	300
[0050]	Phe Gln		
[0051]	305		
[0052]	<210> 2		
[0053]	<211> 306		
[0054]	<212> PRT		
[0055]	<213> SARS 冠状病毒 Tor2		
[0056]	<400> 2		
[0057]	Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys Val Glu Gly Cys		
[0058]	1	5	10
[0059]	Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn Gly Leu Trp Leu		
[0060]	20	25	30
[0061]	Asp Asp Thr Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys Thr Ala Glu Asp		
[0062]	35	40	45
[0063]	Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His		
[0064]	50	55	60
[0065]	Ser Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His		
[0066]	65	70	75
[0067]	Ser Met Gln Asn Cys Leu Leu Arg Leu Lys Val Asp Thr Ser Asn Pro		
[0068]	85	90	95
[0069]	Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe		
[0070]	100	105	110
[0071]	Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys		
[0072]	115	120	125
[0073]	Ala Met Arg Pro Asn His Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser		
[0074]	130	135	140
[0075]	Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys		
[0076]	145	150	155
[0077]	Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp		

[0117]	115	120	125
[0118]	Phe Thr Val Val Met Arg Pro Asn Tyr Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu		
[0119]	130	135	140
[0120]	Cys Gly Ser Cys Gly Ser Val Gly Tyr Thr Lys Glu Gly Ser Val Ile		
[0121]	145	150	155
[0122]	Asn Phe Cys Tyr Met His Gln Met Glu Leu Ala Asn Gly Thr His Thr		
[0123]	165	170	175
[0124]	Gly Ser Ala Phe Asp Gly Thr Met Tyr Gly Ala Phe Met Asp Lys Gln		
[0125]	180	185	190
[0126]	Val His Gln Val Gln Leu Thr Asp Lys Tyr Cys Ser Val Asn Val Val		
[0127]	195	200	205
[0128]	Ala Trp Leu Tyr Ala Ala Ile Leu Asn Gly Cys Ala Trp Phe Val Lys		
[0129]	210	215	220
[0130]	Pro Asn Arg Thr Ser Val Val Ser Phe Asn Glu Trp Ala Leu Ala Asn		
[0131]	225	230	235
[0132]	Gln Phe Thr Glu Phe Val Gly Thr Gln Ser Val Asp Met Leu Ala Val		
[0133]	245	250	255
[0134]	Lys Thr Gly Val Ala Ile Glu Gln Leu Leu Tyr Ala Ile Gln Gln Leu		
[0135]	260	265	270
[0136]	Tyr Thr Gly Phe Gln Gly Lys Gln Ile Leu Gly Ser Thr Met Leu Glu		
[0137]	275	280	285
[0138]	Asp Glu Phe Thr Pro Glu Asp Val Asn Met Gln Ile Met Gly Val Val		
[0139]	290	295	300
[0140]	Met Gln		
[0141]	305		
[0142]	<210> 4		
[0143]	<211> 13		
[0144]	<212> PRT		
[0145]	<213> 人工序列		
[0146]	<220>		
[0147]	<223> Lys在1位被Dabcy1标记,并且Met被Edans标记		
[0148]	<400> 4		
[0149]	Lys Thr Ser Ala Val Leu Gln Ser Gly Phe Arg Lys Met		
[0150]	1	5	10
[0151]	<210> 5		
[0152]	<211> 6		
[0153]	<212> PRT		
[0154]	<213> 人工序列		
[0155]	<220>		

-
- [0156] <223> Met被Edans标记
[0157] <400> 5
[0158] Ser Gly Phe Arg Lys Met
[0159] 1 5

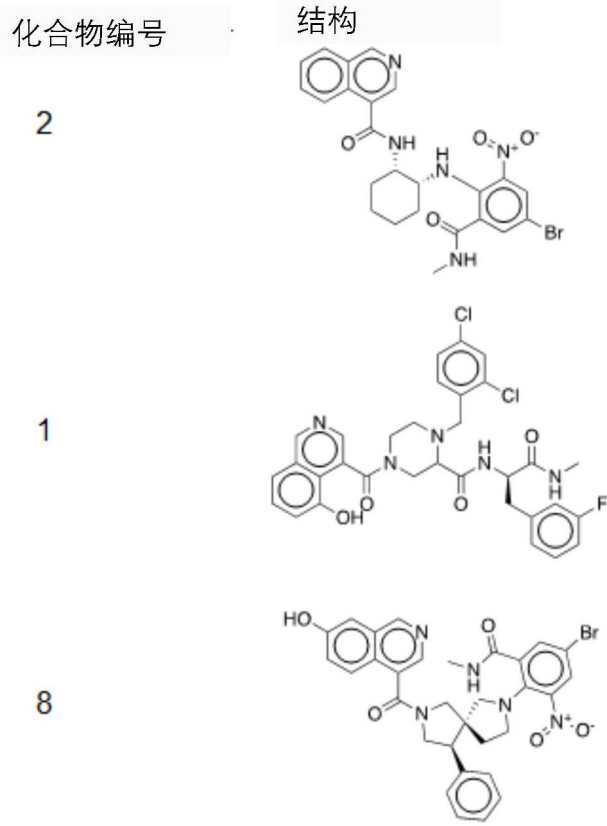


图1A

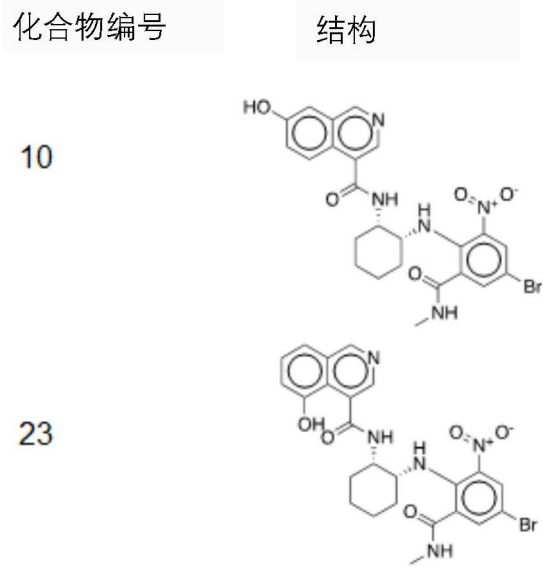


图1B

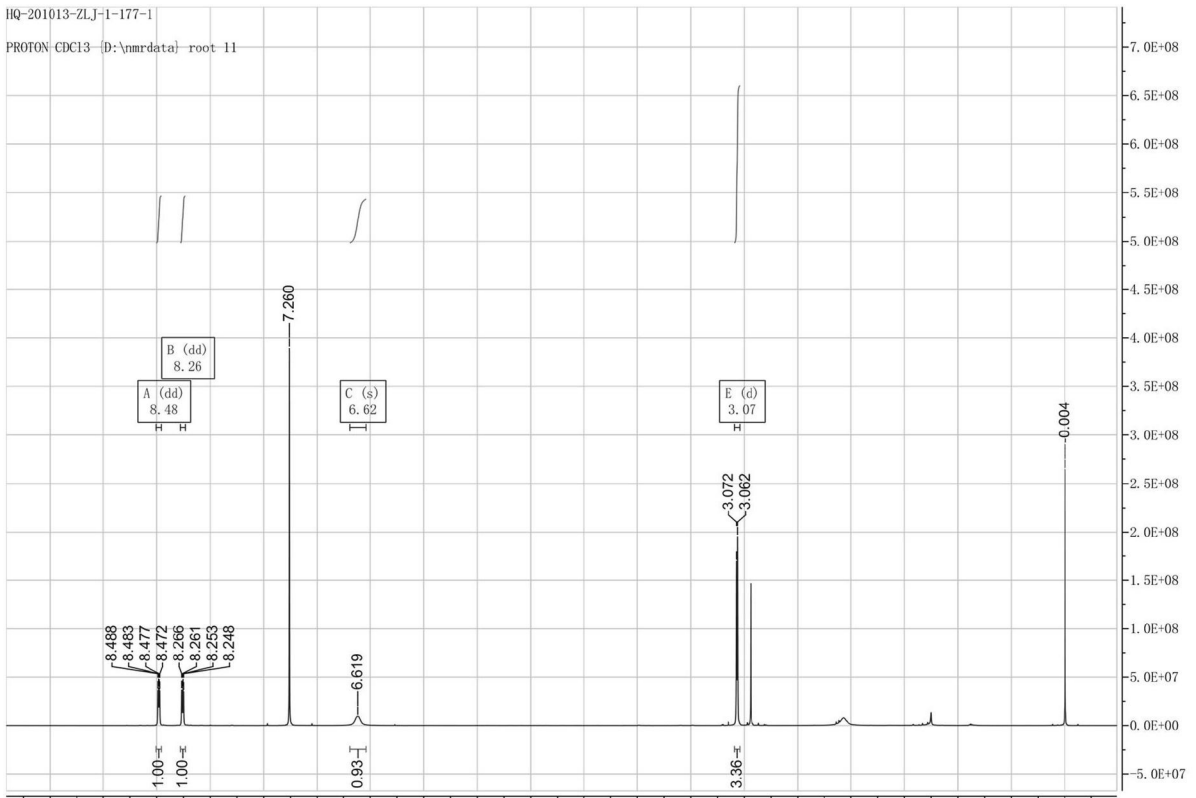


图2A

3.566 峰 1-QDa: MS-扫描: 50.00-1250.00 ES+, 棒状, CV=15

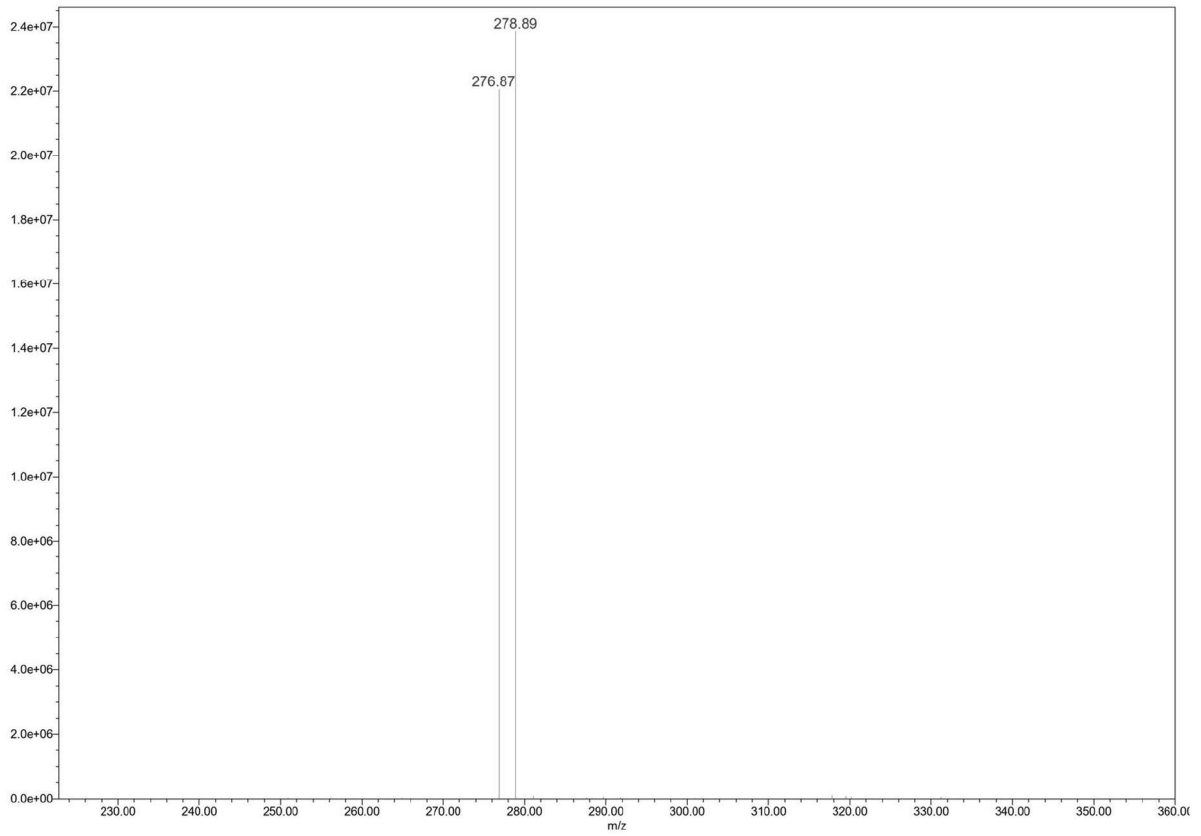


图2B

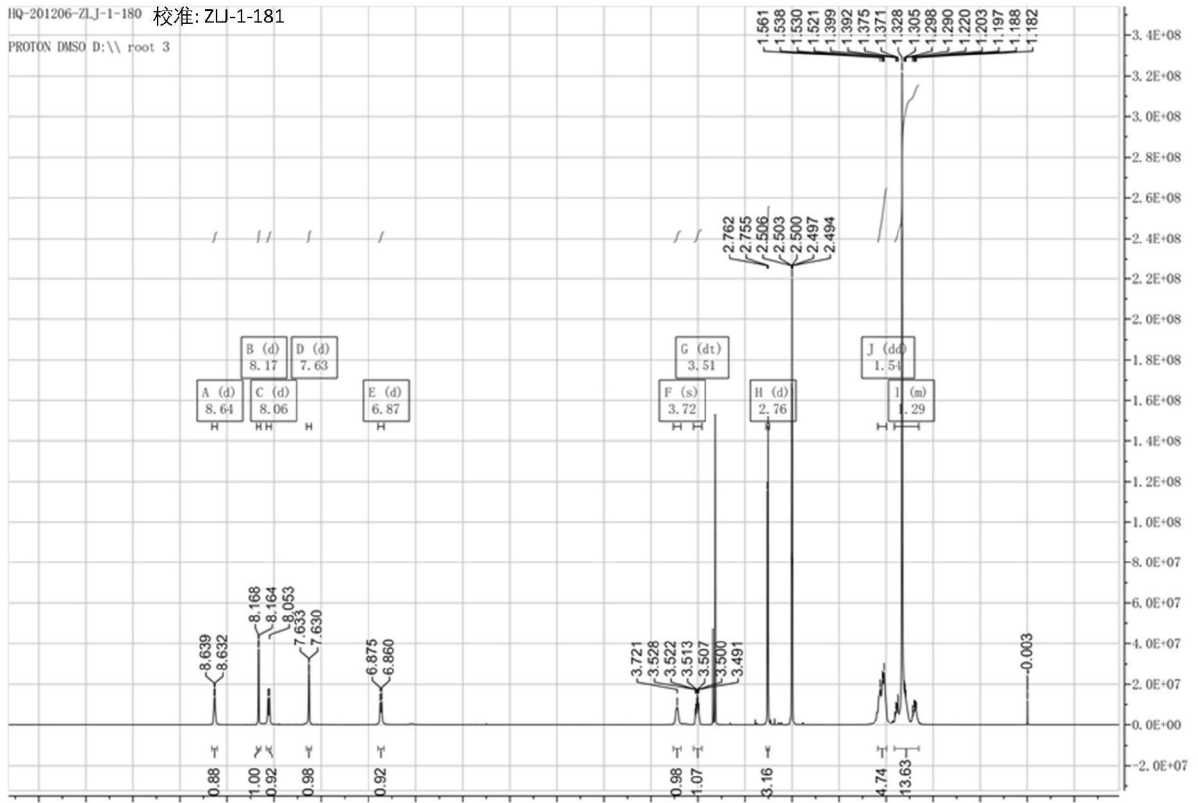


图3A

3.218 峰 1-QDa: MS-扫描: 50.00-1250.00 ES+, 棒状, CV=15

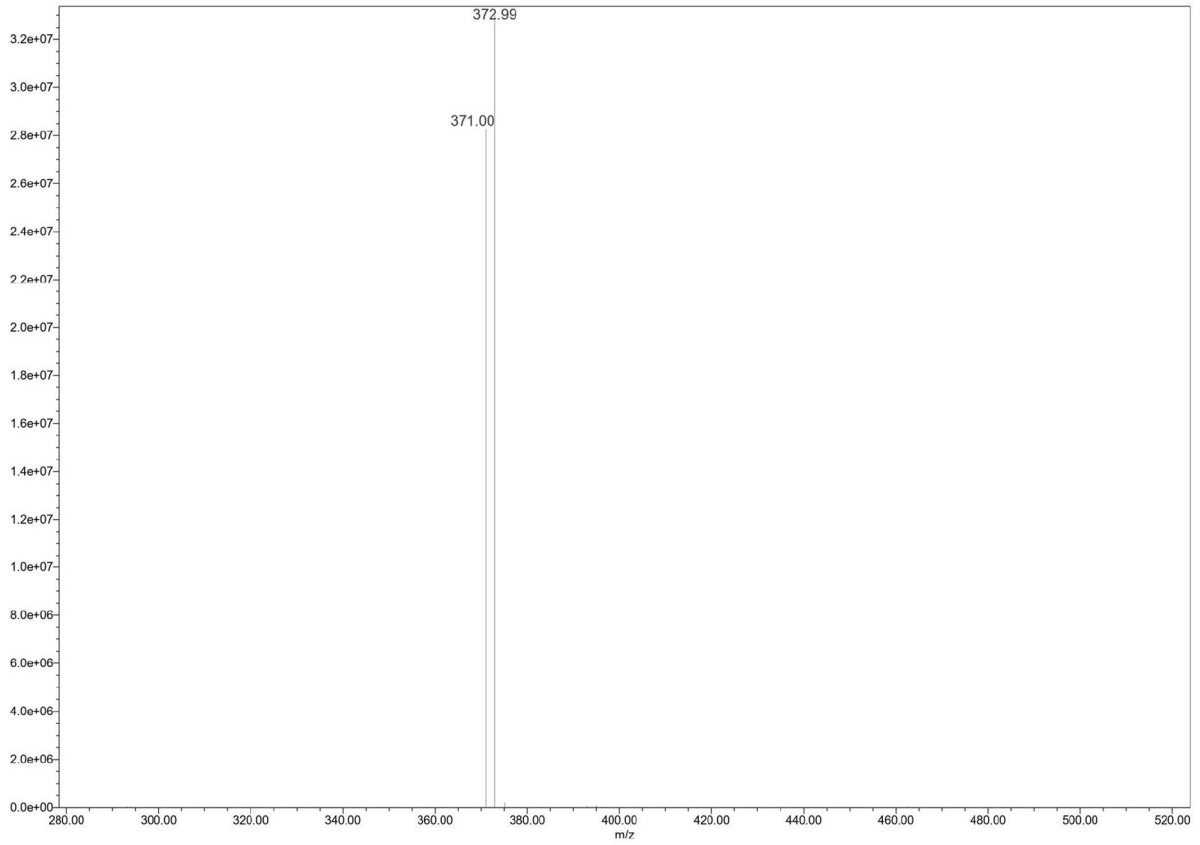


图3B

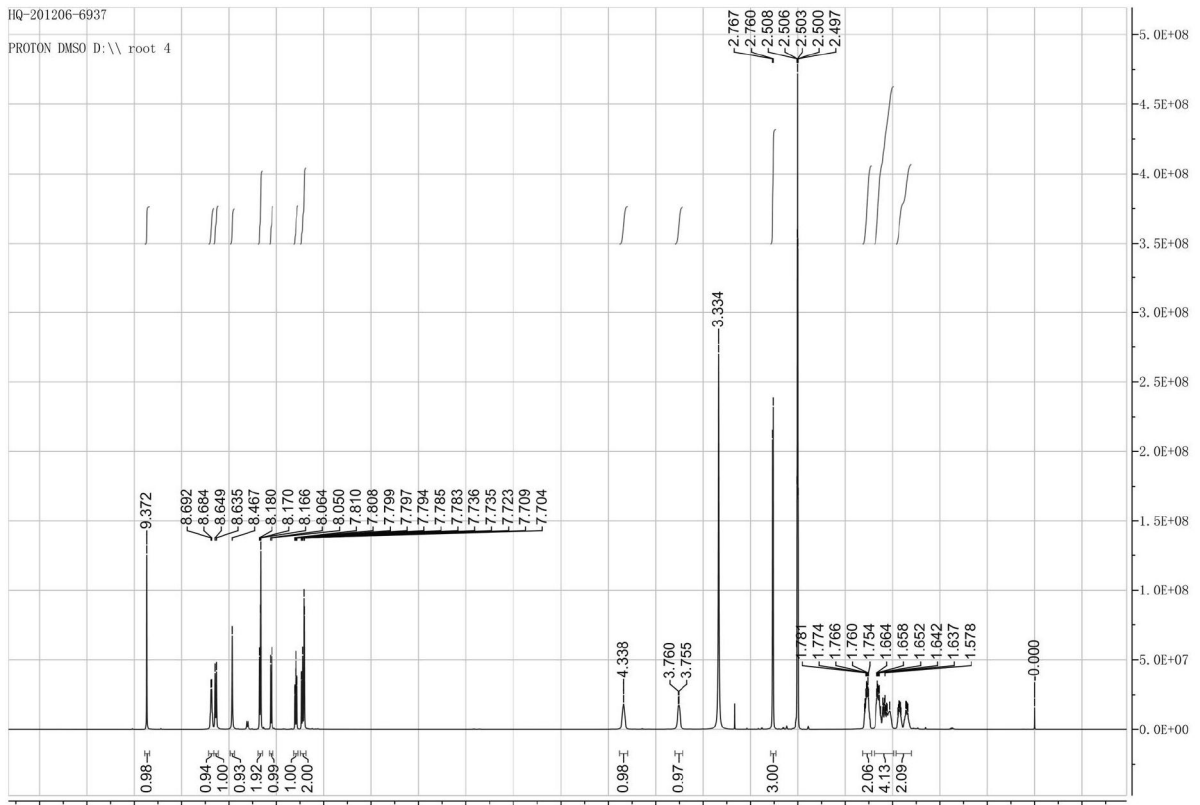


图4

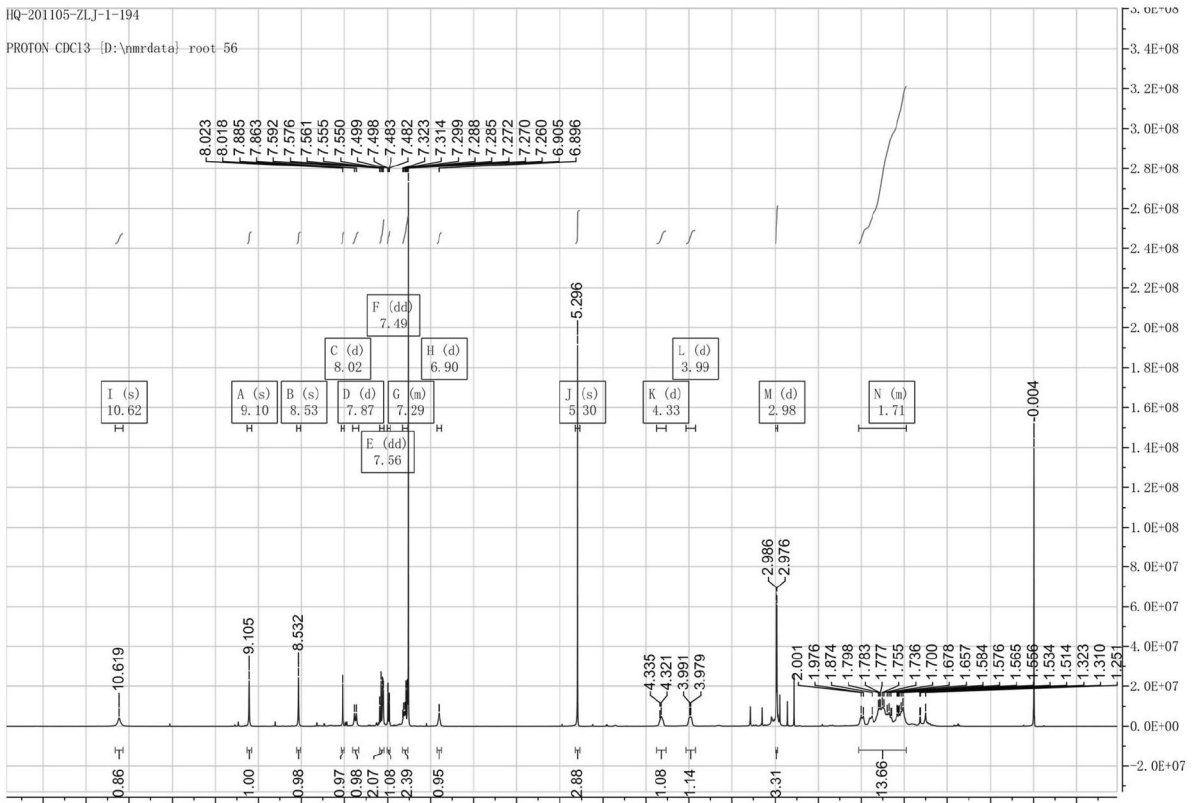


图5A

3.475 峰 1-QDa: MS-扫描: 50.00-1250.00 ES+, 棒状, CV=15

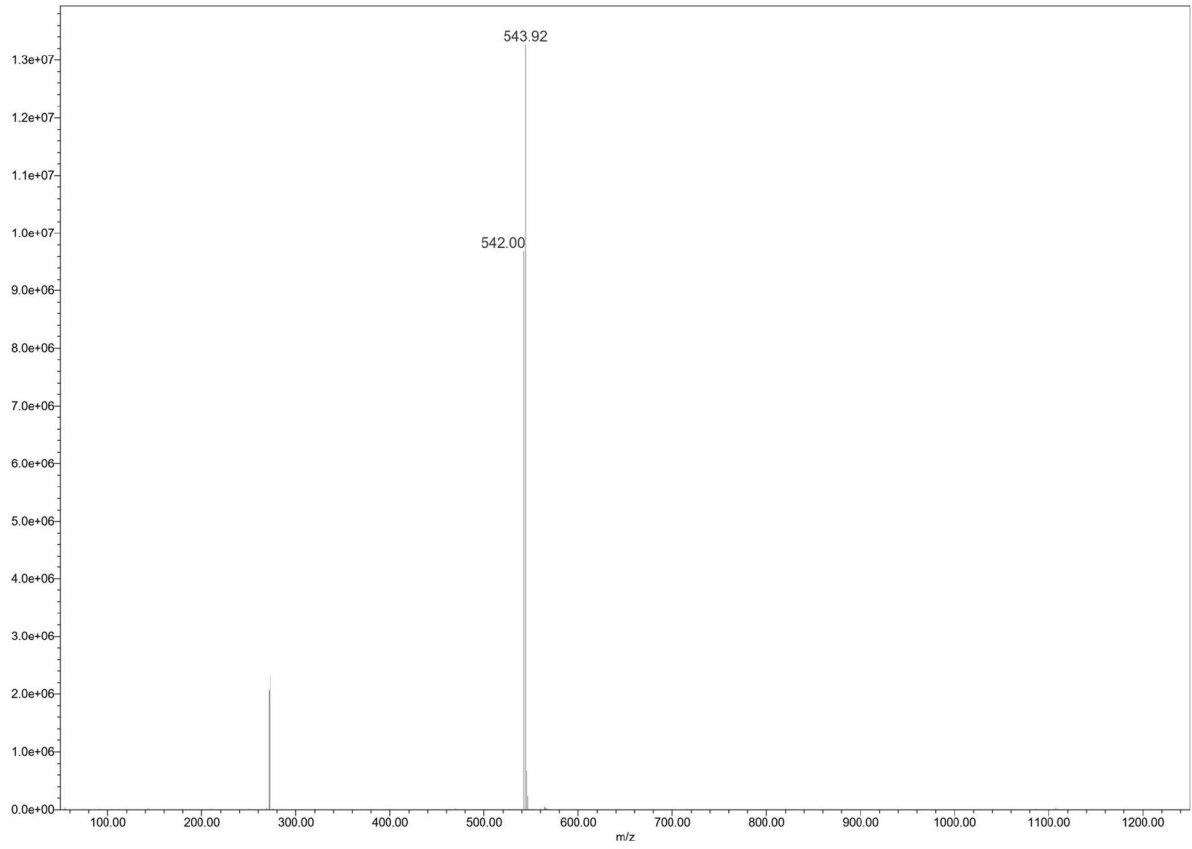


图5B

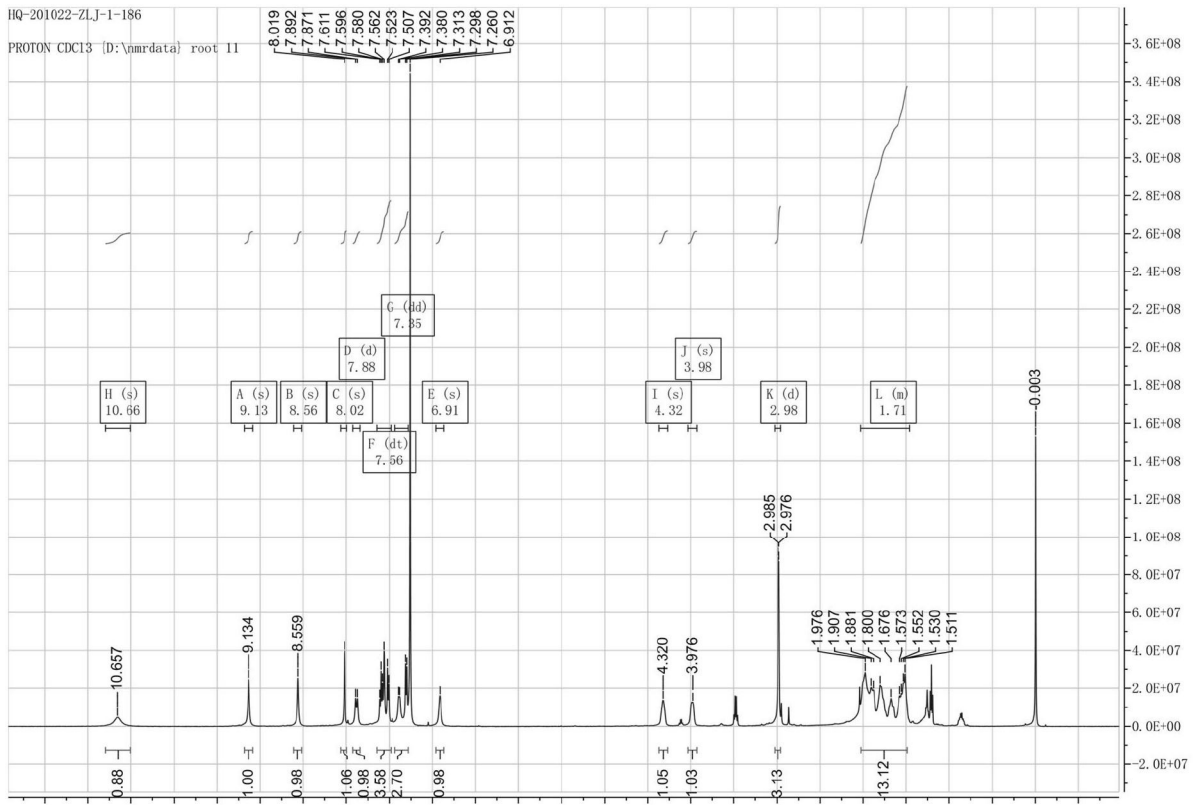


图6A

3.528 峰 1-QDa: MS-扫描: 50.00-1250.00 ES+, 棒状, CV=15

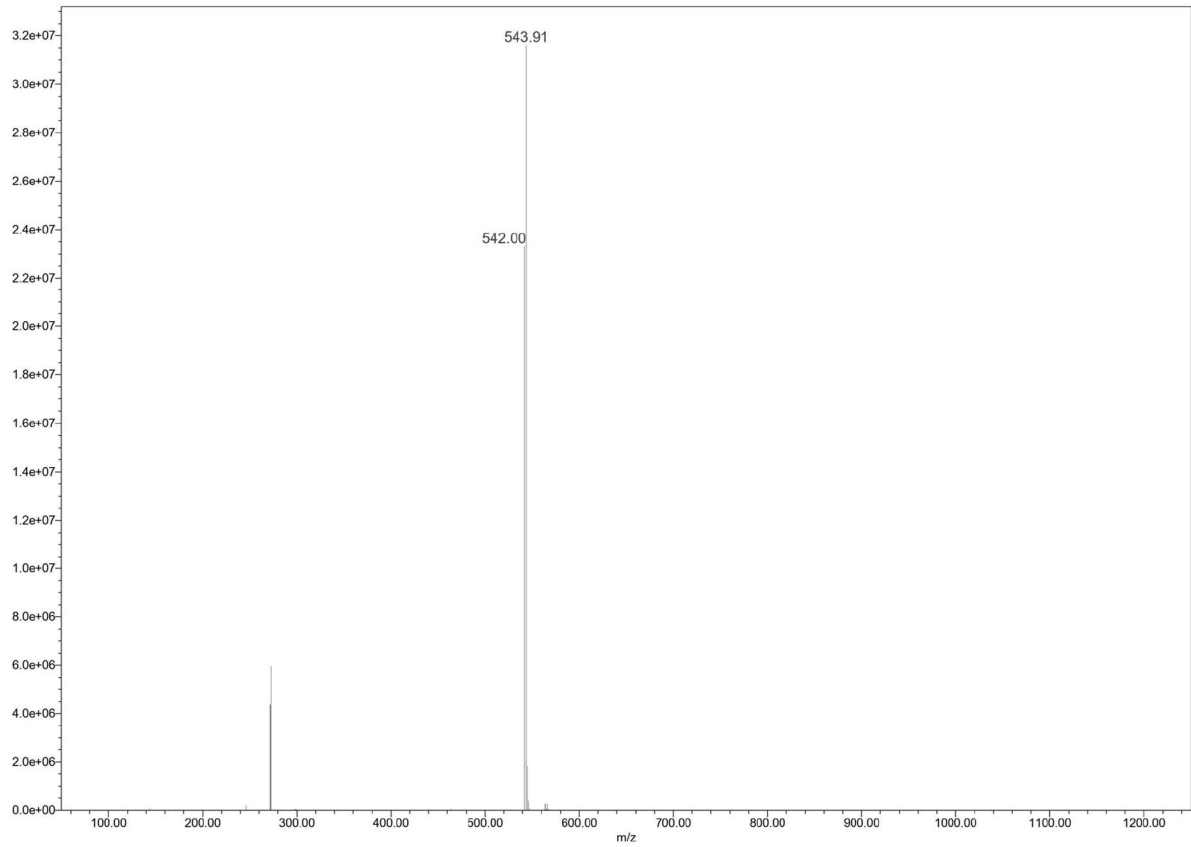


图6B

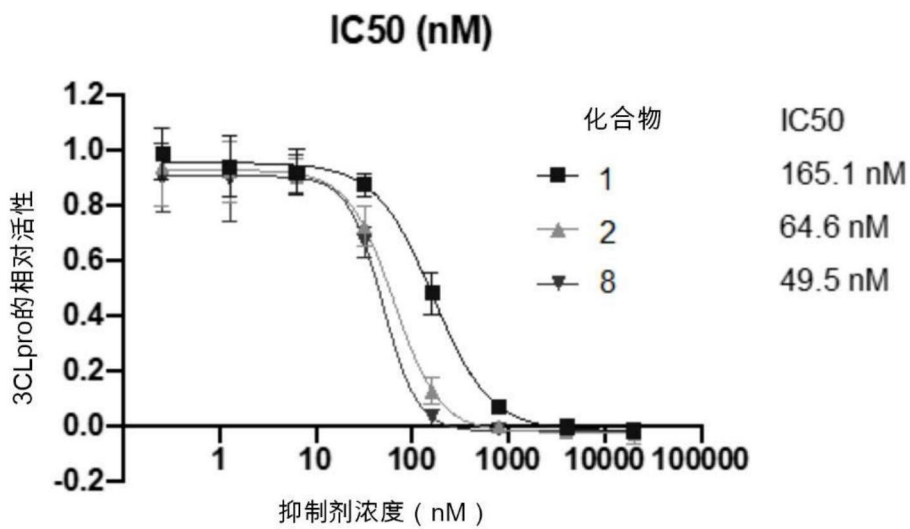


图7A

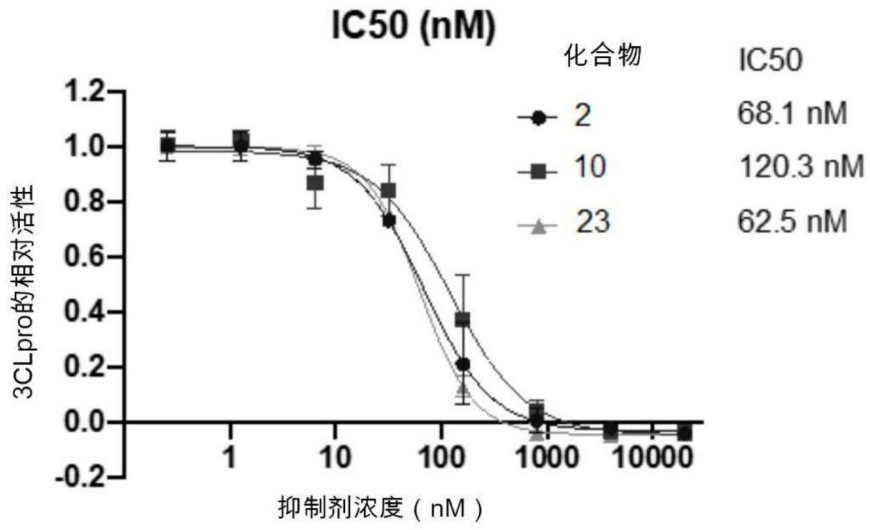
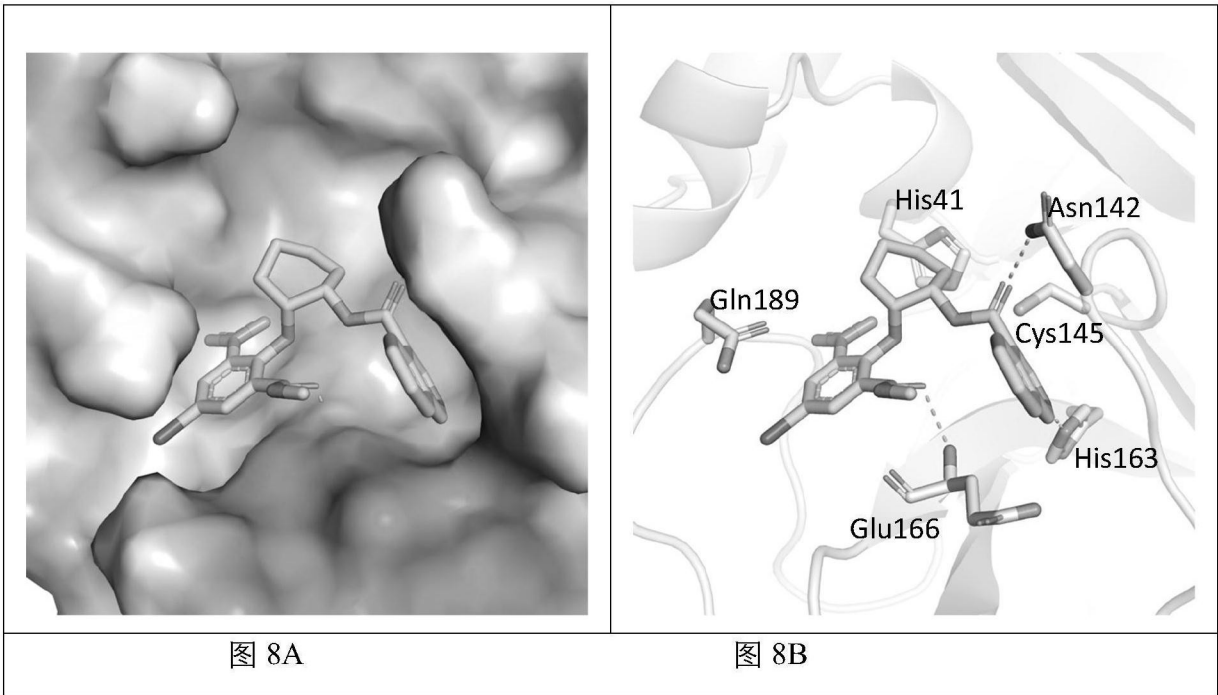


图7B



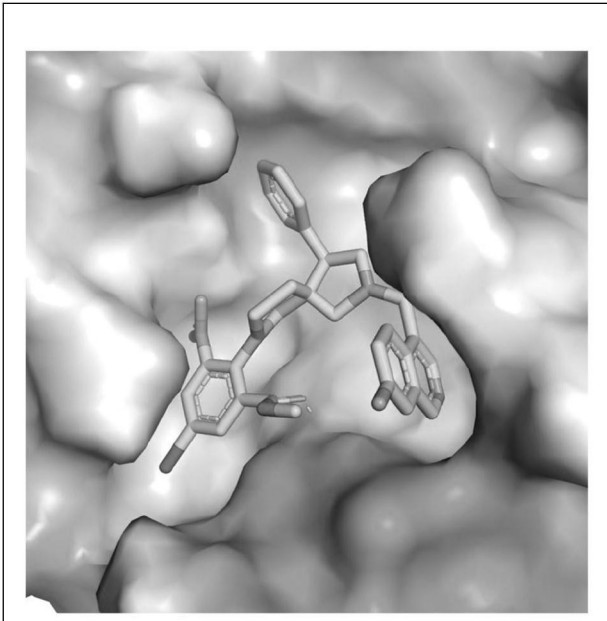


图 9A

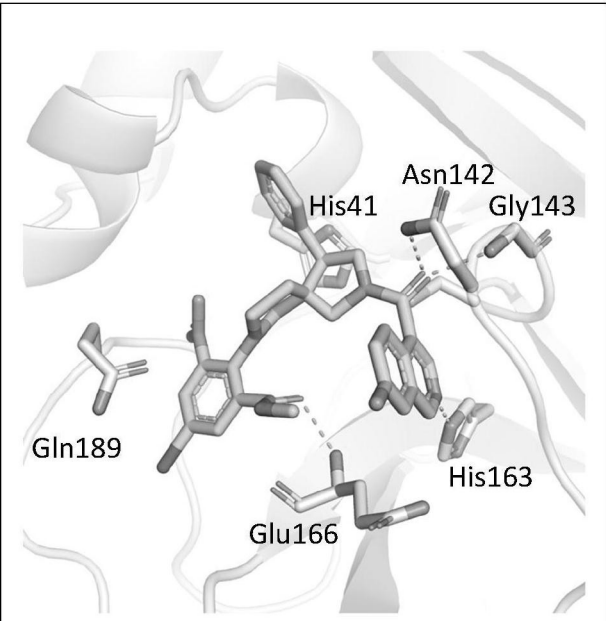


图 9B

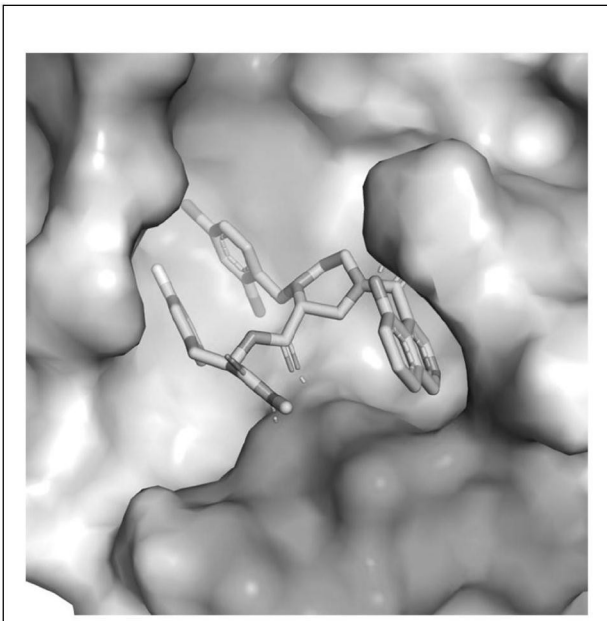


图 10A

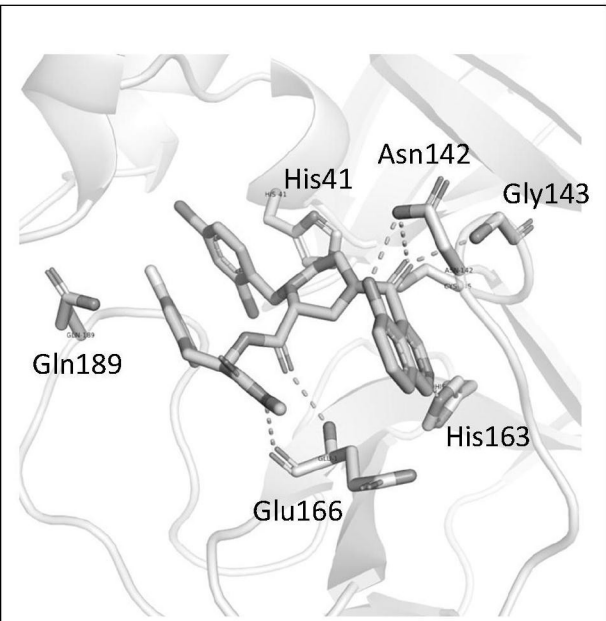


图 10B

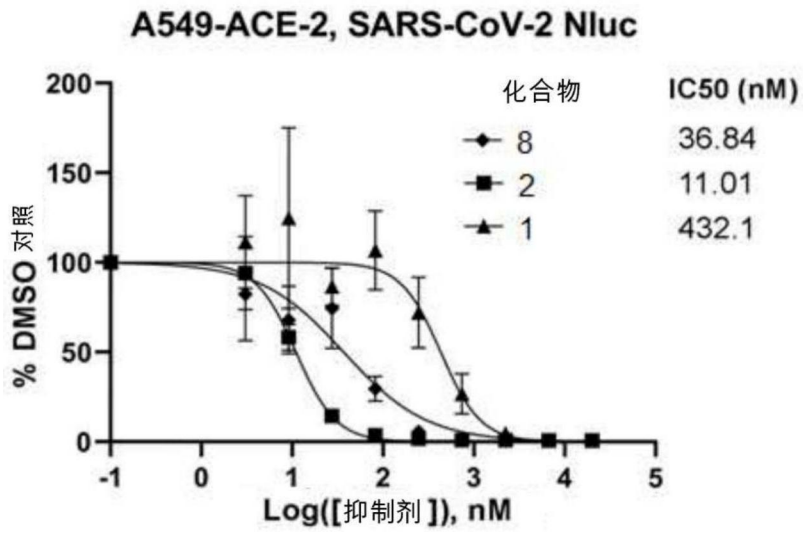


图11A

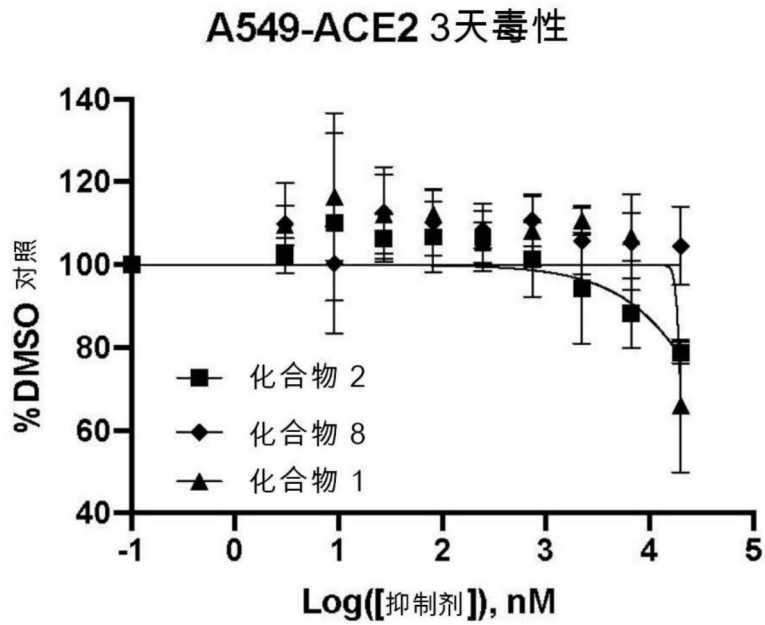


图11B

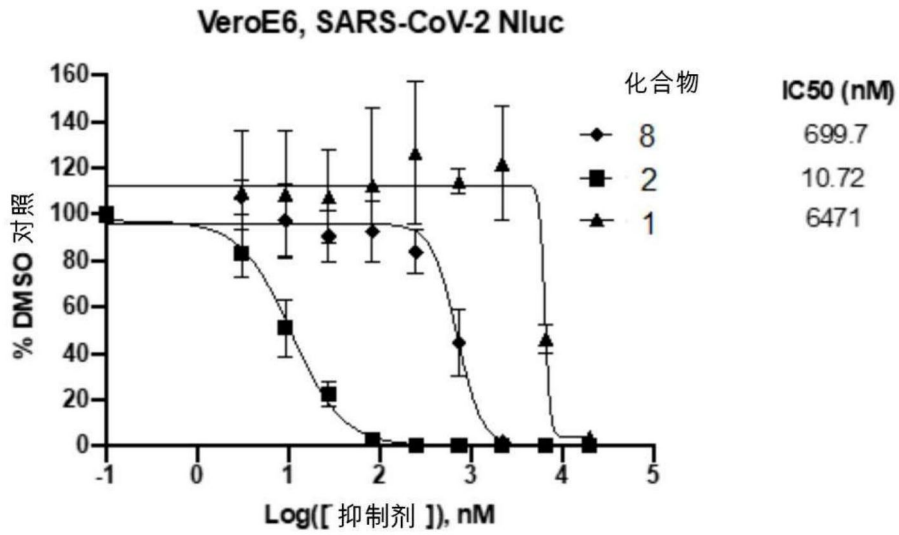


图12A

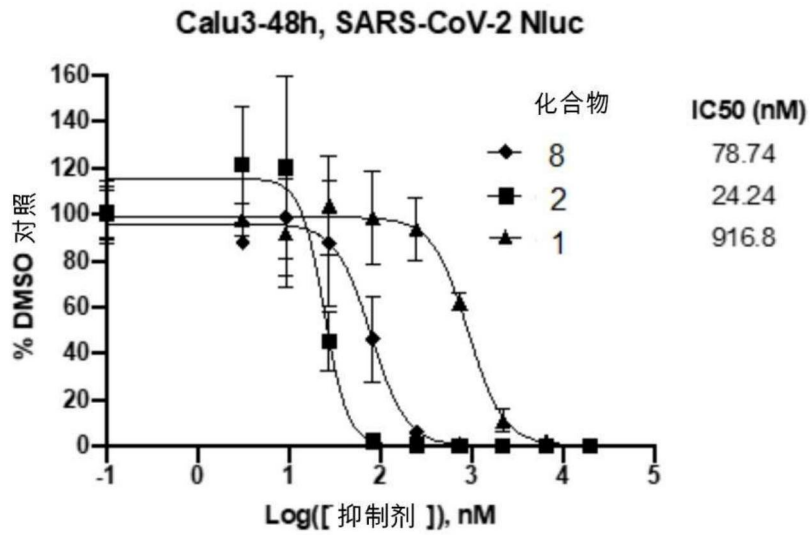


图12B

