

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日  
2017 年 12 月 7 日 (07.12.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号  
WO 2017/206955 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 277/50 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 31/426 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/087077

(22) 国际申请日: 2017 年 6 月 2 日 (02.06.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201610392348.9 2016年6月3日 (03.06.2016) CN

(71) 申请人: 华东理工大学(EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(72) 发明人: 徐可(XU, Ke); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。李洪林(LI, Honglin); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。徐玉芳(XU, Yufang); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。赵振江(ZHAO, Zhenjiang); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。朱丽丽(ZHU, Lili); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。宋文琳(SONG, Wenlin); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。童依(TONG, Yi); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

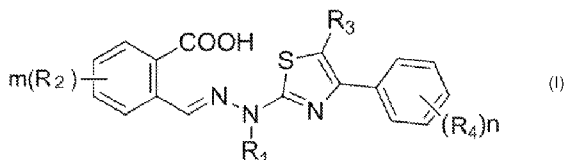
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: APPLICATIONS OF NOVEL THIAZOLE DERIVATIVE IN TREATING VIRUS INFECTION

(54) 发明名称: 新型噻唑类衍生物在治疗病毒感染中的应用



(57) Abstract: Provided are applications of a thiazole derivative in treating virus infection and in the preparation of drugs for treating virus infection. Specifically, provided are applications of a compound represented by formula (I) and a pharmaceutical composition comprising the compound represented by formula (I) in treating virus infection and in the preparation of drugs for treating virus infection.

(57) 摘要: 提供噻唑类衍生物在治疗病毒感染以及制备治疗病毒感染的药物中的应用。具体而言, 提供式 (I) 所示的化合物、含有式 (I) 化合物的药物组合物在治疗病毒感染以及制备治疗病毒感染的药物中的用途。



WO 2017/206955 A1

## 新型噻唑类衍生物在治疗病毒感染中的应用

### 技术领域

5 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及新型的噻唑类衍生物在制备治疗病毒感染的药物以及在治疗病毒感染中的应用。

### 背景技术

急性病毒感染引起的疾病是公共卫生安全的重要威胁，这些病毒不仅包括熟知的流感病毒(禽流感病毒)、手足口病毒、登革热病毒，还包括一些新发突发的新型烈性病毒如埃博拉病毒、冠状病毒等多种 RNA 病毒。急性病毒感染引起的疾病都具有一些共同特点：1) 病程短 (1-2 周)，发展快 (发病后几天内迅速发展)；2) 在高危人群中很容易引发重症乃至死亡；3) 容易引起人群传播；4) 病毒快速复制通常会引起过度炎症反应。

10 以流感病毒为例，根据美国 CDC 统计的数据，因感染流感病毒而住院的成年人死亡率在 5%-10%，每年约有 2 万人死于流感病毒感染。这还不包括几次著名的流感大流行造成的数以百万计的死亡，以及诸如 H7N9、H5N1、H5N6 甚至 H1N1 在内的禽流感病毒引发的疫情。流感病毒感染的病程在 14 天左右，重症病人在发病后的几天内病情迅速恶化直至死亡，虽然也给与了特异性抗病毒药物如达菲等进行治疗，但由于发病后期病毒浓度过高，抑制效果有限，无法挽救生命。

目前治疗流感病毒感染的主要是两种处方药，奥斯他韦 (oseltamivir, 商品名“达菲”，罗氏)和扎那米韦 (zanamivir, 商品名“乐感清”，GSK)。这两种药物是针对病毒的神经酰胺酶的抑制剂，可以抑制病毒的释放，因此在临床上证明可以缩短疾病时间和降低并发症风险，然而，这两种药物由于作用机制的限制，如不在病毒感染早期 (出现症状后 48 小时)使用，其效果将大打折扣。近期，由日本福山化学研发的抗流感病毒新药法匹拉韦 (favipiravir) 获批上市，其针对的是病毒的聚合酶，可以抑制病毒的复制，理论上比上述两种药物的抗病毒效果会更好，在疾病晚期使用也会更有效。根据估计，全球每年流感病毒的药物售值超过 2 亿美元，市场主要在欧美等发达国家。考虑到亚洲地区禽类高养殖密度的国家的药物需求，未来的抗流感病毒药物市场无疑是巨大的。

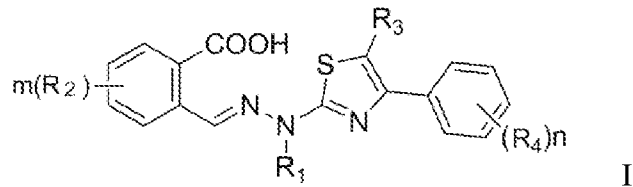
30 目前，抗病毒药物以靶向病毒的功能性蛋白为主，即针对每一个病毒需要研发针对性的药物。这种抗病毒药物虽然可以达到很高的特异性和选择性，但长期大量使用往往会出现耐药性。针对不同的病毒开发不同的药物，研发周期长，成本也高。

病毒作为寄生生活的生物体，必须依赖宿主细胞的资源进行繁殖。因此，本领域急需针对病毒赖以生存的宿主分子设计的小分子药物以便得到广谱抗病毒药物。

### 发明内容

35 本发明的目的在于提供新型的、广谱的具备抗病毒感染活性的化合物，以便用作病毒感染的治疗药物。

在第一方面, 本发明提供式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗病毒感染的药物中的用途:



5 式中,

$R_1$  选自: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基;

$R_2$  独立选自: H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、CN、NO<sub>2</sub>、羟基、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

$R^a$ 、 $R^b$  可独立选自 H 或 C1-C6 烷基

10  $R_3$  选自: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基;

$R_4$  独立选自: H、卤素;

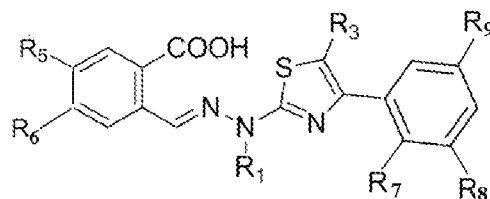
$m$  为 0-4 的整数;

$n$  为 0~5 的整数。

在具体的实施方式中, 所述病毒是 RNA 病毒, 包括但不限于: 流感病毒、呼吸道合胞体病毒、手足口病毒 (EV71)、登革热病毒 (2 型登革热病毒)、寨卡病毒、日本脑炎病毒。

在优选的实施方式中, 所述流感病毒包括但不限于: H3N2 流感病毒、H1N1 流感病毒、H7N9 流感病毒。

在具体的实施方式中, 所述化合物如式 II 所示:



20 式中,

$R_5$  和  $R_6$  独立选自: H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、羟基、NH<sub>2</sub>;

$R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  独立选自: H、卤素;

$R_1$  和  $R_3$  如上所述。

25 在具体的实施方式中,  $R_1$  选自: H、C1-C6 烷基;  $R_3$  选自: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基;  $R_5$  和  $R_6$  独立选自: H、卤素、未取代的或卤素取代的 C1-C3 烷基;  $R_7$  和  $R_8$  独立选自: H、卤素;  $R_9$  是 H。

在具体的实施方式中, 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐是选自下组的化合物或其药学上可接受的盐:

| 编号 | 化合物结构 | 编号 | 化合物结构 |
|----|-------|----|-------|
|----|-------|----|-------|

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 1    |  | 2    |  |
| 3    |  | 4    |  |
| 5    |  | 6    |  |
| 7    |  | 8    |  |
| 8-1  |  | 9    |  |
| 9-1  |  | 10   |  |
| 10-1 |  | 11   |  |
| 12   |  | 12-1 |  |
| 13   |  | 14   |  |
| 15   |  | 16   |  |
| 17   |  | 18   |  |
| 19   |  | 20   |  |
| 21   |  | 22   |  |
| 23   |  | 23-1 |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 24 |  | 25 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | 55 |  |
| 56 |  | 57 |  |
| 58 |  | 59 |  |

在具体的实施方式中，所述化合物是选自下组的化合物：

| 编号   | 化合物结构 | 编号   | 化合物结构 |
|------|-------|------|-------|
| 1    |       | 2    |       |
| 8    |       | 8-1  |       |
| 9    |       | 9-1  |       |
| 10   |       | 10-1 |       |
| 12   |       | 12-1 |       |
| 16   |       | 23   |       |
| 23-1 |       |      |       |

在第二方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐与其它抗病毒药物的组合，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

在优选的实施方式中，所述药物组合物包含 16 号化合物或其药学上可接受的盐与奥司他韦，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

5 在第三方面，本发明提供一种药物组合物在制备用于治疗病毒感染的药物中的用途，所述药物组合物含有本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

在第四方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物用于治疗病毒感染并且含有本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

10 在优选的实施方式中，所述药物组合物是适于口服的剂型，包括但不限于片剂、溶液剂、混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。

在第五方面，本发明提供一种治疗病毒感染的方法，所述方法包括将本发明第一方面所述的化合物或本发明第二或第四方面所述的药物组合物给予需要治疗病毒感染的对象。

15 在优选的实施方式中，所述病毒是 RNA 病毒，包括但不限于流感病毒、呼吸道合胞体病毒、手足口病毒(EV71)、登革热病毒(2 型登革热病毒)、寨卡病毒、日本脑炎病毒。

在进一步的优选实施方式中，所述流感病毒包括但不限于 H3N2 流感病毒、H1N1 流感病毒、H7N9 流感病毒。

20 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

## 附图说明

25 图 1 显示了 16 号化合物对流感病毒的抑制效果和细胞毒性。

图 2 显示了 10 号化合物对人手足口病毒 EV71 的抑制效果和细胞存活曲线。

图 3 显示了 16 号化合物对人呼吸道合胞病毒 RSV 的抑制效果和细胞存活曲线。

30 图 4 显示了小鼠感染致死剂量的 H7N9 后的体重变化曲线。CTRL：腹腔注射 PBS，不感染病毒；312 (16 号化合物)，腹腔注射 312，不感染病毒；1LD+PBS：腹腔注射 PBS，感染病毒；1LD+OLS：腹腔注射奥司他韦，感染病毒；1LD+312：腹腔注射 312，感染病毒；1LD+312+OLS：腹腔注射 312 和奥司他韦，感染病毒。药物从感染第一天开始每天注射一次，连续 5 天。

图 5 显示了经药物治疗的 H7N9 重度感染小鼠的存活率，其中 312 是 16 号化合物。

## 35 具体实施方式

发明人经过广泛而深入的研究，出乎意料地发现了一系列具备广谱且优异的抗病毒活性

的噻唑类衍生物。同时，这些化合物具有较低的毒性。在此基础上完成了本发明。

本发明人针对宿主细胞的核酸合成反应设计新型化合物，通过对化合物的毒性和功能进行筛选而得到最佳的候选化合物。由于病毒复制严重依赖于宿主细胞的核酸资源，病毒感染引起的过度炎症反应也依赖于基因表达，因此，阻止宿主细胞的核酸合成一方面可以抑制病毒复制，另一方面可以抑制过度的炎症反应。在正常细胞中，由于基因合成和表达处于一定的稳态，不会过分依赖新的核酸合成，因此本发明的化合物对正常细胞的毒性较小，而对病毒感染的细胞效果更为显著。

## 术语定义

本文中涉及到的一些基团定义如下：

本文中，“烷基”是指碳链长度为 1-10 个碳原子的饱和的支链或直链烷基，优选的烷基包括长 2-8 个碳原子、1-6 个、1-4 个碳原子、1-3 个碳原子不等的烷基。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、庚基等。烷基可以被 1 个或多个取代基取代，例如被卤素或卤代烷基取代。例如，烷基可以是 1-4 个氟原子取代的烷基，例如三氟甲基，或者烷基可以是 1-4 个氟原子取代的烷基。

本文中，“环烷基”是指含有脂环结构的饱和烷基，例如，C3-C6 环烷基。在具体的实施方式中，所述环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基或环己基。本文所述的环烷基可以是取代或未取代的，包括但不限于被一个或多个卤素原子，例如氟原子取代。

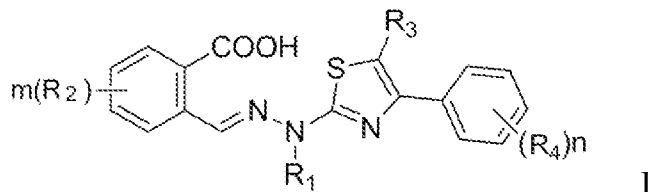
本文中，“氨基”是指结构式为“NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>”的基团，其中，R<sub>x</sub> 和 R<sub>y</sub> 可独立选自 H 或 C1-C3 烷基或 C1-C3 卤代烷基。在具体的实施方式中，本文所述的“氨基”是指 NH<sub>2</sub>。

在本文中，“卤素”是指氟、氯、溴和碘。在优选的实施方式中，卤素是氯或氟；更优选氟。

## 本发明的化合物

本发明人出乎意料地发现了一系列具备广谱且优异的抗病毒活性的噻唑类衍生物。这些化合物在动物实验中显示出优异的抗病毒活性。

在具体的实施方式中，本发明的化合物是式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐：



式中，

R<sub>1</sub> 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基；

R<sub>2</sub> 独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、

CN、NO<sub>2</sub>、羟基、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>可独立选自 H 或 C1-C6 烷基

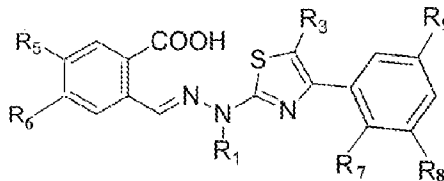
R<sub>3</sub> 选自: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基;

R<sub>4</sub> 选自: H、卤素;

5 m 为 0~4 的整数;

n 为 0~5 的整数。

在优选的实施方式中, 在优选的实施方式中, 本发明的化合物如式 II 所示:



式中,

10 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 独立选自: H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、羟基、NH<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 独立选自: H、卤素;

R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub> 如上所述。

15 在进一步的实施方式中, R<sub>1</sub> 选自: H、C1-C6 烷基, 优选 C1-C3 烷基; R<sub>3</sub> 选自: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基, 优选 C1-C3 烷基; R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 独立选自: H、卤素, 优选 F, 未取代的或卤素, 优选 F 取代的 C1-C3 烷基; R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 独立选自: H、卤素, 优选 Cl; R<sub>9</sub> 是 H。

## 病毒

20 本文所用的术语“病毒”与本领域技术人员通常理解的含义相同, 其由核酸分子 (DNA 或 RNA) 与蛋白质构成的或仅由蛋白质构成 (例如朊病毒)。病毒个体微小, 结构简单。病毒没有细胞结构, 由于没有实现新陈代谢所必需的基本系统, 所以病毒自身不能复制。但是当它接触到宿主细胞时, 它的核酸物质侵入宿主细胞内, 借助后者的复制系统, 按照病毒基因的指令复制新的病毒。

25 本发明人出乎意料地发现一系列新型的噻唑类衍生物对病毒感染具备良好的治疗效果。在具体的实施方式中, 本文所述的病毒是指 RNA 病毒 (RNA virus)。RNA 病毒是生物病毒的一种, 它们的遗传物质由核糖核酸组成 (RNA ribonucleic acid), 通常核酸是单链的 (ssRNA single-stranded RNA), 也有双链的 (dsRNA double-stranded RNA)。

30 在具体的实施方式中, 本文所述的 RNA 病毒包括但不限于: 流感病毒、呼吸道合胞体病毒、手足口病毒(EV71)、登革热病毒(2 型登革热病毒)、寨卡病毒、日本脑炎病毒。在优选的实施方式中, 所述流感病毒包括但不限于: H3N2 流感病毒、H1N1 流感病毒、H7N9 流感病毒。

在上述化合物的基础上, 本发明进一步提供一种用于治疗 RNA 病毒感染的药物组合物,

该组合物含有治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括但不限于无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及5 与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)胺基甲烷(TRIS, 胺丁三醇)和 N-甲基葡糖胺形成的无机和有机碱盐。

虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定本发明药物组合物中每种活性成分的最佳剂量。一般情况下，本发明的化合物或其药学上可接受的盐，对哺乳动物每天口服给药，药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克。10 例如，单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克，最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次，每天为一片或多片，每片含有约 0.1 到 50 毫克，合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

本发明的药物组合物可被配制成适合各种给药途径的制剂形式，包括但不限于被配制成用于肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途途径给药的形式，用于治疗肿瘤和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于15 特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

20 本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类。本发明的化合物或其药物组合物可用于治疗溃疡性结肠炎。

本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

25 合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸盐类，如镁硬脂酸钙，硬脂酸或聚乙二醇。如果需要，可以30 给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，可以应用浓缩糖类溶液。此类溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，35 用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

在进一步的研究中，本发明人出乎意料地发现，本发明的化合物与其它抗病毒药物，例如奥司他韦联用可以产生更佳的治疗效果。因此，本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐与其它抗病毒药物，例如奥司他韦的组合，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

5 在优选的实施方式中，本发明的药物组合物中的化合物是 16 号化合物。

因此，本发明还提供一种治疗 RNA 病毒感染的方法，该方法包括给予需要治疗的对象以本发明的化合物或包含本发明化合物的药物组合物。

10 给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法，可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外、皮下、静脉、肌肉、腹腔内、透皮、口腔、鞘内、颅内、鼻腔或外用途给药。

本发明也包括本发明化合物在制备治疗 RNA 病毒感染的药物中的用途。

15 此外，本领域技术人员基于本领域的公知常识和本发明的内容可以知晓，本发明化合物因其中所含的羧基而能形成盐或酯，进而可以形成前药。

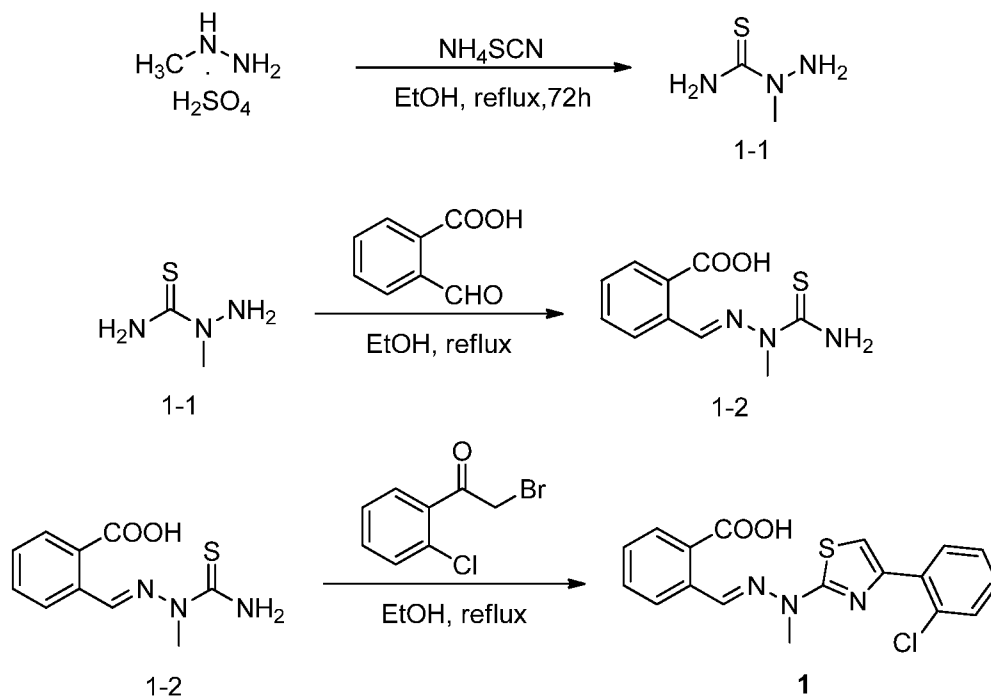
### 本发明的优点

1. 本发明首次发现了一系列具备广谱且优异的抗病毒活性的噻唑类衍生物；
2. 本发明的化合物对正常细胞的毒性较低
- 20 3. 本发明的化合物为研究和开发新一代抗病毒药物奠定了物质基础，从而具备很重要的学术价值与现实意义。

25 以下结合具体实施案例对本发明的技术方案进一步描述，但以下实施例不构成对本发明的限制，所有依据本发明的原理和技术手段采用的各种施用方法，均属于本发明范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

### 实施例 1:

(E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)肼基]噻唑 1



### 2-甲基氨基硫脲 (1-1)

称取 2.5 g(17.3 mmol)甲基肼硫酸盐于 250 ml 单口瓶中, 加入 100 ml 乙醇, 搅拌下加入 1.6 g(20.8 mmol)硫氰酸铵, 加热至回流, 反应 72 h 后, 将反应液冷至室温, 抽滤, 滤液旋干

5 硅胶柱层析(DCM/MeOH = 40:1), 分第二个副产物, 得白色粉末状固体 0.63 g, 产率 34.2%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  7.36 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). GC-MS (EI) calcd for  $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$  [M] $^+$  105.0, found 105.0.

### 2-甲基-1-(2-羧基苄差基)氨基硫脲(1-2)

称取 80 mg(0.76 mmol)化合物(1)于 50 ml 单口瓶中, 加入 20 ml 乙醇, 搅拌下加入邻羧基苯甲醛 114 mg(0.76 mmol), 加热至回流, TLC 监测反应至原料转化完全, 将反应液冷至

10 室温, 旋干溶剂, 硅胶柱层析(DCM/MeOH = 120:1), 得白色粉末状固体 100 mg, 产率 56%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.36 (br, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). LC-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$  238.1, found 238.1.

### 15 (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)肼基]噻唑 1

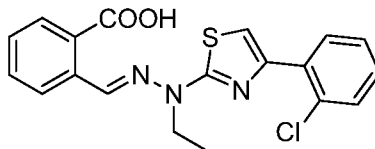
称取 100 mg(0.42 mmol)化合物(2) 于 50 ml 单口瓶中, 加入 10 ml 乙醇, 搅拌下加入 65  $\mu\text{L}$  (0.42 mmol)2'-氯-2-溴苯乙酮, 升温至回流, TLC 跟踪反应至原料转化完全, 将反应液冷至室温, 旋干溶剂, 硅胶柱层析(DCM/MeOH = 120:1), 得黄色粉末状固体 106 mg, 产率 67.9%, Mp. 210.4-212.0 $^{\circ}\text{C}$ 。

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (td,  $J_1$  = 7.4 Hz,  $J_2$  = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (td,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.98, 168.57, 147.11, 136.94, 135.17, 133.42, 132.48, 131.51, 131.09, 130.98, 130.75, 130.16, 129.45, 129.19, 127.63, 126.51, 111.41, 32.88. HRMS (ESI) calcd for

25  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$  [M+H] $^+$  372.0574, found 372.0575.

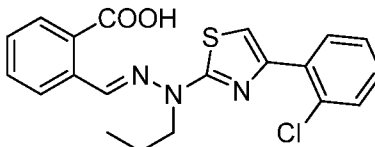
采取类似的方法, 本发明人利用相应的起始材料进一步合成了以下化合物:

## (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-乙基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 2



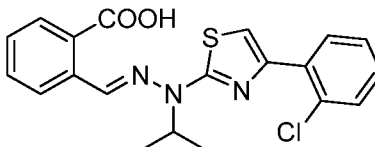
Mp. 203.3-204.1°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.32 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 3H), 7.66 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.32 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.56, 168.36, 147.34, 137.00, 135.42, 133.53, 132.50, 131.53, 131.12, 130.92, 130.72, 130.22, 129.42, 129.19, 127.62, 126.62, 111.22, 40.38, 10.33. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.0730, found 386.0728.

## (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-丙基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 3



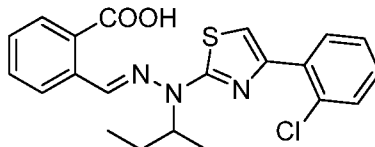
Mp. 172.6-173.4°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.35 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.5 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.36 (t,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.54, 168.22, 146.95, 136.63, 134.96, 133.17, 132.11, 131.10, 130.74, 130.55, 130.34, 129.82, 129.04, 128.80, 127.26, 126.09, 110.77, 46.31, 17.98, 11.17. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.0887, found 400.0879.

## (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-异丙基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 4



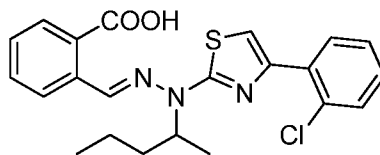
Mp. 185.4-187.0°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.35 (br, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36 (td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 1.57 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.22, 168.21, 146.90, 137.32, 135.23, 133.14, 132.07, 131.06, 130.64, 130.58, 130.39, 129.88, 128.97, 128.78, 127.28, 125.91, 111.12, 49.61, 18.07, 18.07. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.0887, found 400.0885.

## (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-(2-丁基)-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 5



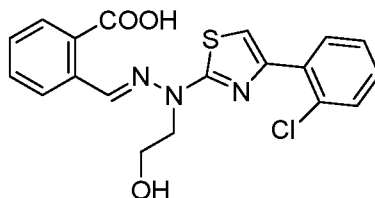
Mp. 170.5-170.6°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.32 (br, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.67 (t,  $J_1 = 7.6$  Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36 (td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.66, 168.19, 146.97, 137.03, 135.24, 133.19, 132.13, 131.04, 130.67, 130.58, 130.39, 129.70, 128.98, 128.77, 127.29, 125.91, 111.04, 55.67, 25.26, 16.33, 11.14. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.1043, found 414.1029.

## (E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-(2-戊基)-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 6



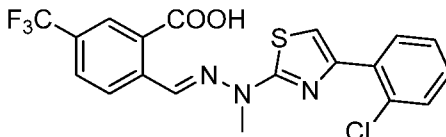
Mp. 146.7-147.0°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.35 (br, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36 (td,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.53 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.89 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.68, 168.20, 146.98, 137.04, 135.30, 133.20, 132.14, 131.00, 130.68, 130.59, 130.40, 129.68, 128.99, 127.30, 125.90, 111.09, 53.81, 34.20, 19.46, 16.46, 13.60. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  428.1200, found 428.1193.

(E)-4-(2-chlorophenyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-(2-(4-carboxyphenyl)vinyl)pyrazol-5-yl]pyrazole 7



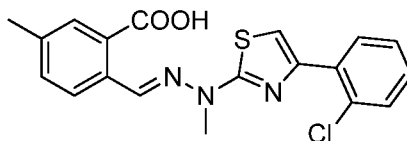
Mp. 187.9-188.9°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.24 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.98-7.01 (m, 3H), 7.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36 (td,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H), 4.35 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.64, 168.23, 146.87, 136.89, 134.91, 133.15, 131.99, 131.19, 130.71, 130.46, 130.32, 130.16, 129.04, 128.79, 127.22, 126.28, 110.78, 56.24, 47.46. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  402.0679, found 402.0678.

(E)-4-(2-chlorophenyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-(2-(4-carboxyphenyl)vinyl)pyrazol-5-yl]pyrazole 8



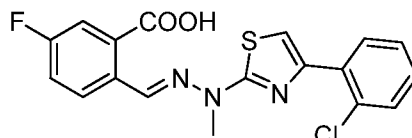
Mp. 209.3-210.7°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  14.02 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.33, 167.17, 146.79, 138.38, 135.01, 132.91, 131.12, 130.70, 130.37, 129.14, 128.57, 128.25, 128.20, 127.26, 127.04, 125.10, 122.40, 111.51, 32.68. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{SClF}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440.0447, found 440.0433.

(E)-4-(2-chlorophenyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-(2-(4-carboxyphenyl)vinyl)pyrazol-5-yl]pyrazole 9



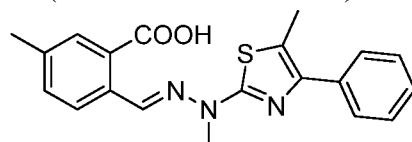
Mp. 231.3-232.5°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.30 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.60, 168.35, 146.68, 138.54, 136.64, 133.03, 132.70, 132.07, 131.11, 130.86, 130.67, 130.34, 129.83, 129.00, 127.21, 126.04, 110.84, 32.39, 20.69. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.0730, found 386.0738.

(E)-4-(2-chlorophenyl)-2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-(2-(4-carboxyphenyl)vinyl)pyrazol-5-yl]pyrazole 10



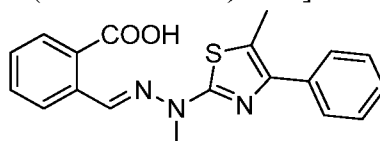
Mp. 228.6-229.7°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.28 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36 (td, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.55, 168.01, 159.74 (d, <sup>1</sup>*J* = 249 Hz), 146.67, 133.68, 133.10, 131.50, 131.12, 130.72, 130.32, 130.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz), 129.06, 127.23, 125.53 (d, <sup>4</sup>*J* = 3.1 Hz), 121.75 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz), 118.76 (d, <sup>2</sup>*J* = 22 Hz), 111.13, 32.28. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FSCl [M+H]<sup>+</sup> 390.0479, found 390.0475.

(E)-5-甲基-4-苯基-2-[1-甲基-2-(4-甲基-2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **11**



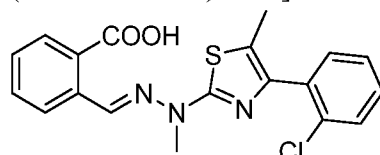
Mp. 243.2-245.2°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.24 (br, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.35, 165.40, 145.43, 138.33, 135.76, 135.16, 132.68, 132.22, 130.86, 129.62, 128.24, 128.24, 127.85, 127.85, 127.06, 125.89, 119.27, 31.85, 20.68, 12.24. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 366.1276, found 366.1273.

(E)-5-甲基-4-苯基-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **12**



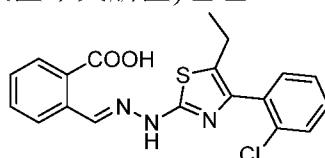
Mp. 222.7-224.9°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.32 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.24, 165.36, 145.47, 135.66, 135.13, 134.90, 131.98, 130.58, 129.70, 128.59, 128.25, 128.25, 127.86, 127.86, 127.09, 125.94, 119.44, 31.93, 12.24. HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M-H]<sup>-</sup> 350.0963, found 350.0951.

(E)-4-(2-氯苯基)-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **13**



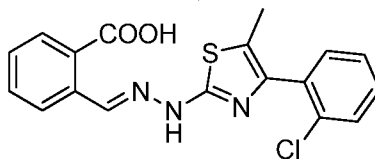
Mp. 208.8-209.8°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.46 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.98, 166.46, 144.56, 136.46, 135.29, 134.54, 133.25, 132.50, 132.31, 131.05, 130.72, 130.26, 130.01, 129.09, 127.49, 126.42, 121.85, 32.46, 12.16. HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl [M+H]<sup>+</sup> 386.0730, found 386.0727.

(E)-5-乙基-4-(2-氯苯基)-2-(2-羧基苄叉胍基)噻唑 **14**



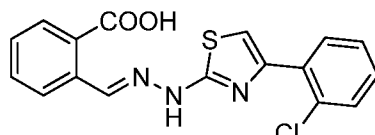
Mp. 223.9-223.9°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12.57 (br, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 2.49 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  169.28, 165.92, 144.14, 140.84, 135.89, 135.46, 133.99, 133.03, 133.02, 131.46, 130.81, 130.73, 130.60, 129.73, 128.09, 127.73, 127.01, 20.99, 17.25. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.0730, found 386.0729.

(E)-5-甲基-4-(2-氯苯基)-2-(2-羧基苄叉肼基)噻唑 **15**



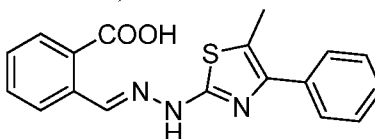
Mp. 217.6-217.8°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12.7(br, 2H), 8.77(s, 1H), 7.99(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.87(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.62(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.562-7.543(m, 1H), 7.481-7.397(m, 4H), 2.14(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.65, 165.18, 144.49, 140.16, 135.25, 134.56, 133.21, 132.46, 130.83, 130.14, 130.03, 129.11, 127.45, 126.37, 119.49, 12.15. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.0574, found 372.0569.

(E)-4-(2-氯苯基)-2-(2-羧基苄叉肼基)噻唑 **16**



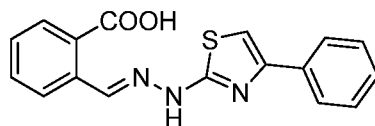
Mp. 200.2-200.9°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.2(br, 1H), 12.4(br, 1H), 8.82(s, 1H), 8.00(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89-7.86(m, 2H), 7.64(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53(dd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.49(td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.42(td,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.36(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.63, 167.77, 147.63, 140.76, 135.08, 133.71, 132.43, 131.54, 131.23, 130.83, 130.83, 130.26, 129.47, 129.28, 127.69, 126.47, 109.26. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.0417, found 358.0417.

(E)-5-甲基-4-苯基-2-(2-羧基苄叉肼基)噻唑 **17**

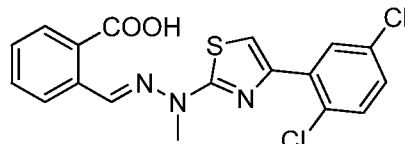


Mp. 215.9-216.0°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12.7 (br, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.66, 164.72, 146.00, 140.05, 135.64, 135.24, 132.36, 130.83, 130.12, 129.08, 128.73, 128.73, 128.35, 128.35, 127.51, 126.33, 117.61, 12.74. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.0963, found 338.0954.

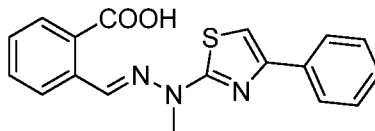
(E)-4-苯基-2-(2-羧基苄叉肼基)噻唑 **18**



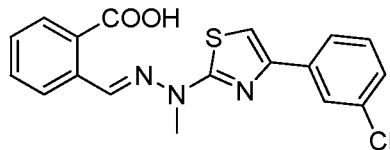
Mp. 163.8-165.6°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  13.45(br, 1H), 12.49 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  168.53, 168.53, 150.97, 140.58, 135.02, 134.99, 132.31, 130.74, 130.15, 129.15, 128.96, 128.96, 127.90, 126.34, 125.90, 125.90, 104.20. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  322.0650, found 322.0656.

(E)-4-(2,5-二氯苯基)-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **19**

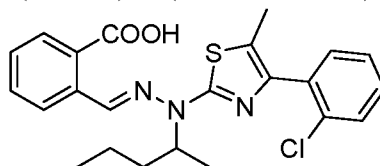
Mp. 268.4-269.5°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.31 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.68, 168.15, 145.13, 136.79, 134.70, 134.21, 132.14, 132.06, 131.85, 130.59, 130.17, 129.76, 129.20, 128.84, 128.58, 126.13, 112.31, 32.49. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 406.0184, found 406.0187.

(E)-4-苯基-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **20**

Mp. 205.6-206.8°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.31 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 169.45, 168.20, 150.18, 136.35, 134.80, 134.49, 132.07, 130.60, 129.71, 128.76, 128.56, 128.56, 127.59, 126.09, 125.54, 125.54, 105.97, 32.51. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 338.0963, found 338.0963.

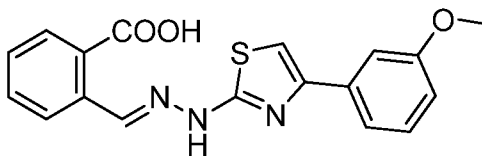
(E)-4-(3-氯苯基)-2-[1-甲基-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **21**

Mp. 244.7-245.4°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.32 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 169.57, 168.18, 148.56, 136.64, 136.50, 134.72, 133.48, 132.06, 130.59, 130.44, 129.76, 128.81, 127.28, 126.12, 125.16, 124.05, 107.56, 32.52. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl [M+H]<sup>+</sup> 372.0574, found 372.0574.

(E)-5-甲基-4-(2-氯苯基)-2-[1-(2-戊基)-2-(2-羧基苄叉基)胍基]噻唑 **22**

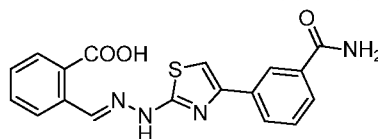
Mp. 89.9-90.1°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.29 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 5.05-4.96 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 168.23, 166.06, 144.08, 136.14, 135.46, 134.09, 132.79, 132.09, 131.93, 130.58, 129.64, 129.60, 129.48, 128.56, 126.95, 125.73, 121.62, 53.39, 34.01, 19.41, 16.35, 13.58, 11.52. HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl [M+H]<sup>+</sup> 442.1356, found 442.1354.

(E)-2-((2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)亚胍基)甲基)苯甲酸(**52**)



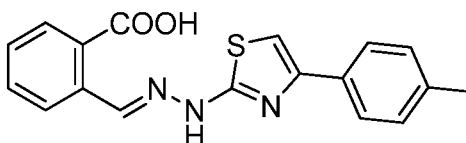
熔点: 167.3-167.9 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.80 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.67, 168.52, 159.99, 150.90, 140.75, 136.52, 135.04, 132.36, 130.81, 130.40, 130.12, 129.26, 126.43, 118.41, 113.80, 111.31, 104.71, 55.52. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$  352.0756, found 352.0754. Purity: 95.56% ( $t_R$  7.94 min).

(E)-2-((2-(4-(3-氨基甲酰基苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)苯甲酸(53)



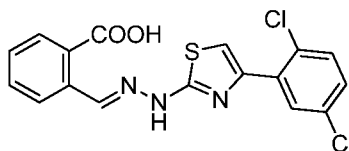
熔点: 297.9-298.4 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (dd,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.77, 168.67, 168.44, 150.57, 140.83, 135.19, 135.14, 135.02, 132.40, 130.83, 130.36, 129.31, 129.03, 128.62, 126.91, 126.46, 125.36, 105.00. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$  367.0865, found 367.0863. Purity: 97.89% ( $t_R$  7.832 min).

(E)-2-((2-(4-(对甲苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)苯甲酸(54)



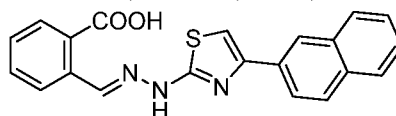
熔点: 225.5-226.1 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.80 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.73, 168.55, 151.12, 140.69, 137.26, 135.04, 132.50, 132.29, 130.80, 130.56, 129.63, 129.22, 126.39, 125.96, 103.37, 21.27. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$  336.0807, found 336.0808. Purity: 96.31% ( $t_R$  13.17 min).

(E)-2-((2-(4-(2,5-二氯苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)苯甲酸(55)



熔点: 205.0-206.0 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 168.67, 167.90, 146.07, 141.15, 135.02, 134.92, 132.65, 132.33, 132.28, 130.82, 130.74, 130.62, 129.74, 129.35, 129.03, 126.46, 110.57. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}_2 [\text{M}-\text{H}]^-$  389.9871, found 389.9871. Purity: 97.66% ( $t_R$  9.88 min).

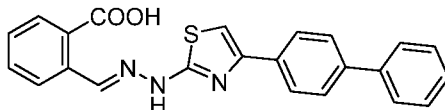
(E)-2-((2-(4-(2,5-二氯苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)苯甲酸(56)



熔点: 238.1-239.4 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.80 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40

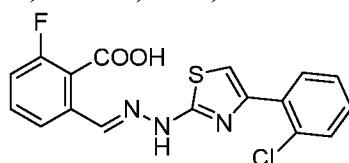
(s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.96-7.89 (m, 4H), 7.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 168.75, 168.68, 151.02, 140.83, 135.07, 133.65, 132.92, 132.58, 132.40, 130.85, 130.39, 129.29, 128.63, 128.57, 128.05, 126.90, 126.47, 124.57, 124.43, 105.15. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.0963, found 374.0959. Purity: 96.39% ( $t_{\text{R}}$  19.11 min).

(E)-2-((2-(4-(蔡-2-基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)苯甲酸(**57**)



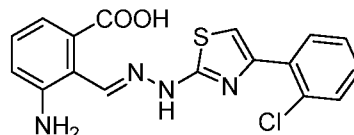
熔点: 227.1-228.1°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 4H), 7.64 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 169.31, 169.31, 151.40, 141.42, 140.82, 140.22, 135.75, 134.93, 133.11, 131.52, 130.98, 130.12, 129.97, 128.62, 127.99, 127.63, 127.26, 127.14, 105.26. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.1120, found 400.1114. Purity: 97.60% ( $t_{\text{R}}$  9.16 min).

(E)-2-((2-(4-(2-氯苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)-6-氟苯甲酸(**58**)



熔点: 211.2-211.7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (dd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 167.56, 166.14, 160.51, 158.06, 147.64, 138.21, 138.17, 133.94, 133.89, 133.68, 131.54, 131.25, 130.83, 129.53, 127.72, 122.04, 116.51, 116.29, 109.58. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SClF}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  374.0166, found 374.0164. Purity: 97.09% ( $t_{\text{R}}$  12.05 min).

(E)-2-((2-(4-(2-氯苯基)噻唑-2-基)亚肼基)甲基)-3-氨基苯甲酸(**59**)



mp 220.9-221.6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.8 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.77 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  165.84, 155.22, 154.28, 147.07, 146.30, 133.99, 132.71, 131.65, 131.51, 131.09, 130.33, 129.73, 128.14, 121.28, 114.49, 113.14, 111.55. Purity: 97.06% ( $t_{\text{R}}$  19.58 min).

## 实施例 2 (活性评价)

### 细胞水平抑制病毒复制的活性试验

药物 IC<sub>50</sub> (half inhibitory concentration) 的测定: MDCK 细胞或者 Vero 细胞或者 RD 细胞铺至 96 孔板, 培养 12 h 后生长至 90% 以上备用。药物用 2 倍系列梯度稀释 ( $1 \times 10^{-1}$  至  $1 \times 10^{-10}$ )。单层 MDCK 细胞吸去培液, PBS 洗一遍, 每孔加入相应稀释度药物溶液 50  $\mu\text{l}$ , 同时每孔加入含有 100 倍 TCID<sub>50</sub> 的病毒液 50  $\mu\text{l}$ , 每个稀释度做四个复孔。37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 3-5 天后, 观察 CPE (细胞病变) 的产生, 记录四个复孔中可保护细胞不产生 CPE 的阳性孔和不能保护细胞产生 CPE 的阴性孔的数目, 找出能可抑制半数细胞产生病变的药物稀释倍

数, 根据按 Reed 和 Muench 公式计算出该药物的 IC<sub>50</sub>。

药物 TC<sub>50</sub> (half toxicity concentration)的测定: MDCK 细胞或者 Vero 细胞或者 RD 细胞铺至 96 孔板, 培养 12 h 后生长至 90%以上备用。药物用 2 倍系列梯度稀释 ( $1 \times 10^{-1}$  至  $1 \times 10^{-10}$ )。单层 MDCK 细胞吸去培液, PBS 洗一遍, 每孔加入相应稀释度药物溶液 100 $\mu$ l, 每个稀释度做四个复孔。37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 3-5 天后, 观察药物毒性导致的细胞死亡, 记录四个复孔中发生细胞死亡的阳性孔和不发生细胞死亡的阴性孔的数目, 找出导致半数细胞死亡的药物稀释倍数, 根据按 Reed 和 Muench 公式计算出该药物的 TC<sub>50</sub>。

本发明人在哺乳动物细胞上检测了本发明化合物对病毒感染引起的细胞病变 (cytopathic effect, CPE) 的抑制效果。结果表明:

10 16 号化合物在流感病毒的宿主细胞 MDCK 上的 TC<sub>50</sub>>50 $\mu$ M, 对流感病毒的抑制效果 IC<sub>50</sub> 约为 2  $\mu$ M (图 1);

10 号化合物对人手足口病毒 EV71 具有一定抑制效果 (图 2);

16 号化合物对人呼吸道合胞病毒 RSV 具有一定的抑制效果 (图 3)。

15 本发明化合物对 H3N2 (流感病毒)在宿主细胞 MDCK 的半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 和药物半数有毒浓度 TC<sub>50</sub>

| 化合物编号 | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | TC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | SI (TC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> ) |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
| 1     | 0.12                        | 15                          | 125                                      |
| 2     | 1.50                        | 23                          | 15                                       |
| 3     | 25                          | 52                          | 2.08                                     |
| 4     | 112                         | 35                          | 0.31                                     |
| 5     | 243                         | 89                          | 0.37                                     |
| 6     | 554                         | 97                          | 0.18                                     |
| 7     | 248                         | 124                         | 0.5                                      |
| 8     | 0.21                        | 49                          | 233                                      |
| 8-1   | 0.25                        | 114                         | 456                                      |
| 9     | 0.19                        | 26                          | 137                                      |
| 9-1   | 0.27                        | 89                          | 330                                      |
| 10    | 0.10                        | 32                          | 320                                      |
| 10-1  | 0.31                        | 97                          | 313                                      |
| 11    | 86                          | 234                         | 2.72                                     |
| 12    | 0.35                        | 51                          | 146                                      |
| 12-1  | 0.52                        | 128                         | 246                                      |
| 13    | 114                         | 373                         | 3.27                                     |
| 14    | 550                         | 91                          | 0.16                                     |
| 15    | 351                         | 88                          |                                          |
| 16    | 0.20                        | >50                         | >250                                     |
| 17    | 1.5                         | 94                          | 62.6                                     |
| 18    | 45                          | 148                         | 3.3                                      |
| 19    | 0.9                         | 43                          | 47.8                                     |
| 20    | 5.2                         | 57                          | 11                                       |
| 21    | 2.5                         | 49                          | 19.6                                     |
| 22    | 248                         | 415                         | 1.6                                      |

|      |      |     |      |
|------|------|-----|------|
| 23-1 | 0.26 | 124 | 477  |
| 24   | 152  |     |      |
| 25   | 742  |     |      |
| 52   | 147  |     |      |
| 53   | 216  |     |      |
| 54   | 326  |     |      |
| 55   | 12   | 547 | 45.6 |
| 56   | 549  |     |      |
| 57   | 4428 |     |      |
| 58   | 365  |     |      |
| 59   | 1542 |     |      |

化合物对 H1N1(流感病毒)在宿主细胞 MDCK 的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 0.42     | 35       | 83             |
| 2     | 3.69     | 29       | 8              |
| 3     | 12.3     | 86       | 7              |
| 4     | 2.6      | 23       | 8.8            |
| 5     | 52       | 68       | 1.3            |
| 6     | 124      | 451      | 2              |
| 7     | 221      | 355      | 1.6            |
| 8     | 0.63     | 31       | 49             |
| 8-1   | 0.89     | 123      | 138            |
| 9     | 0.27     | 65       | 240            |
| 9-1   | 0.36     | 235      | 653            |
| 10    | 0.21     | 49       | 233            |
| 10-1  | 0.39     | 240      | 615            |
| 11    | 5.1      | 241      | 47             |
| 12    | 0.79     | 61       | 77             |
| 12-1  | 0.91     | 329      | 362            |
| 13    | 65       | 87       | 1.3            |
| 14    | 41       | 88       | 2.1            |
| 15    | 124      | 412      | 3.3            |
| 16    | 0.5      | >50      | >100           |
| 17    | 8.1      | 561      | 7              |
| 18    | 10.2     | 124      | 12             |
| 19    | 0.56     | 26       | 46             |
| 20    | 2.5      | 57       | 22.8           |
| 21    | 5.4      | 41       | 7.6            |
| 22    | 55       | 148      | 2.7            |
| 23    | 0.39     | 87       | 223            |
| 23-1  | 0.67     | 201      | 300            |
| 24    | 325      |          |                |
| 25    | 485      |          |                |
| 52    | 1240     |          |                |
| 53    | 781      |          |                |
| 54    | 112      |          |                |
| 55    | 8.2      | 412      | 50             |
| 56    | 2310     |          |                |

|    |      |     |    |
|----|------|-----|----|
| 57 | 1291 |     |    |
| 58 | 5.6  | 254 | 45 |
| 59 | 3324 |     |    |

化合物对 H7N9 (流感病毒)在宿主细胞 MDCK 的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 2.32     | 26       | 11             |
| 2     | 5.73     | 45       | 8              |
| 8     | 0.59     | 39       | 66             |
| 8-1   | 0.86     | 96       | 117            |
| 9     | 0.53     | 44       | 83             |
| 9-1   | 0.67     | 219      | 327            |
| 10    | 0.28     | 45       | 161            |
| 10-1  | 0.49     | 253      | 516            |
| 11    | 14       | 54       |                |
| 12    | 1.09     | 59       | 54             |
| 12-1  | 2.30     | 248      | 108            |
| 16    | 1.2      | >50      | >41.7          |
| 23    | 0.35     | 54       |                |
| 23-1  | 0.67     | 102      | 152            |
| 55    | 6.9      | 624      |                |

化合物对 RSV(人呼吸道合胞病毒)在宿主细胞 Vero(非洲绿猴肾细胞)的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 4.34     | 31       | 150            |
| 2     | 7.69     | 29       | 4              |
| 8     | 5.63     | 31       | 5.5            |
| 8-1   | 8.89     | 123      | 14             |
| 9     | 2.27     | 35       | 15             |
| 9-1   | 3.36     | 135      | 40             |
| 10    | 5.21     | 19       | 3.6            |
| 10-1  | 7.39     | 50       | 6.8            |
| 12    | 1.79     | 21       | 11.7           |
| 12-1  | 6.91     | 39       | 5.6            |
| 16    | 5.00     | 20       | 4              |
| 23-1  | 5.67     | 101      | 19             |
| 55    | 8.2      | 154      | 19             |

5 化合物对 EV71(人手足口病毒)在宿主细胞 RD(人恶性胚胎横纹肌瘤细胞)的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 0.14     | 1        | 7.1            |
| 2     | 0.23     | 1        | 4.3            |
| 8     | 0.09     | 1        | 11             |
| 8-1   | 0.19     | 2        | 10.5           |
| 9     | 0.12     | 1        | 8.3            |
| 9-1   | 0.33     | 3        | 9              |
| 10    | 0.05     | 0.5      | 10             |

|      |      |     |     |
|------|------|-----|-----|
| 10-1 | 0.18 | 1   | 5.6 |
| 12   | 0.25 | 1   | 4   |
| 12-1 | 0.39 | 2   | 5   |
| 16   | 0.30 | 1   | 3.3 |
| 23-1 | 0.37 | 2   | 5.4 |
| 55   | 0.51 | 3.1 | 6   |

化合物对 Dengue Virus 2(登革病毒 2 型)在宿主细胞 Vero(非洲绿猴肾细胞)的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 0.11     | 16       | 145            |
| 2     | 0.35     | 24       | 68.6           |
| 8     | 0.09     | 19       | 211            |
| 8-1   | 0.20     | 65       | 325            |
| 9     | 0.17     | 18       | 106            |
| 9-1   | 0.31     | 39       | 125.8          |
| 10    | 0.05     | 23       | 460            |
| 10-1  | 0.15     | 45       | 300            |
| 12    | 0.26     | 17       | 65             |
| 12-1  | 0.39     | 23       | 59             |
| 16    | 0.12     | 20       | 167            |
| 23-1  | 0.39     | 78       | 200            |
| 55    | 0.63     | 69       | 110            |

化合物对 Zika Virus (寨卡病毒)在宿主细胞 Vero(非洲绿猴肾细胞)的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 0.10     | 13       | 130            |
| 2     | 0.45     | 24       | 53             |
| 8     | 0.12     | 19       | 158            |
| 8-1   | 0.25     | 66       | 264            |
| 9     | 0.15     | 15       | 100            |
| 9-1   | 0.33     | 42       | 127            |
| 10    | 0.06     | 21       | 350            |
| 10-1  | 0.17     | 89       | 523            |
| 12    | 0.23     | 13       | 56.5           |
| 12-1  | 0.30     | 33       | 110            |
| 16    | 0.15     | 20       | 133            |
| 23-1  | 0.29     | 76       | 262            |
| 55    | 0.33     | 68       | 206            |

5 化合物对 JEV (日本脑炎病毒)在宿主细胞 Vero(非洲绿猴肾细胞)的半数抑制浓度 IC50 和药物半数有毒浓度 TC50

| 化合物编号 | IC50(uM) | TC50(uM) | SI (TC50/IC50) |
|-------|----------|----------|----------------|
| 1     | 0.15     | 12       | 80             |
| 2     | 0.35     | 16       | 45.7           |
| 8     | 0.10     | 17       | 170            |
| 8-1   | 0.23     | 36       | 156            |
| 9     | 0.15     | 11       | 73.3           |
| 9-1   | 0.32     | 32       | 100            |

|      |      |    |       |
|------|------|----|-------|
| 10   | 0.06 | 13 | 216   |
| 10-1 | 0.16 | 49 | 306   |
| 12   | 0.13 | 13 | 100   |
| 12-1 | 0.31 | 43 | 138.7 |
| 16   | 0.20 | 20 | 100   |
| 23-1 | 0.29 | 36 | 124   |

#### 小鼠体内感染的抗病毒活性试验

在小鼠攻毒实验中，使用致死剂量的 H7N9 禽流感病毒(1MLD<sub>50</sub>)滴鼻感染小鼠，16 号化合物 (10 mg/kg)可以达到阳性药奥司他韦 (OLS, 20 mg/kg)相似的治疗效果，表现为感染小鼠体重回升。16 号化合物与奥司他韦联合使用效果更佳 (图 4)。在存活率上，与单独使用奥司他韦相比，16 号化合物与奥司他韦联合使用能将 H7N9 重度感染小鼠的存活率提高 25% (图 5)。

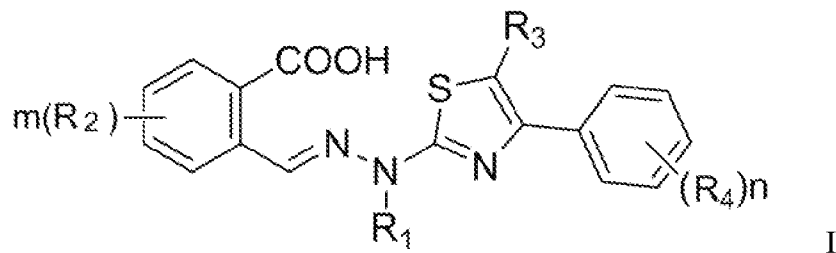
#### 讨论：

10 通过体外细胞实验和体内的小鼠攻毒实验验证，本发明的化合物具有较好的抗流感病毒、抗手足口病毒、抗登革热病毒等急性感染病毒的能力，在与现有的抗病毒药物，例如奥司他韦联用后能将 H7N9 重度感染小鼠的存活率提高 25%。具有开发成广谱抗病毒药物的前景。

15 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求

1. 式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗病毒感染的药物中的用途：



5 式中，

$R_1$  选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基；

$R_2$  独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、CN、NO<sub>2</sub>、羟基、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；

$R^a$ 、 $R^b$  可独立选自 H 或 C1-C6 烷基

10  $R_3$  选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基；

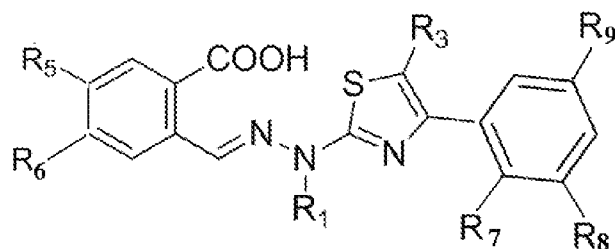
$R_4$  独立选自：H、卤素；

$m$  为 0-4 的整数；

$n$  为 0~5 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述病毒是 RNA 病毒，包括但不限于：流  
15 感病毒、呼吸道合胞体病毒、手足口病毒(EV71)、登革热病毒(2 型登革热病毒)、寨卡病毒、日本脑炎病毒。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途，其特征在于，所述化合物如式 II 所示：



式中，

20  $R_5$  和  $R_6$  独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、羟基、NH<sub>2</sub>；

$R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  独立选自：H、卤素；

$R_1$  和  $R_3$  如权利要求 1 所述。

4. 如权利要求 3 所述的用途，其特征在于，式中

25  $R_1$  选自：H、C1-C6 烷基；

$R_3$  选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基；

$R_5$  和  $R_6$  独立选自：H、卤素、未取代的或卤素取代的 C1-C3 烷基；

$R_7$  和  $R_8$  独立选自：H、卤素；

R<sub>9</sub> 是 H。

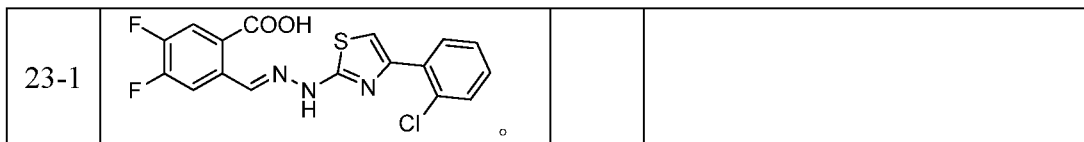
5. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其特征在于, 式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐是选自下组的化合物或其药学上可接受的盐:

| 编号   | 化合物结构 | 编号   | 化合物结构 |
|------|-------|------|-------|
| 1    |       | 2    |       |
| 3    |       | 4    |       |
| 5    |       | 6    |       |
| 7    |       | 8    |       |
| 8-1  |       | 9    |       |
| 9-1  |       | 10   |       |
| 10-1 |       | 11   |       |
| 12   |       | 12-1 |       |
| 13   |       | 14   |       |
| 15   |       | 16   |       |
| 17   |       | 18   |       |
| 19   |       | 20   |       |

|    |  |      |  |
|----|--|------|--|
| 21 |  | 22   |  |
| 23 |  | 23-1 |  |
| 24 |  | 25   |  |
| 52 |  | 53   |  |
| 54 |  | 55   |  |
| 56 |  | 57   |  |
| 58 |  | 59   |  |

6. 如权利要求 5 所述的用途, 其特征在于, 所述化合物是选自下组的化合物:

| 编号 | 化合物结构 | 编号   | 化合物结构 |
|----|-------|------|-------|
| 1  |       | 2    |       |
| 8  |       | 8-1  |       |
| 9  |       | 9-1  |       |
| 10 |       | 10-1 |       |
| 12 |       | 12-1 |       |
| 16 |       | 23   |       |



7. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与其它抗病毒药物的组合，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

8. 一种药物组合物在制备用于治疗病毒感染的药物中的用途，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

9. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物用于治疗病毒感染并且含有权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

10. 一种治疗病毒感染的方法，所述方法包括将权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或权利要求 7 或 9 所述的药物组合物给予需要治疗 RNA 病毒感染的对象。

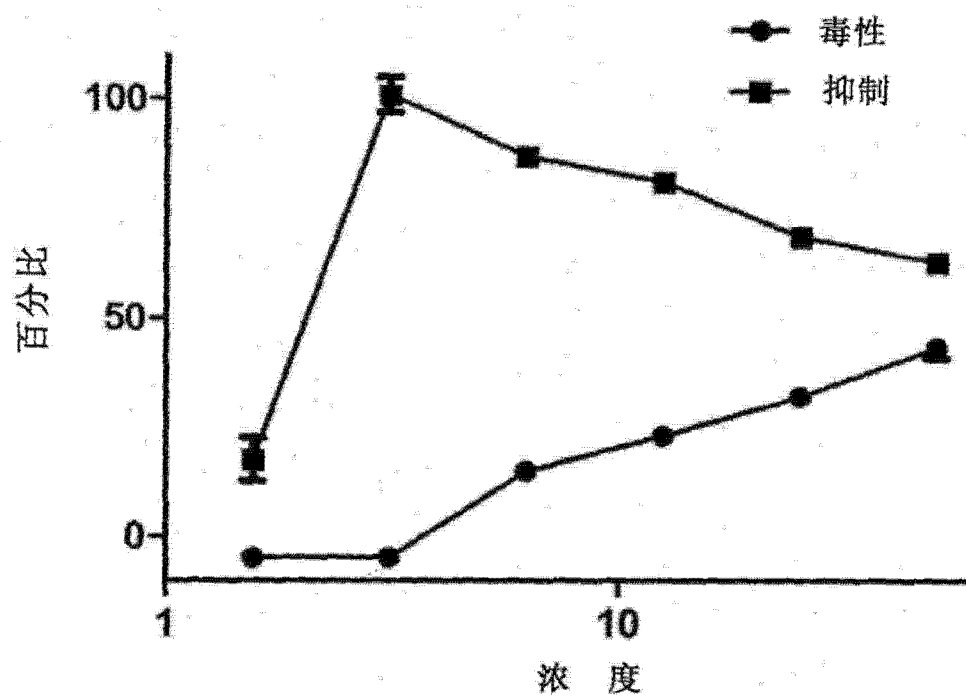


图 1

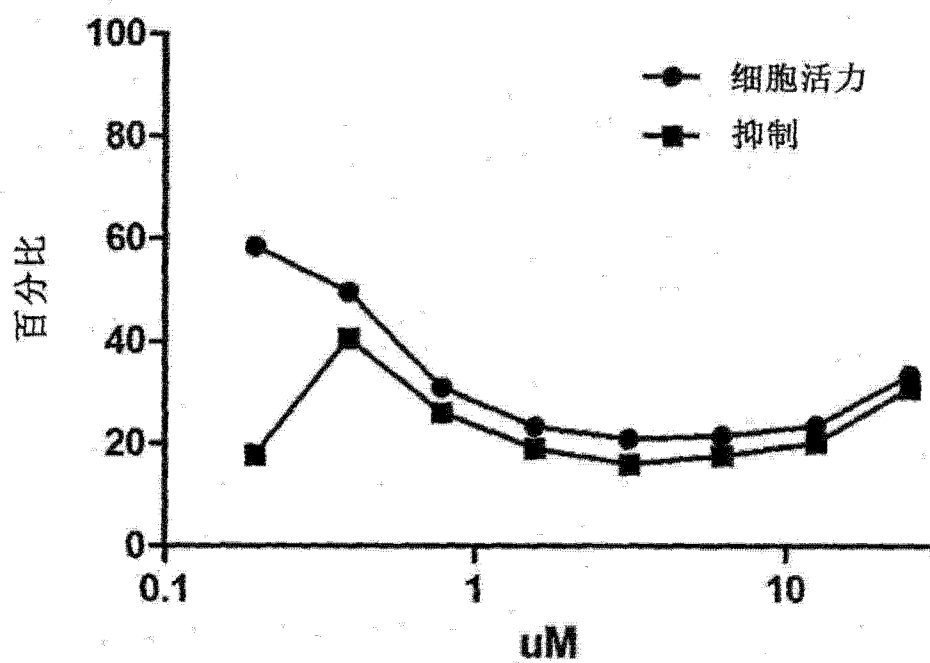


图 2

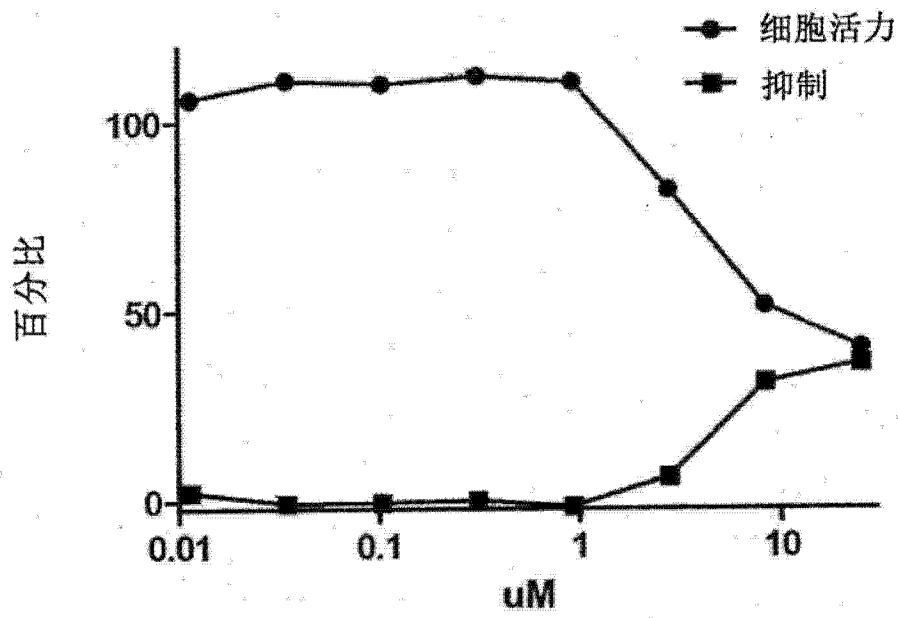


图 3

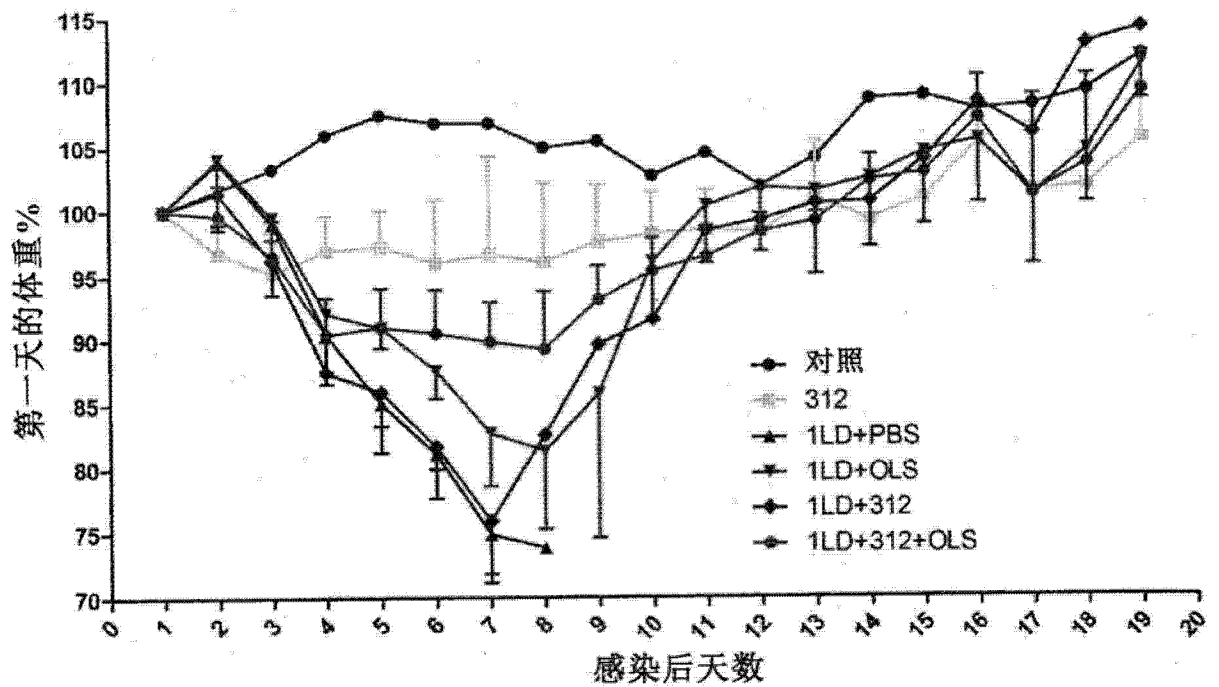


图 4

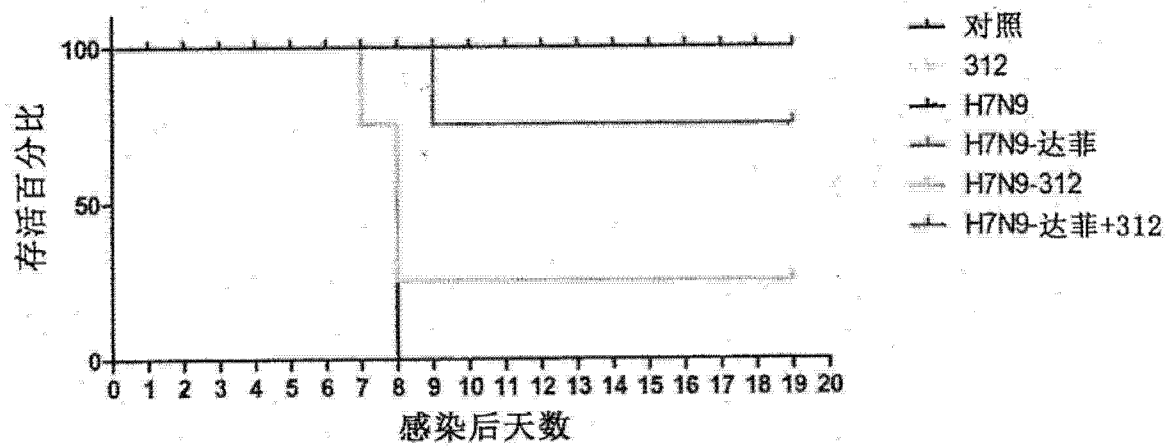


图 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/087077**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 277/50 (2006.01) i; A61K 31/426 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNPAT; EPODOC; WPI; CNTXT; USTXT; WEB OF SCIENCE; REGISTRY (STN); CAPLUS (STN); ZHAO, Zhenjiang; ZHU, Lili; SONG, Wenlin; TONG, Yi; XU, Yufang; LI, Honglin; XU, Ke; EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY; thiazole, virus, structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | LI, Shiliang et al., "Rational Design of Benzylidenehydrazinyl-Substituted Thiazole Derivatives as Potent Inhibitors of Human Dihydroorotate Dehydrogenase with in Vivo Anti-Arthritic Activity", SCIENTIFIC REPORTS, volume 5, number 14836, 07 October 2015 (07.10.2015), ISSN: 2045-2322, pages 1-19 | 9                     |
| A         | LI, Shiliang et al., "Rational Design of Benzylidenehydrazinyl-Substituted Thiazole Derivatives as Potent Inhibitors of Human Dihydroorotate Dehydrogenase with in Vivo Anti-Arthritic Activity", SCIENTIFIC REPORTS, volume 5, number 14836, 07 October 2015 (07.10.2015), ISSN: 2045-2322, pages 1-19 | 1-8, 10               |
| A         | ACS., "RN 1011908-75-0; RN 1011880-96-8; RN 1011652-36-0; RN 1011652-36-6; RN 496038-11-0; RN 101601-46-1", STN-REGISTRY, 03 April 2008 (03.04.2008), pages 1-9                                                                                                                                         | 1-10                  |
| A         | DE 1040372 B (WOLFEN FILMFAB VEB), 02 October 1958 (02.10.1958), embodiment 4                                                                                                                                                                                                                           | 1-10                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>11 August 2017 (11.08.2017)                                                                                                                           | Date of mailing of the international search report<br><b>11 September 2017 (11.09.2017)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>JIN, Ying</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>61648265</b>            |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/087077**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 4319026 A (GULF OIL CORP.), 09 March 1982 (09.03.1982), description, columns 3-4, table 1              | 1-10                  |
| E         | CN 106892878 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 27 June 2017 (27.06.2017), claims 1-9   | 1-10                  |
| A         | CN 103006653 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 03 April 2013 (03.04.2013), claims 1-10 | 1-10                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/087077**

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
[1] the technical solution of claim 10 relates to a diagnosis and/or treatment method for diseases; and this search report is made based on the uses of the corresponding compounds or composition in preparing drugs of relevant diseases.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

International application No.  
**PCT/CN2017/087077**

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

| <b>A. 主题的分类</b><br>C07D 277/50(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i<br>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>B. 检索领域</b><br>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br>C07D; A61K; A61P<br>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献<br>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))<br>CNPAT; EPODOC; WPI; CNTXT; USTXT; WEB OF SCIENCE; REGISTRY (STN); CAPLUS (STN); 赵振江, 病毒, 朱丽丽, 噻唑, 宋文琳, 童依, 徐玉芳, 李洪林, 徐可, 华东理工, thiazole, virus, 结构式检索                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
| <b>C. 相关文件</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                                                           | 相关的权利要求                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LI, Shiliang等. "Rational Design of Benzyldenehydrazinyl-Substituted Thiazole Derivatives as Potent Inhibitors of Human Dihydroorotate Dehydrogenase with in Vivo Anti-arthritis Activity"<br>Scientific Reports, 第5卷, 第14836期, 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07),<br>ISSN: 2045-2322,<br>第1-19页 | 9                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LI, Shiliang等. "Rational Design of Benzyldenehydrazinyl-Substituted Thiazole Derivatives as Potent Inhibitors of Human Dihydroorotate Dehydrogenase with in Vivo Anti-arthritis Activity"<br>Scientific Reports, 第5卷, 第14836期, 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07),<br>ISSN: 2045-2322,<br>第1-19页 | 1-8, 10                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ACS. "RN 1011908-75-0; RN 1011880-96-8; RN 1011652-36-0; RN 1011652-36-6; RN 496038-11-0; RN 101601-46-1"<br>STN-Registry, 2008年 4月 3日 (2008 - 04 - 03),<br>第1-9页                                                                                                                           | 1-10                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DE 1040372 B (WOLFEN FILMFAB VEB) 1958年 10月 2日 (1958 - 10 - 02)<br>实施例4                                                                                                                                                                                                                     | 1-10                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
| * 引用文件的具体类型:<br>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)<br>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件<br>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件<br>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性<br>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性<br>"&" 同族专利的文件 |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |
| 国际检索实际完成的日期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 国际检索报告邮寄日期                 |
| 2017年 8月 11日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2017年 9月 11日               |
| ISA/CN的名称和邮寄地址                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 受权官员                       |
| 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 金英<br>电话号码 (86-10)61648265 |

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落                                                         | 相关的权利要求 |
|------|-------------------------------------------------------------------------|---------|
| A    | US 4319026 A (GULF OIL CORP) 1982年 3月 9日 (1982 - 03 - 09)<br>说明书第3-4栏表1 | 1-10    |
| E    | CN 106892878 A (华东理工大学) 2017年 6月 27日 (2017 - 06 - 27)<br>权利要求1-9        | 1-10    |
| A    | CN 103006653 A (华东理工大学) 2013年 4月 3日 (2013 - 04 - 03)<br>权利要求1-10        | 1-10    |

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求10的技术方案涉及疾病的诊断和/或治疗方法，本检索报告是基于相应的化合物或组合物在制备相关疾病的药物中的用途进行的。
2. ☐ 权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/087077

| 检索报告引用的专利文件 |           |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|----------------|
| DE          | 1040372   | B | 1958年 10月 2日   | 无    |                |
| US          | 4319026   | A | 1982年 3月 9日    | 无    |                |
| CN          | 106892878 | A | 2017年 6月 27日   | 无    |                |
| CN          | 103006653 | A | 2013年 4月 3日    | 无    |                |