



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116209673 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(21) 申请号 202180035190.9

(22) 申请日 2021.03.15

(30) 优先权数据

63/025,775 2020.05.15 US

63/120,091 2020.12.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/022375 2021.03.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/230973 EN 2021.11.18

(71) 申请人 普渡研究基金会

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 阿伦·K·高希 满屋裕明

安德鲁·梅塞卡尔

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 张珊珊 韩晓帆

(51) Int.Cl.

C07K 14/005 (2006.01)

权利要求书35页 说明书103页

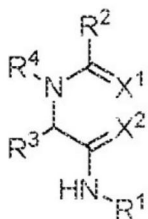
(54) 发明名称

用于治疗SARS的化合物

(57) 摘要

SARS-CoV-2 (COVID) 的双酰胺抑制剂; 包含所述双酰胺抑制剂的药物组合物; 以及治疗严重急性呼吸综合征的方法。

1. 式(I)化合物:



(I)

或其可药用盐,

其中:

R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基;

R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$;

R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 、 $-OR^{1c}$ 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$;

各 R^{1c} 独立地是H或烷基,或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环;

R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基;

R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基;

R^4 是芳基、亚烷基-芳基、杂环基、亚烷基-杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基;

X^1 和 X^2 独立地是O或 $-CR^5R^6$;并且

R^5 和 R^6 独立地是H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基或亚烷基-杂环烷基。

2. 权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是-杂环基。

3. 权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是8至10元双环基。

4. 权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是9至10元三环基。

5. 权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 。

6. 权利要求1或5所述的化合物,其中 R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ 。

7. 权利要求1或5所述的化合物,其中 R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ 。

8. 权利要求6或7所述的化合物,其中 R^{1c} 独立地是H或烷基。

9. 权利要求6或7所述的化合物,其中所述两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环。

10. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 是杂环基。

11. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 是芳基。

12. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 是8至10元双环基。

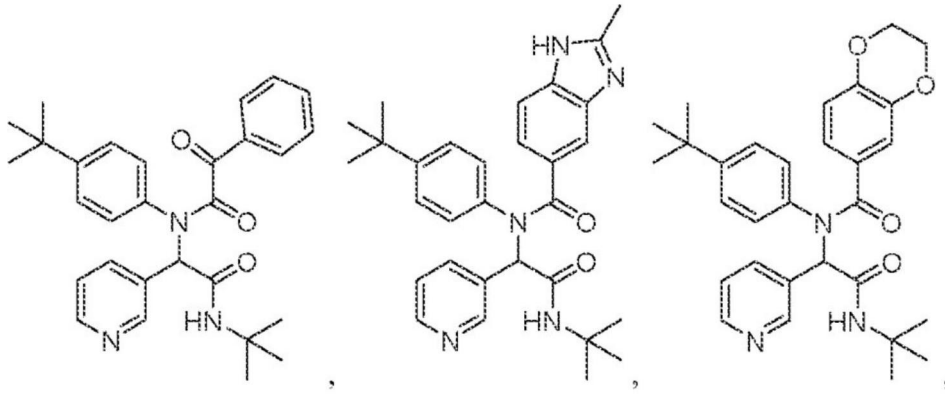
13. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 是9至10元三环基。

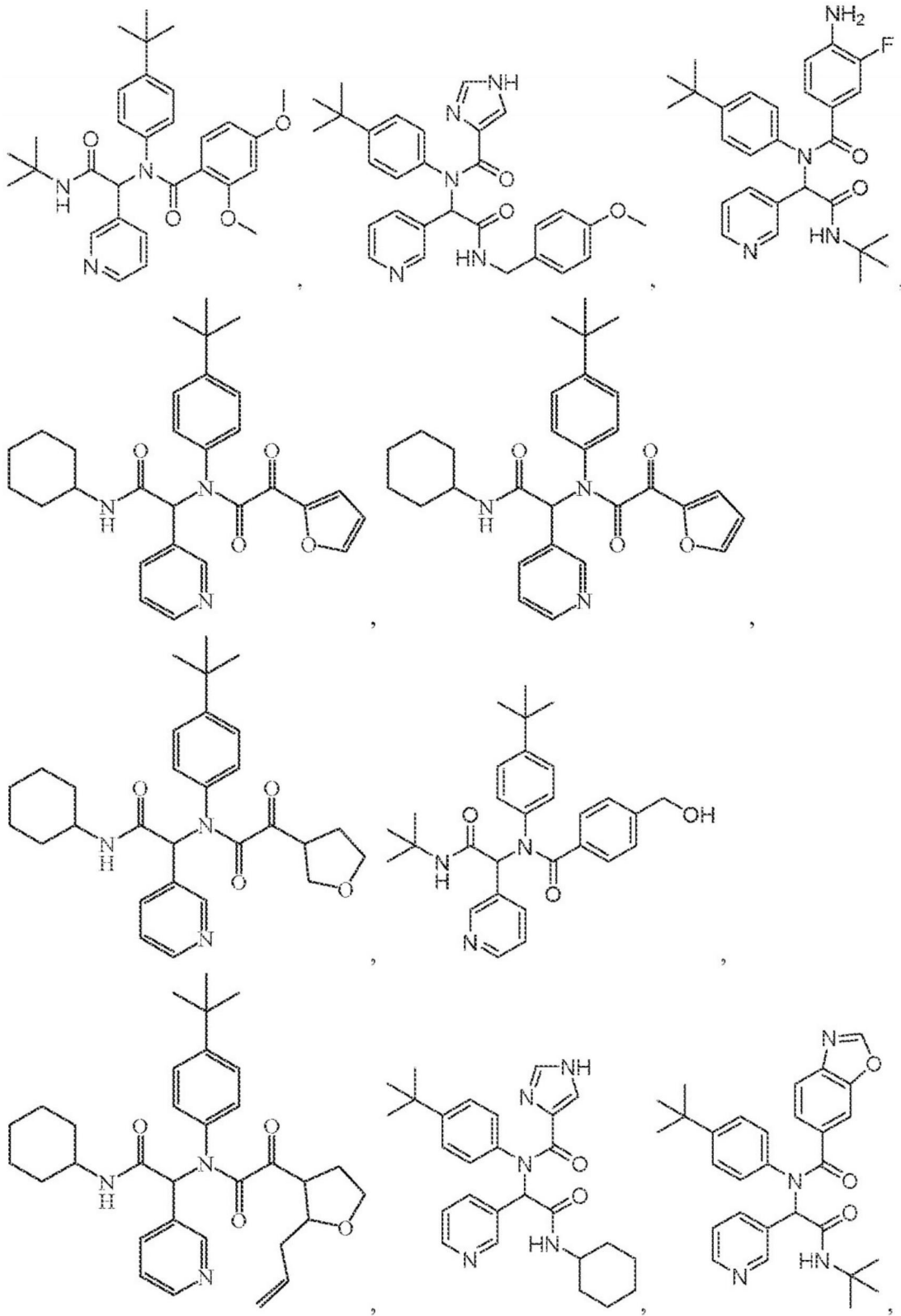
14. 权利要求1所述的化合物,其中 R^3 是经取代的芳基。

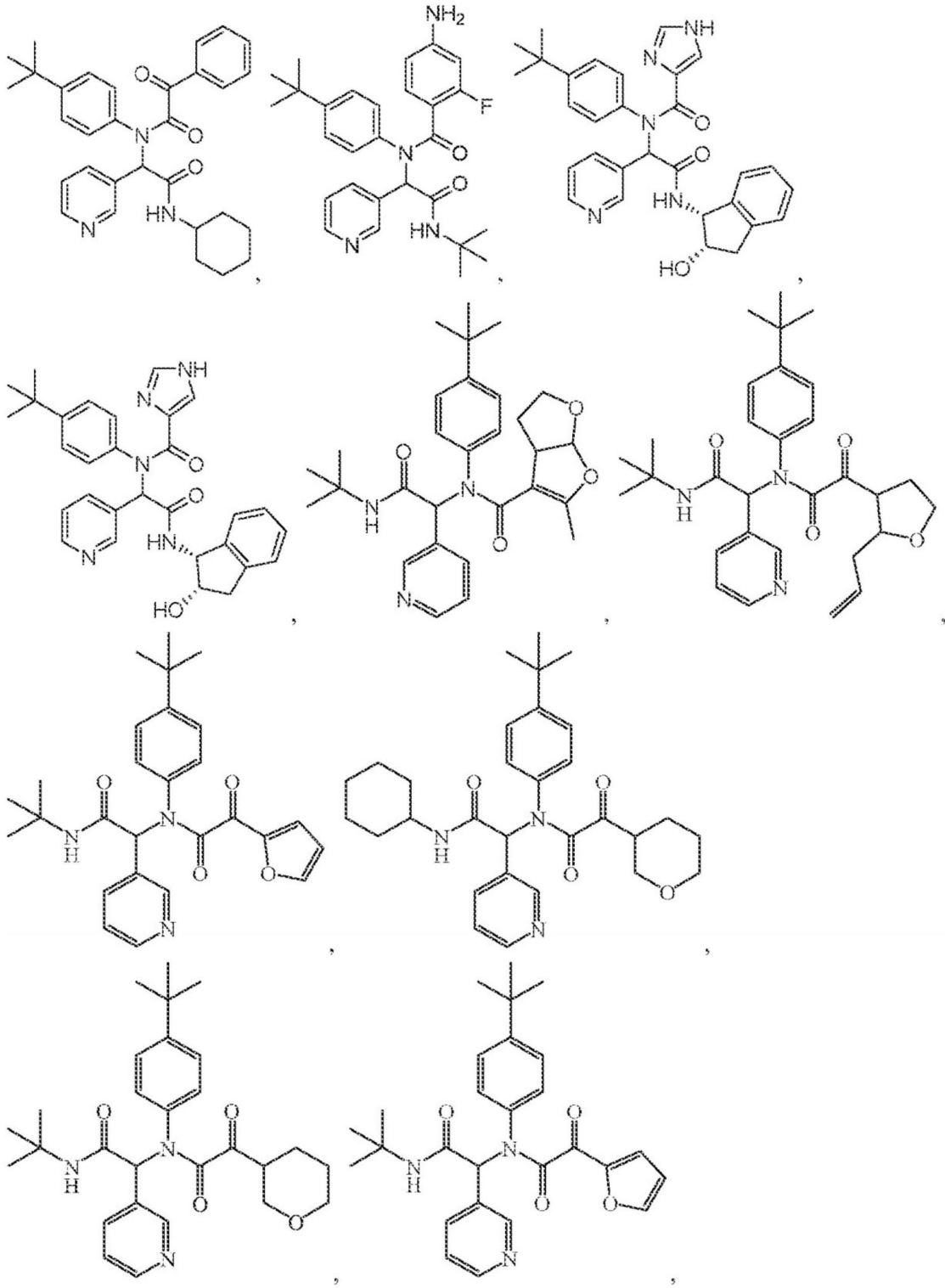
15. 权利要求1所述的化合物,其中 R^3 是经取代的环烷基。

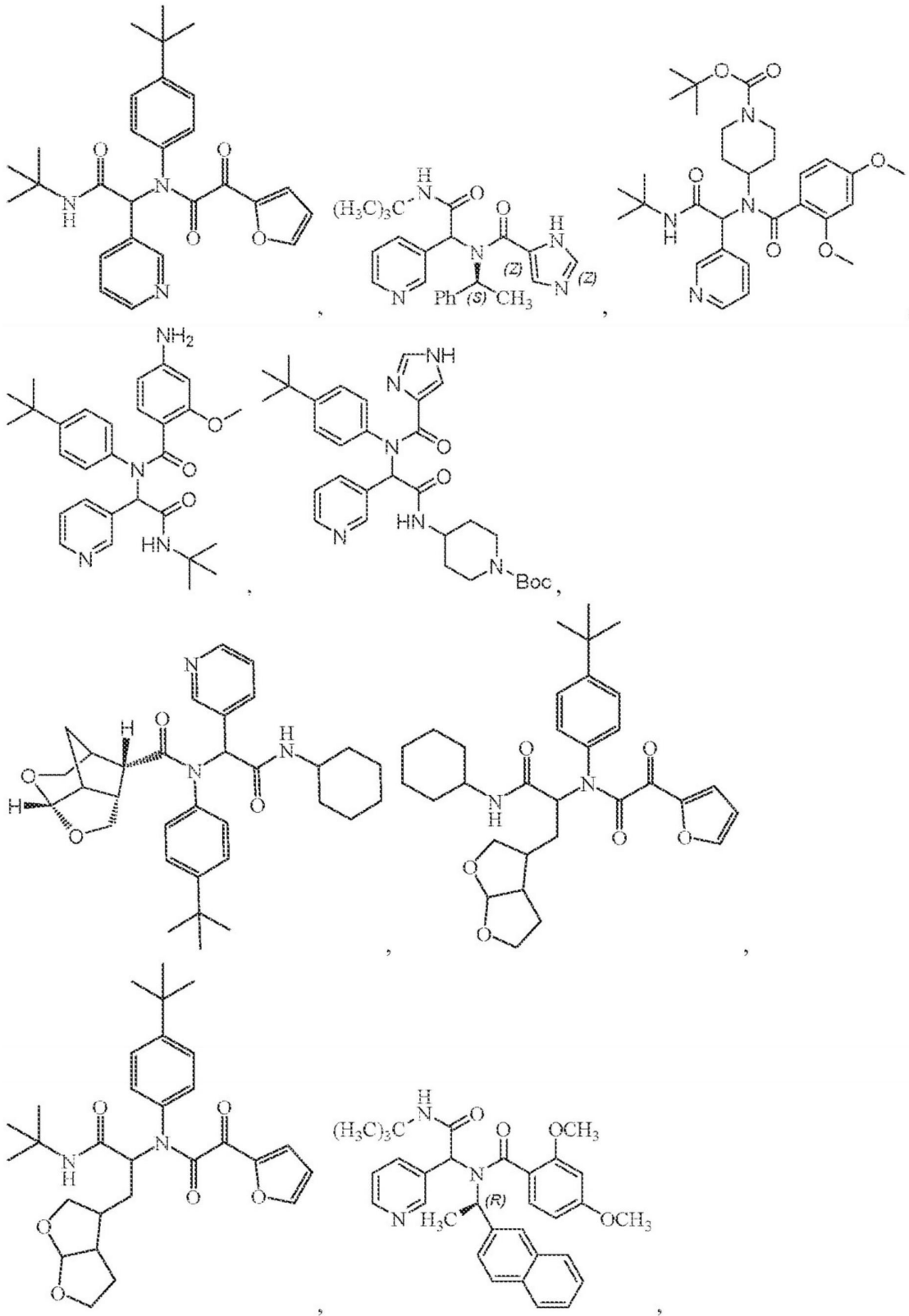
16. 权利要求1所述的化合物,其中R³是8至10元杂双环基。

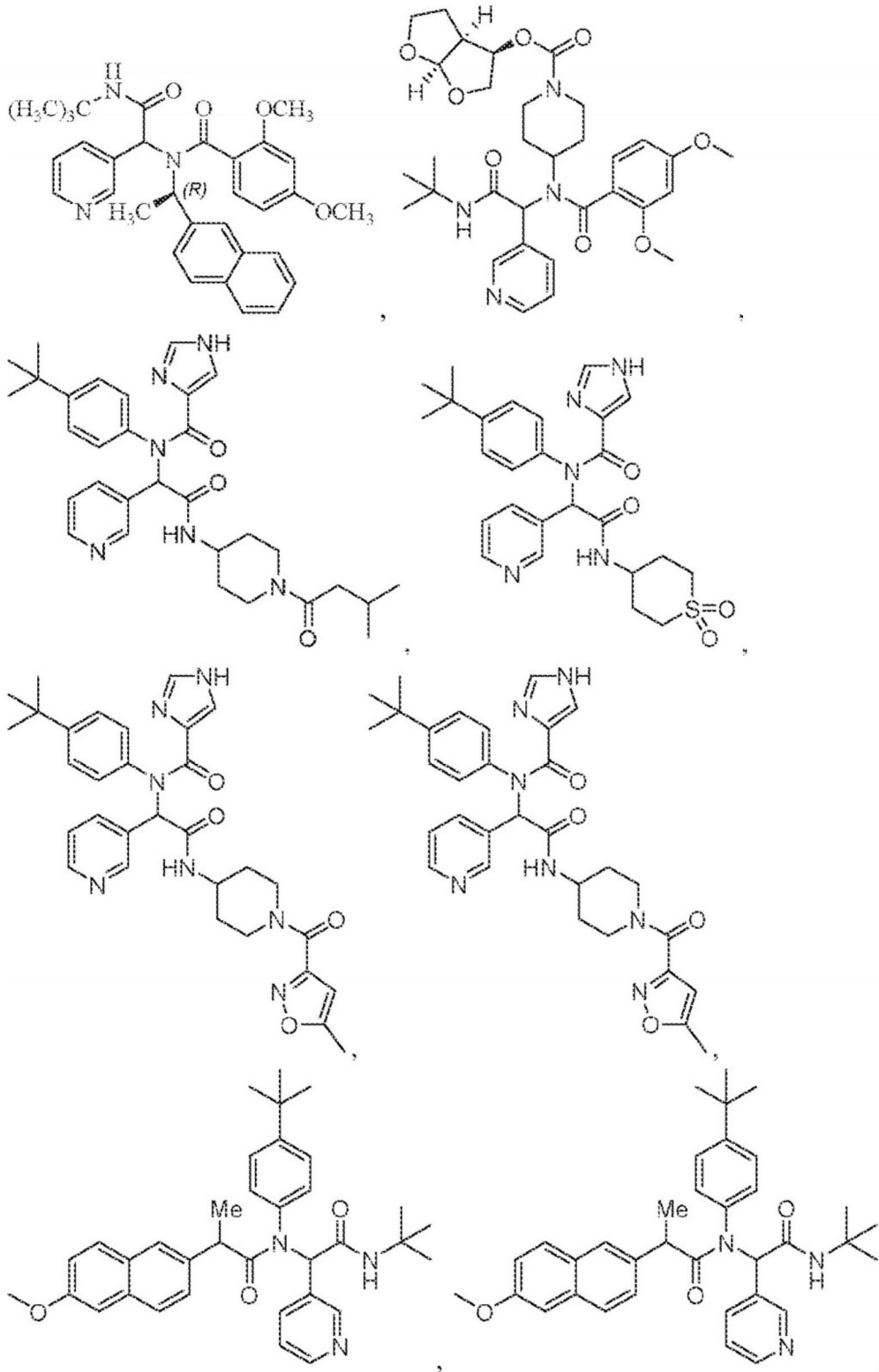
17. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

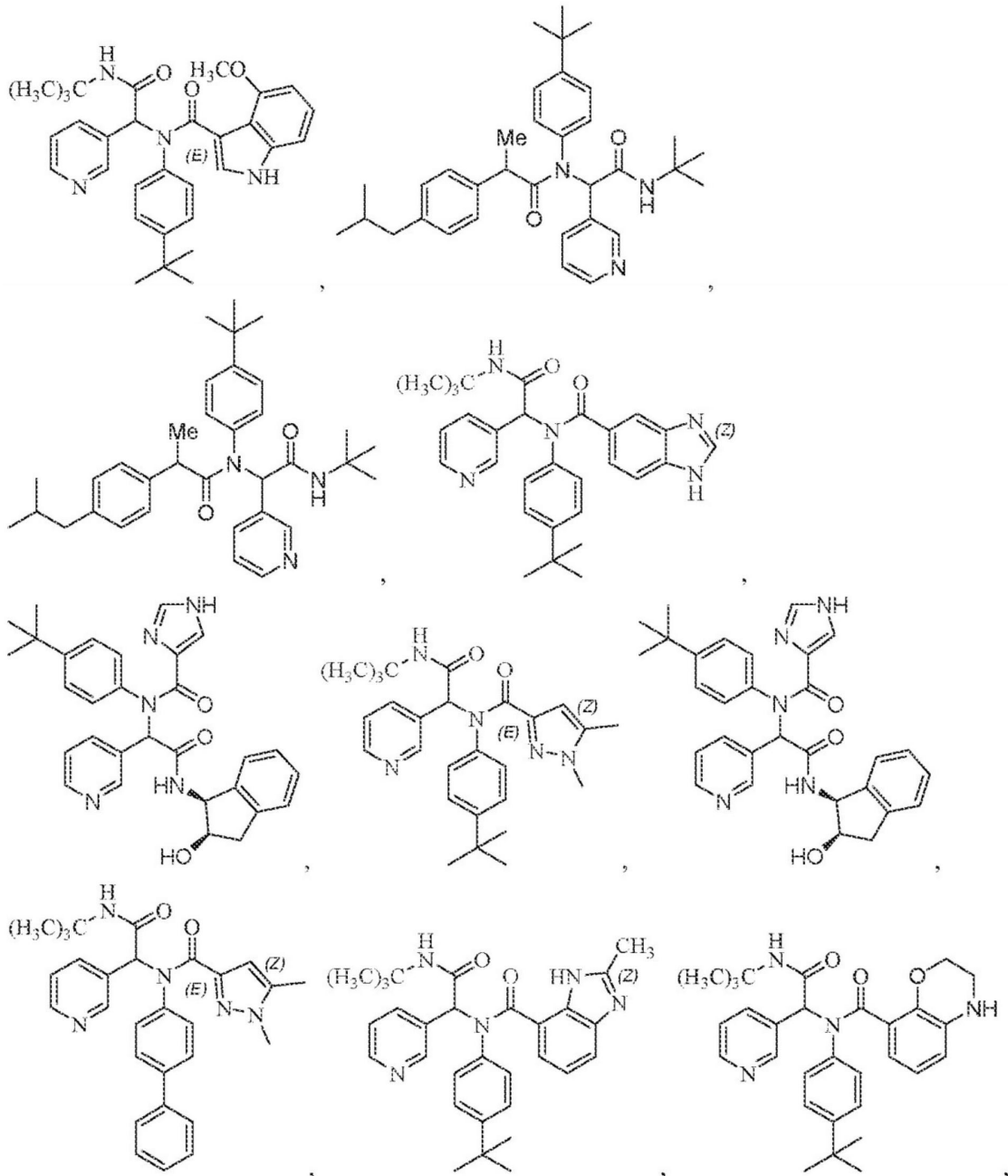


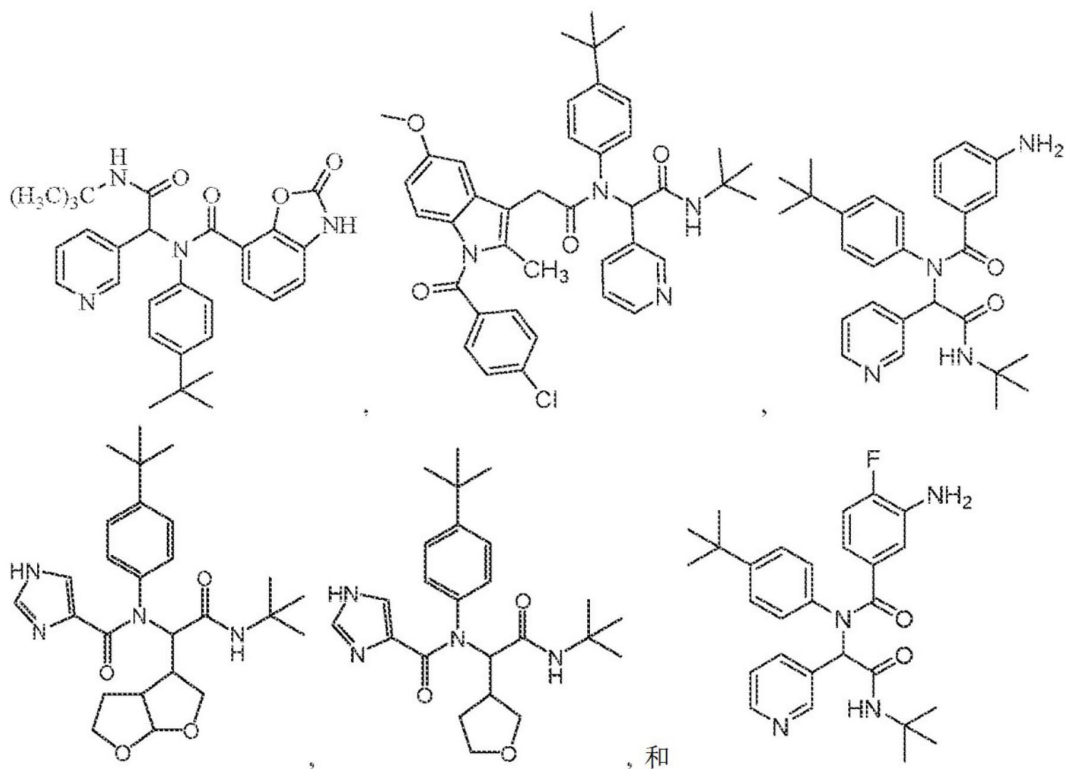




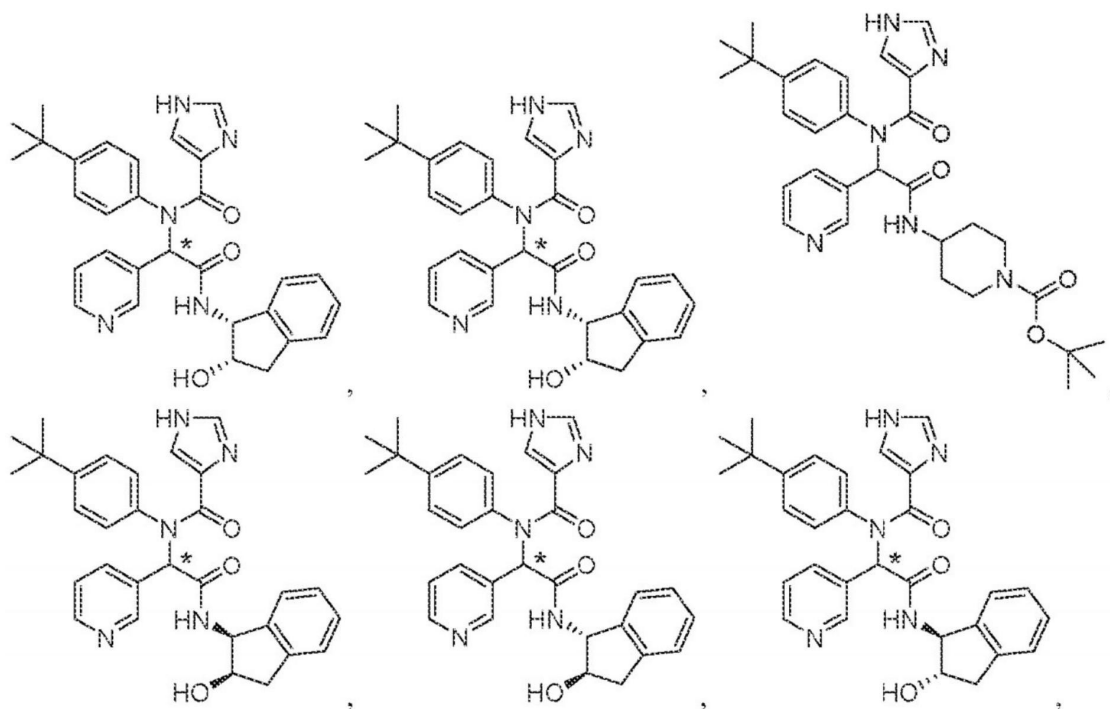


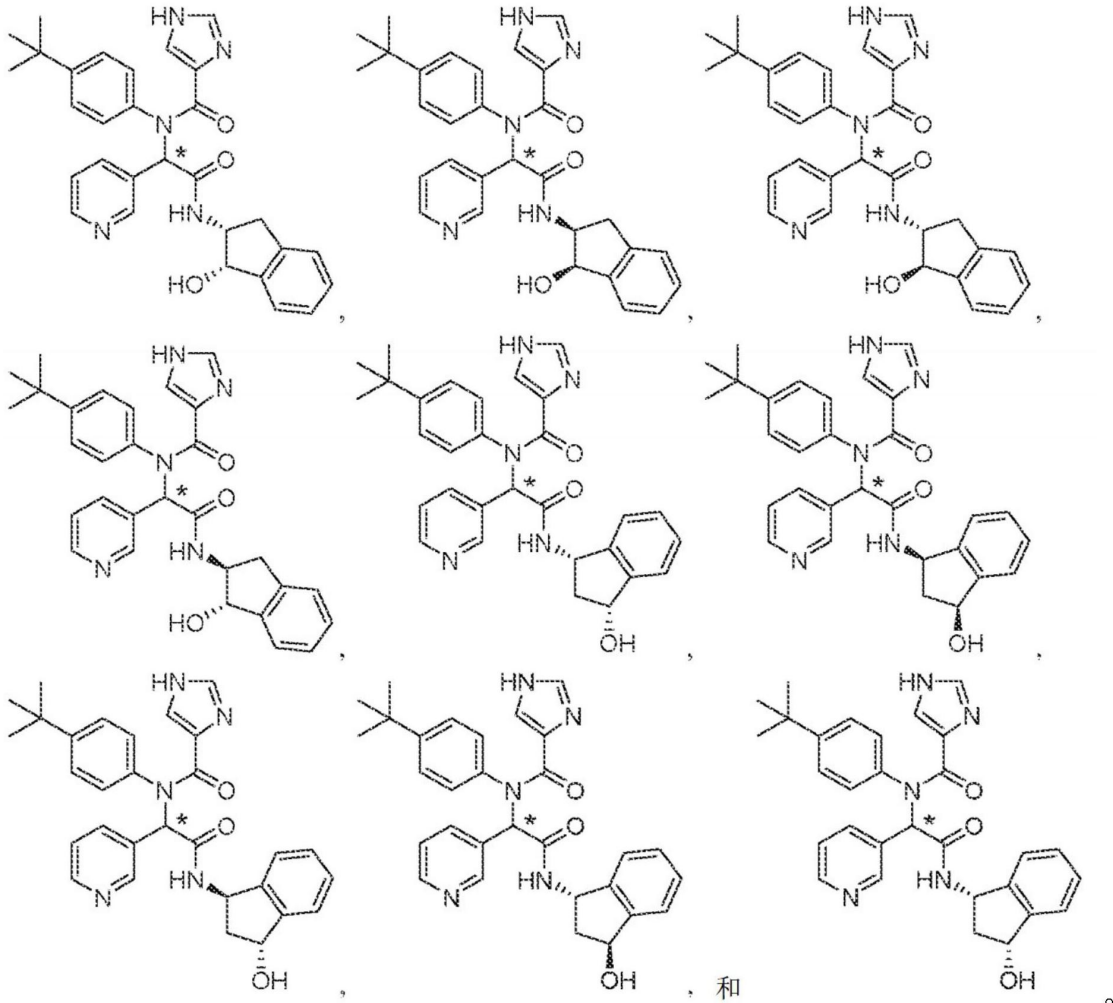




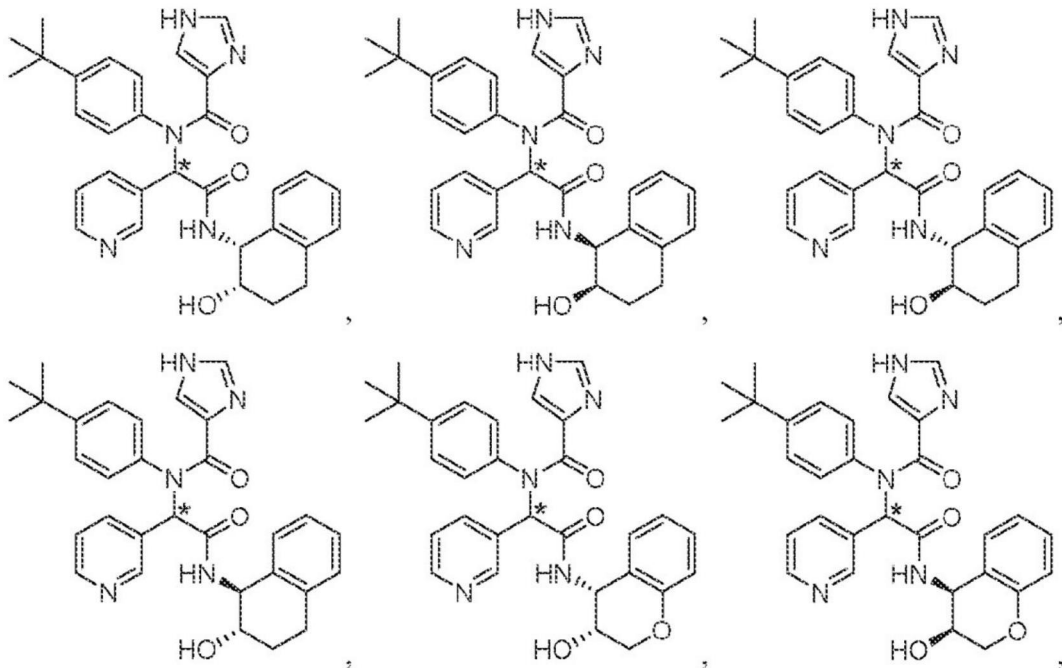


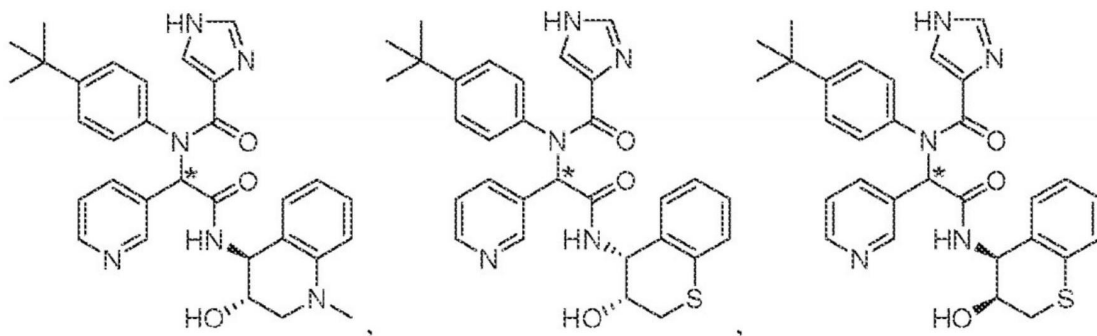
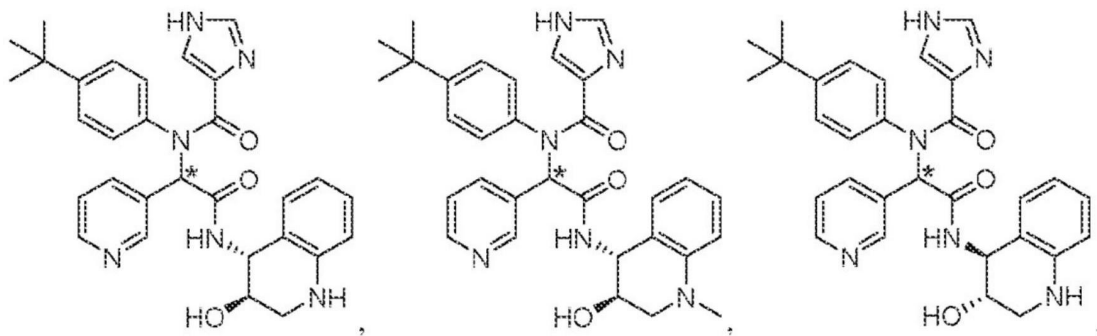
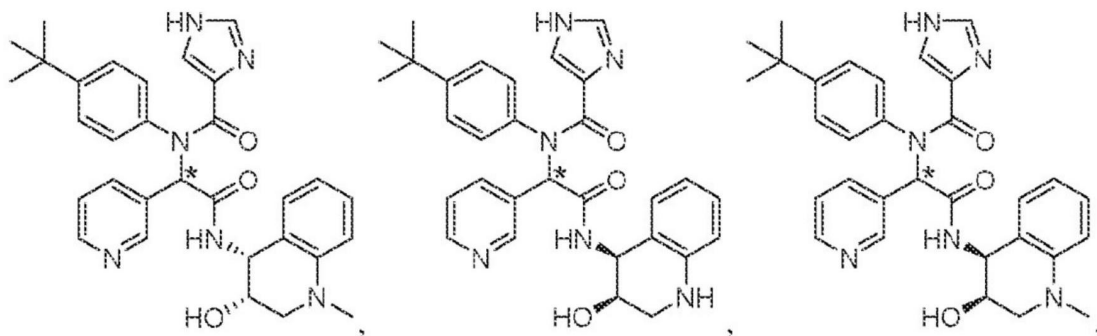
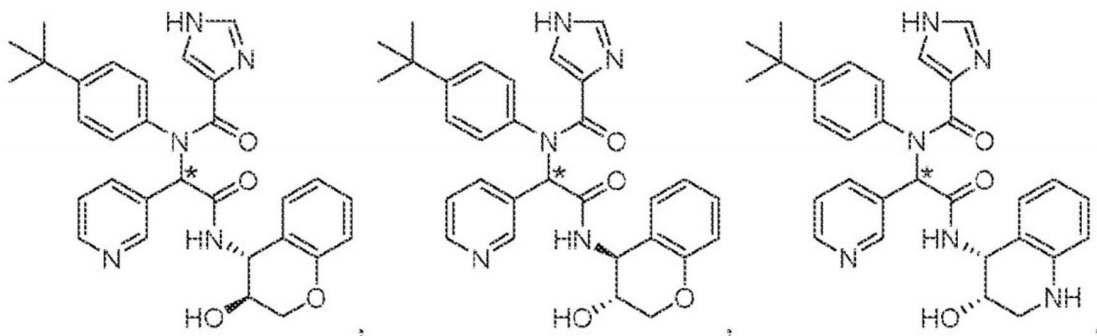
18. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

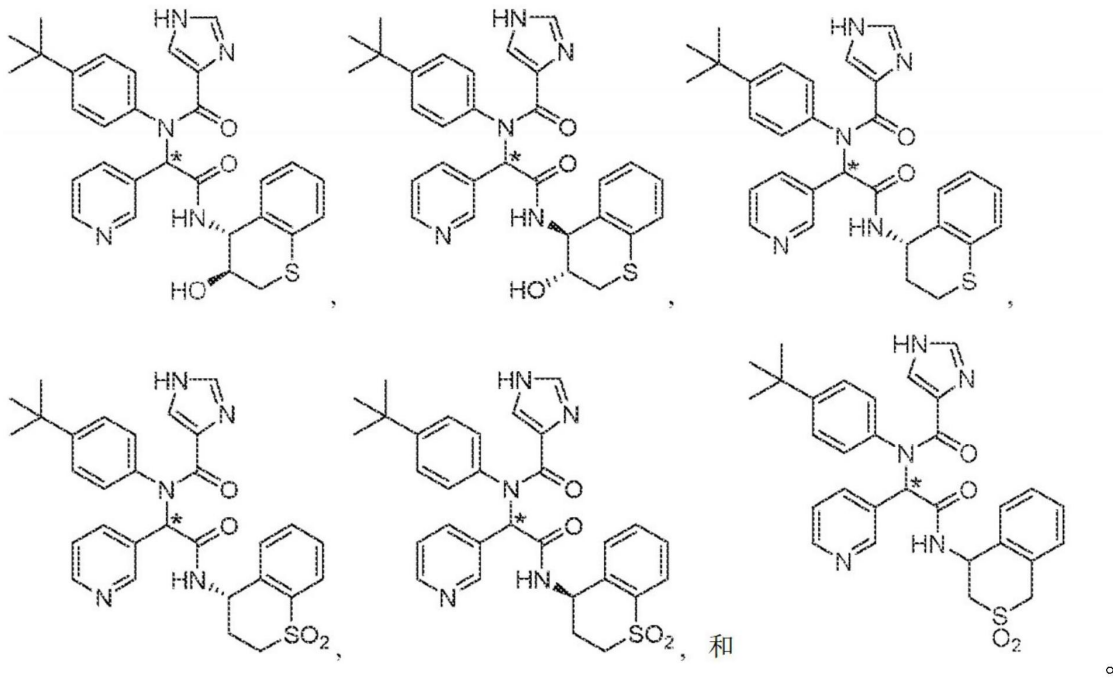




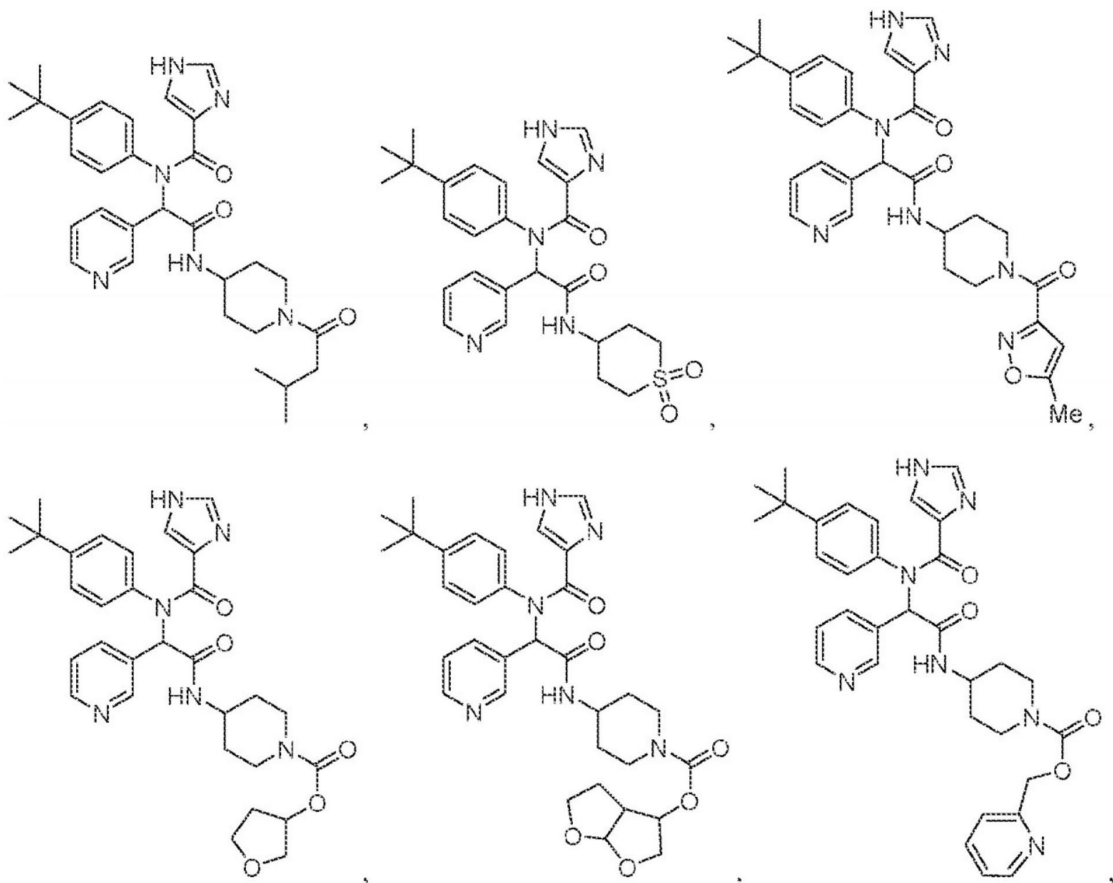
19. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

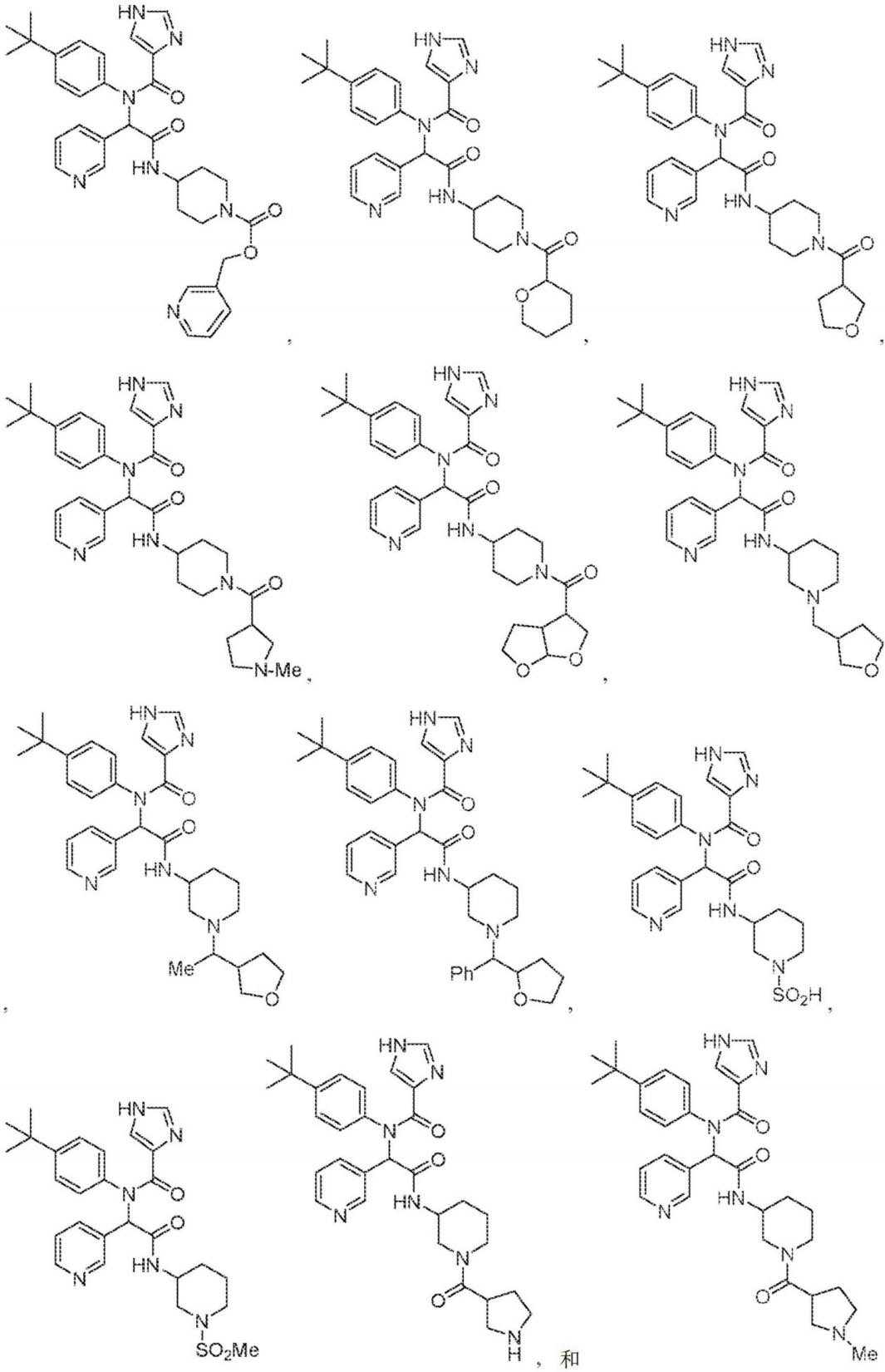




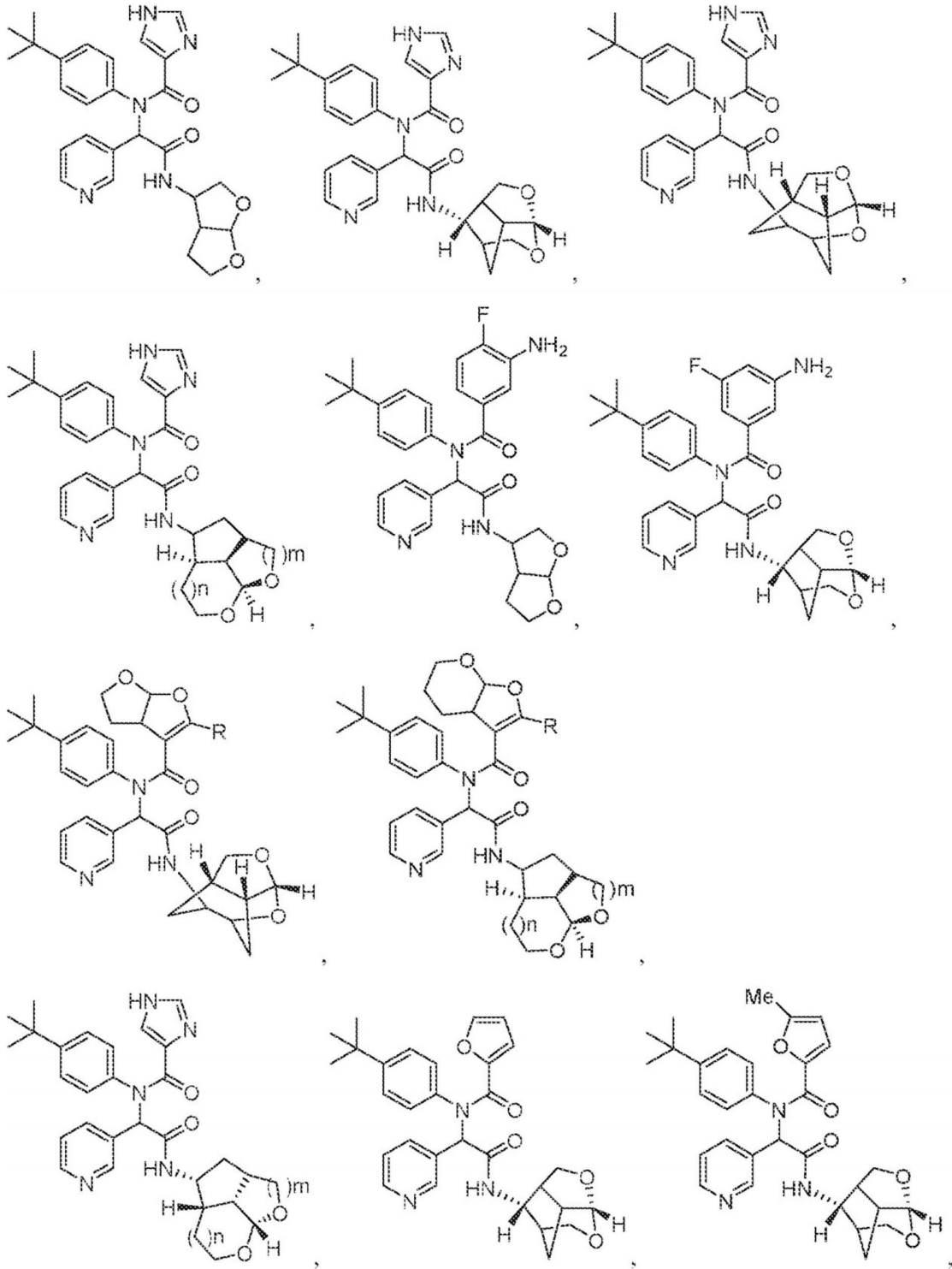


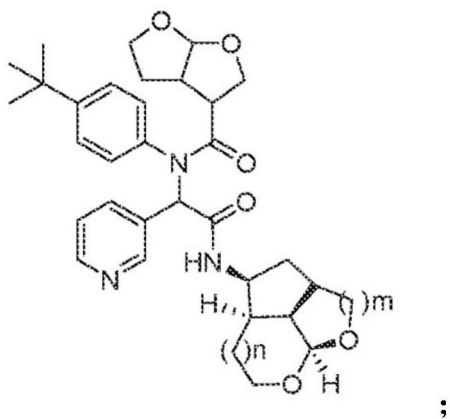
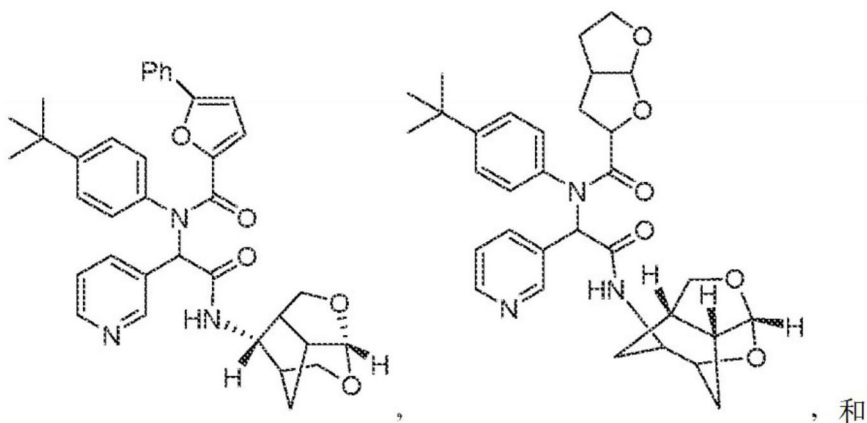
20. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



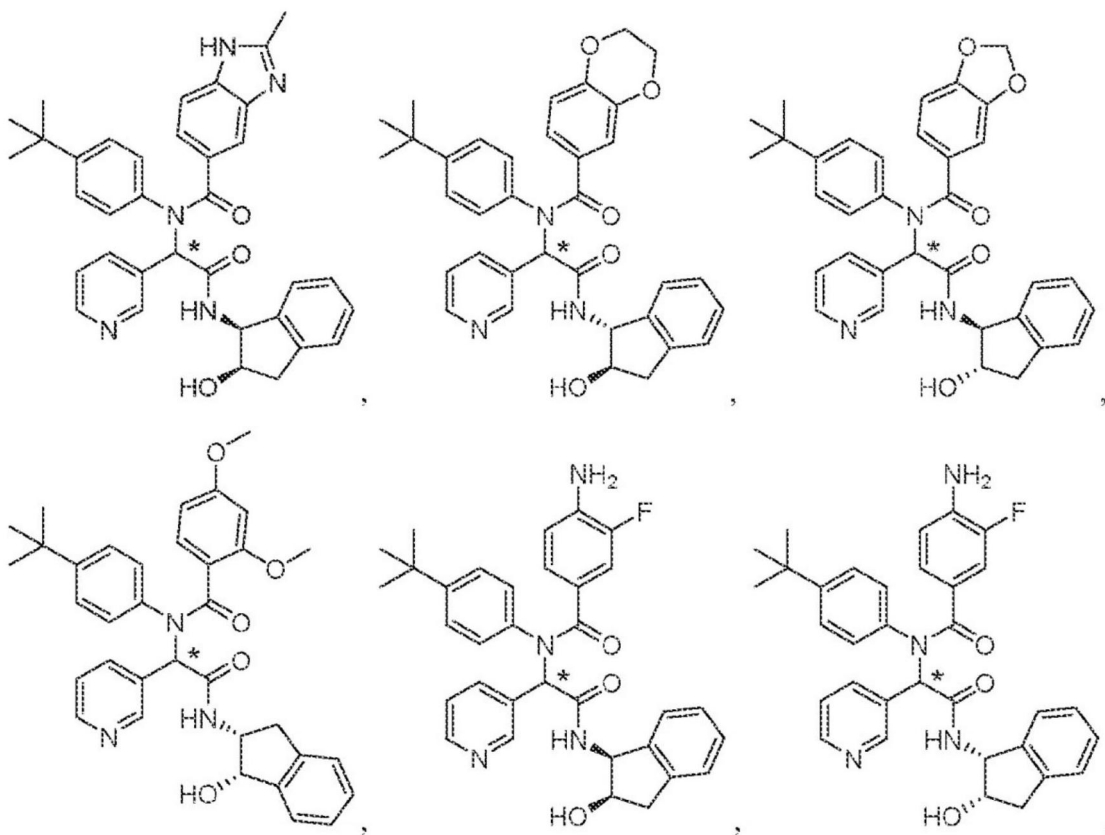


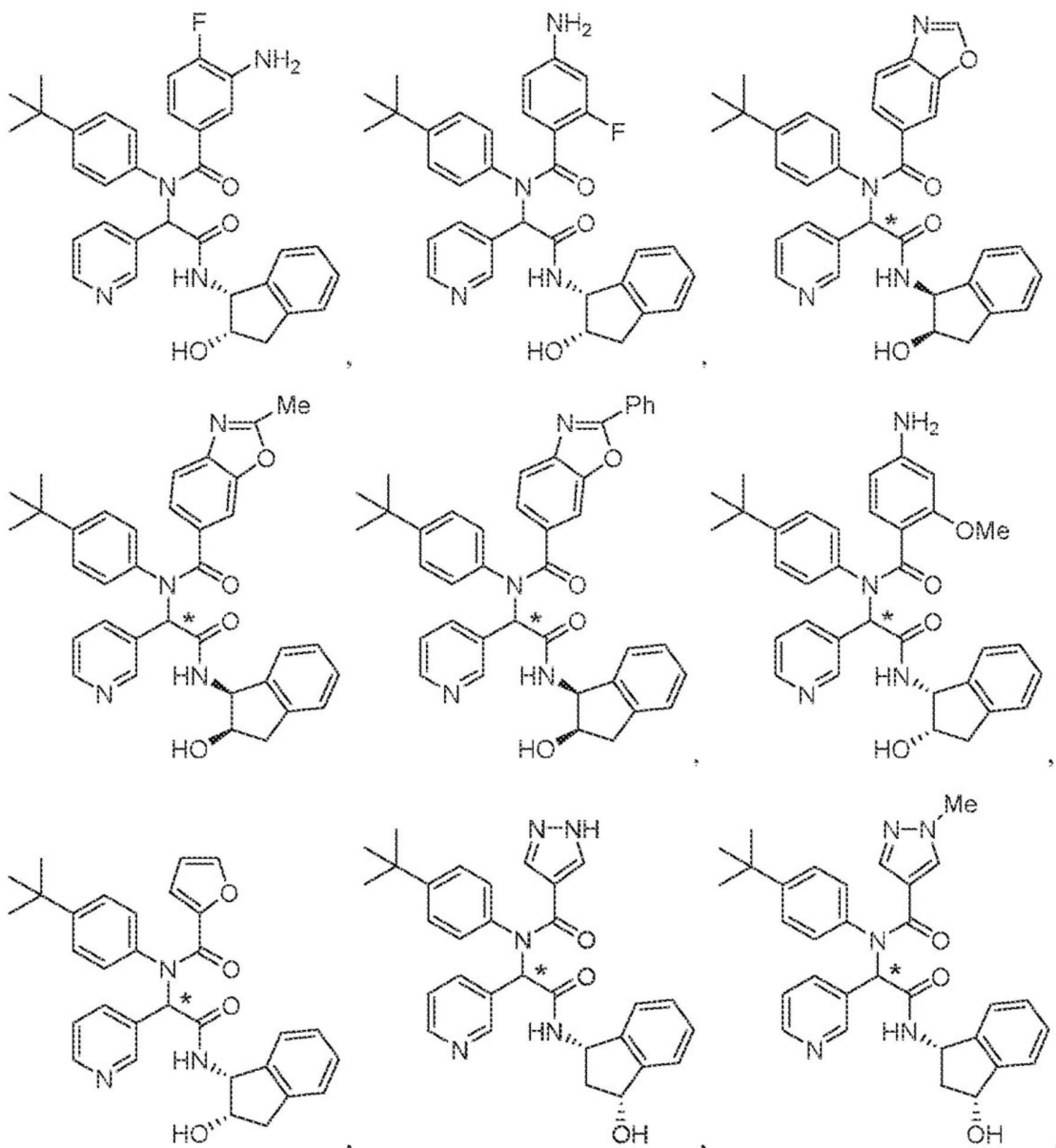
21. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

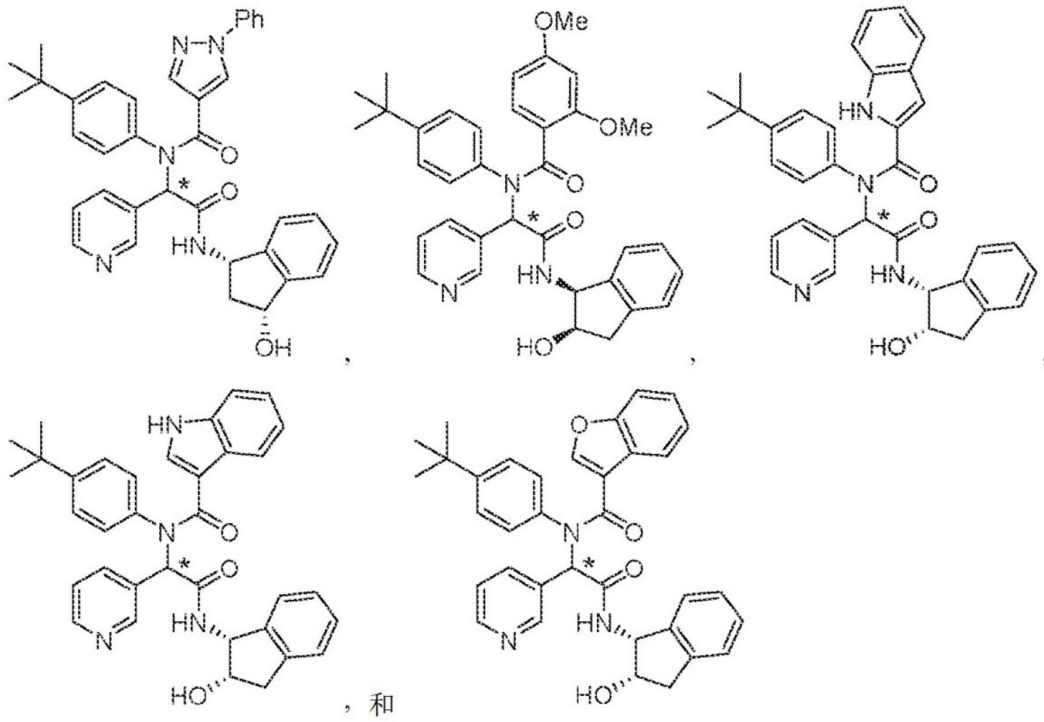




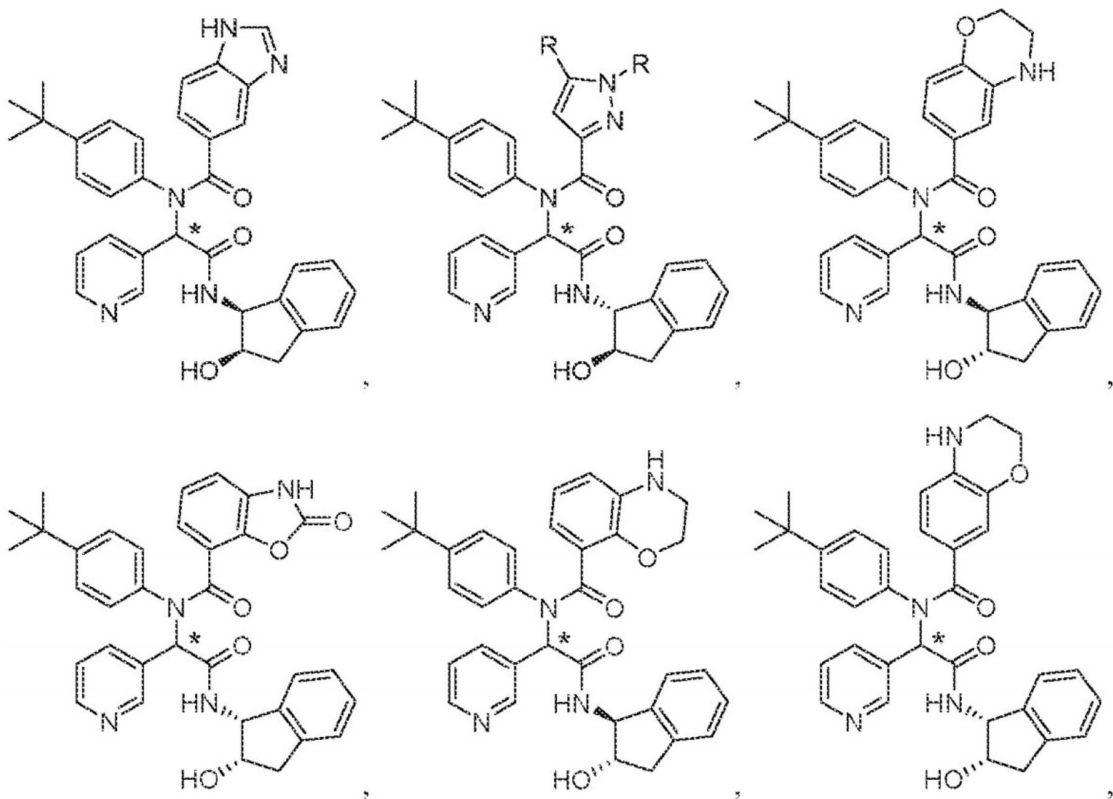
22. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

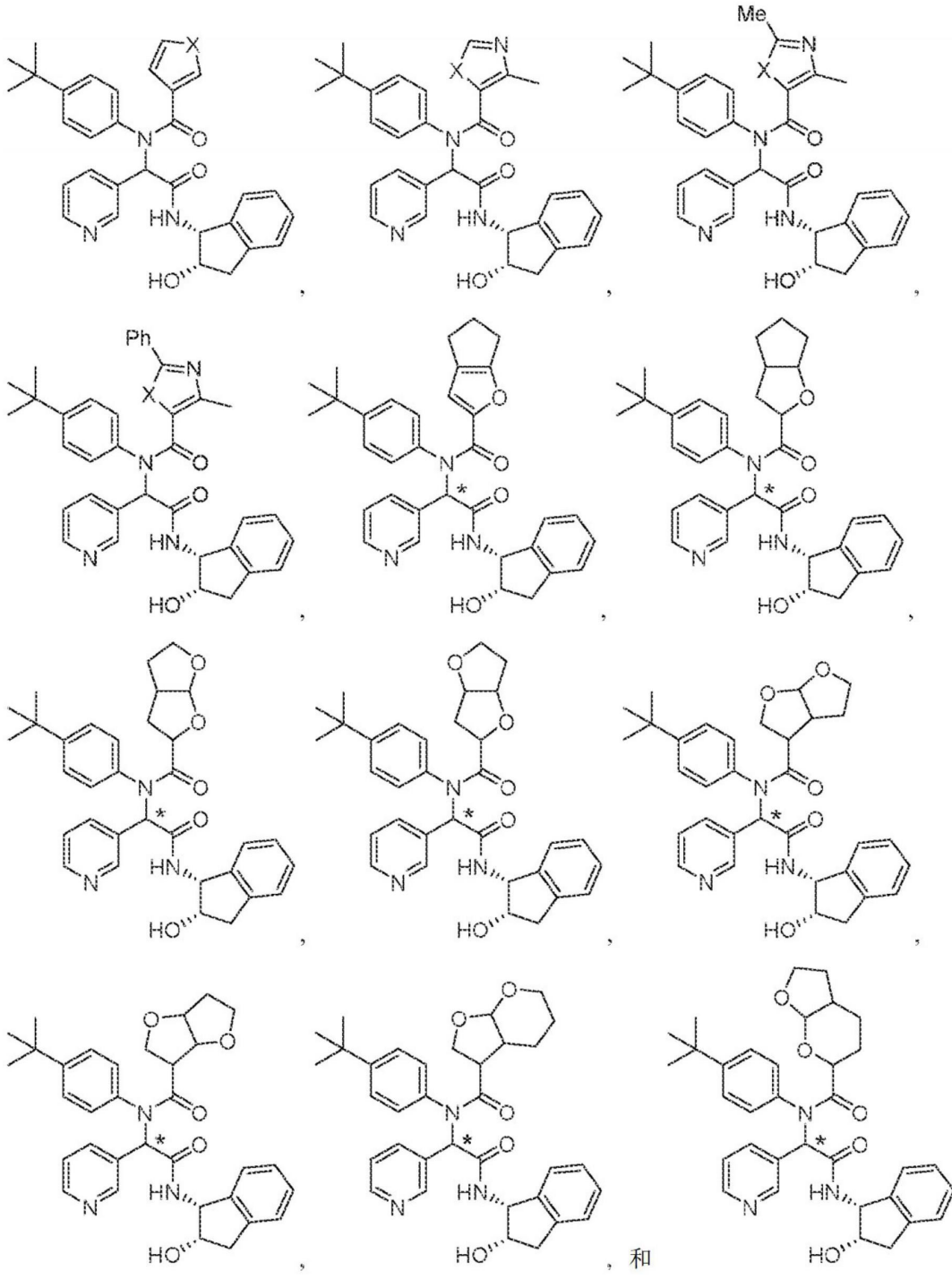


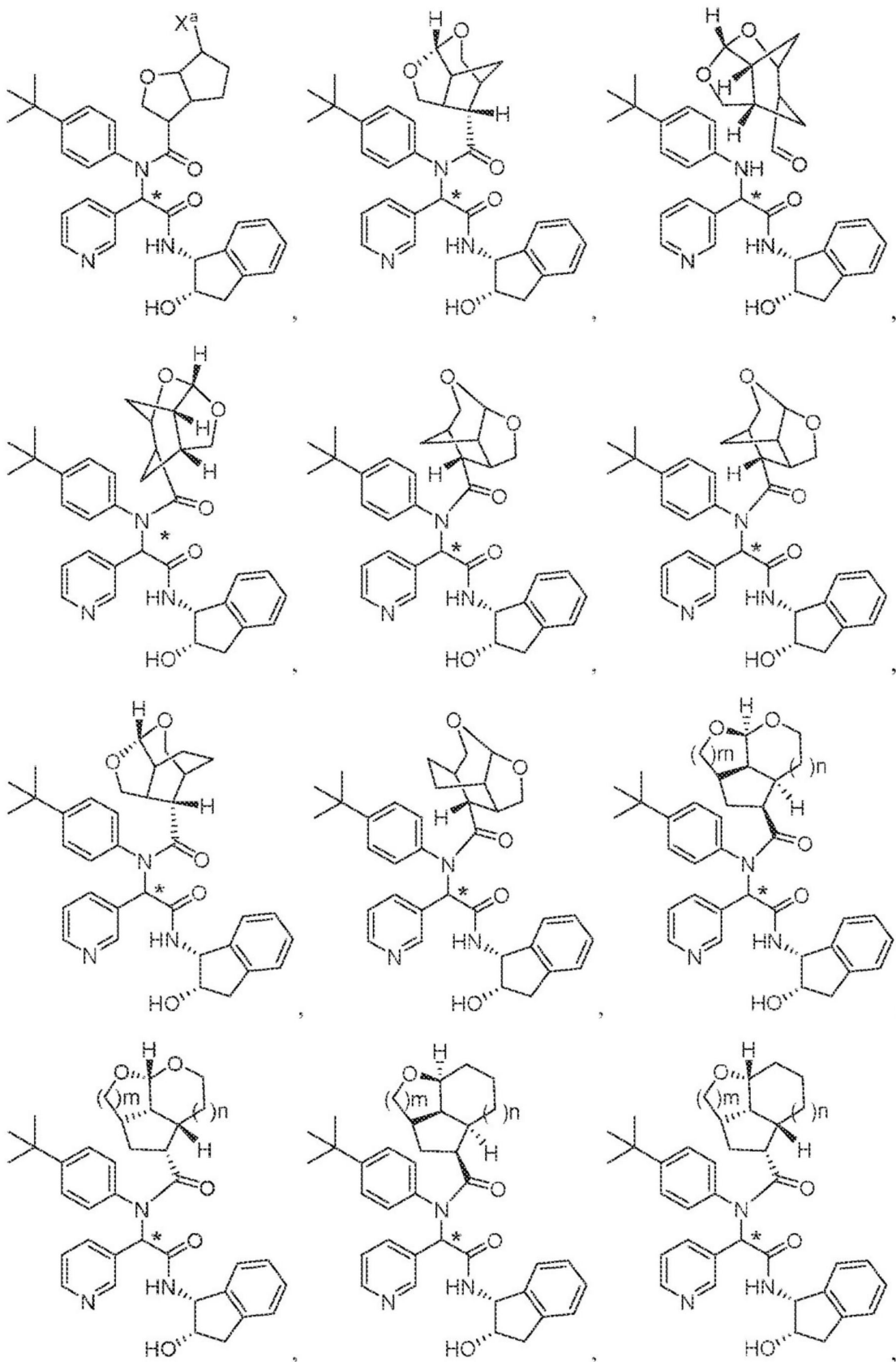


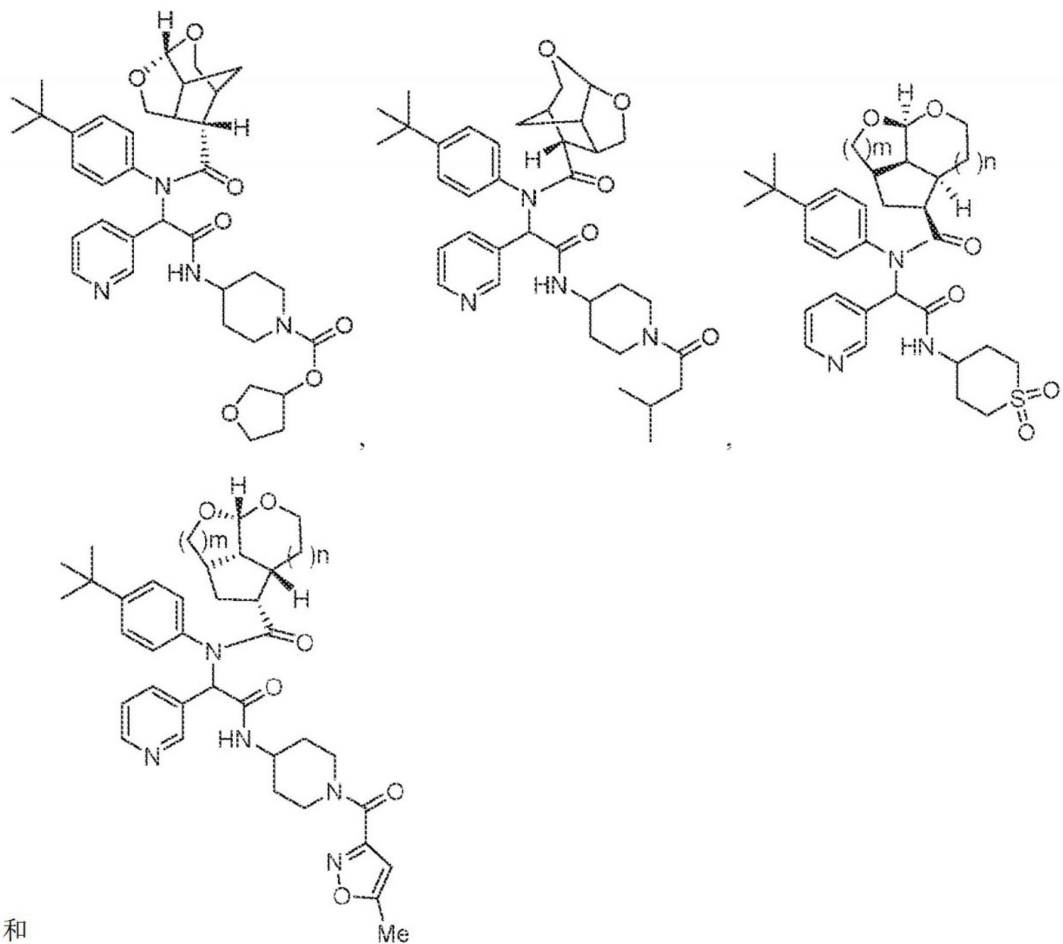


23. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



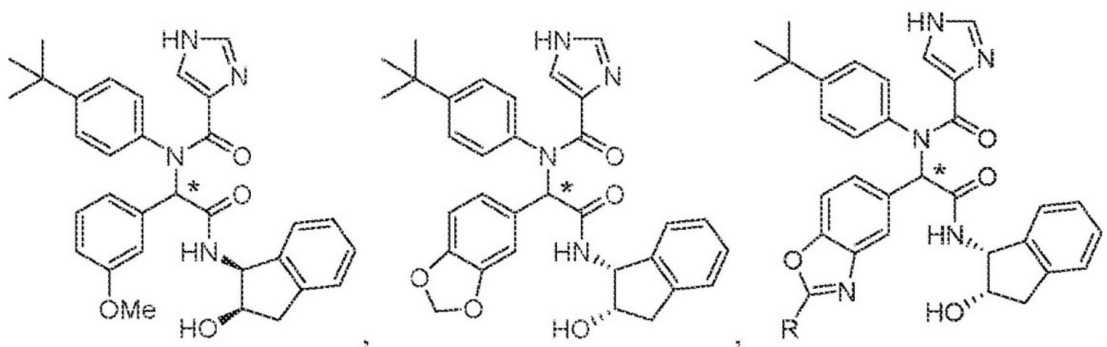


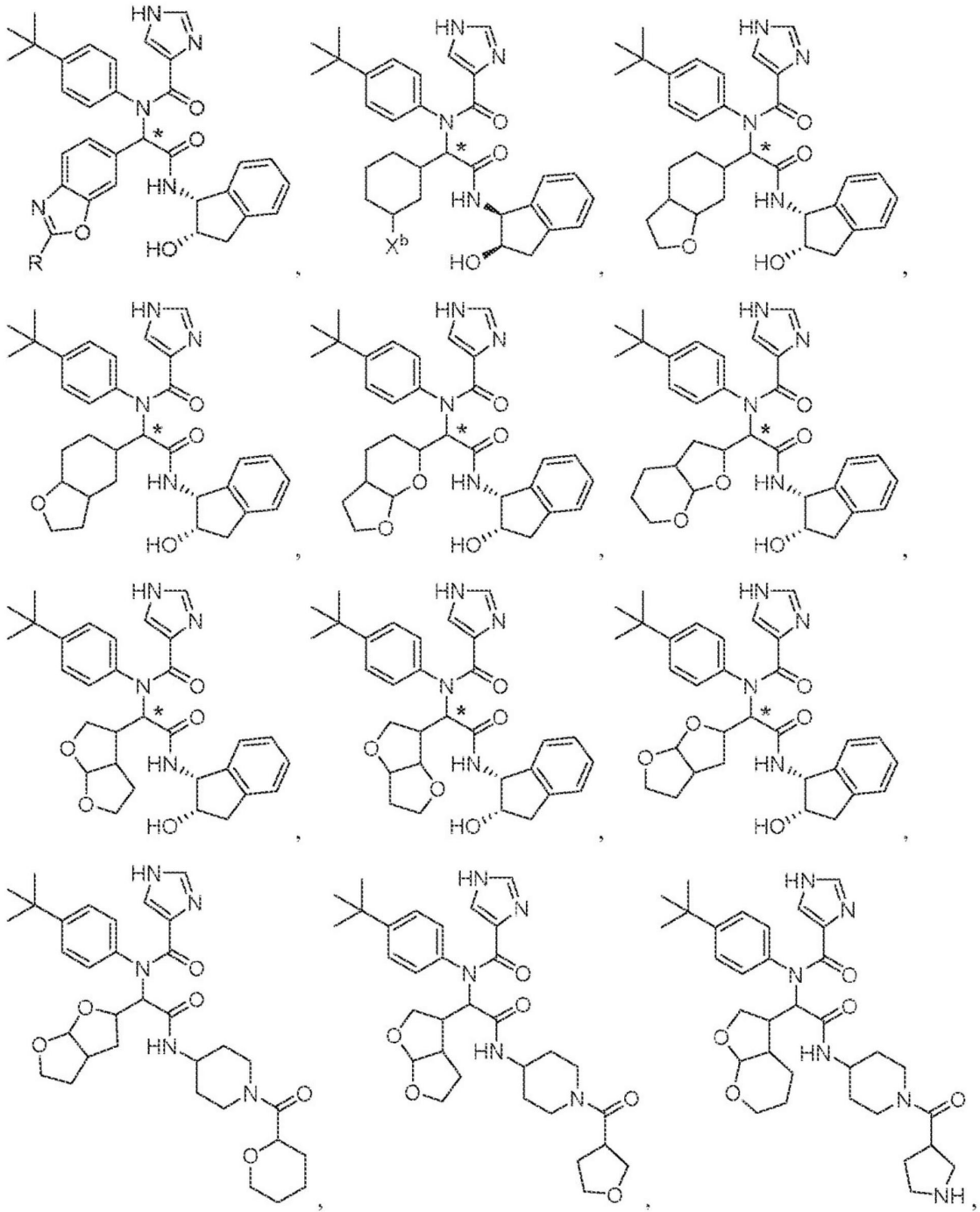


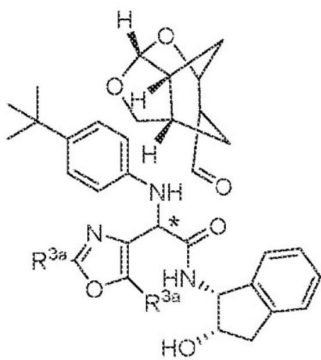
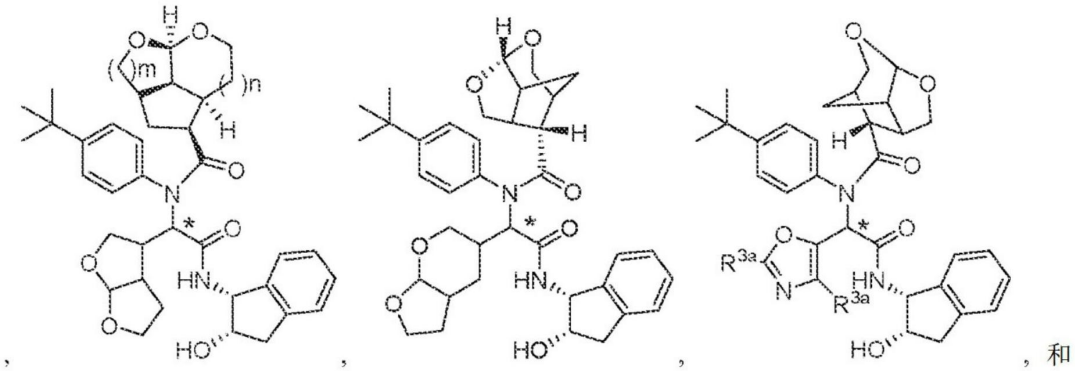
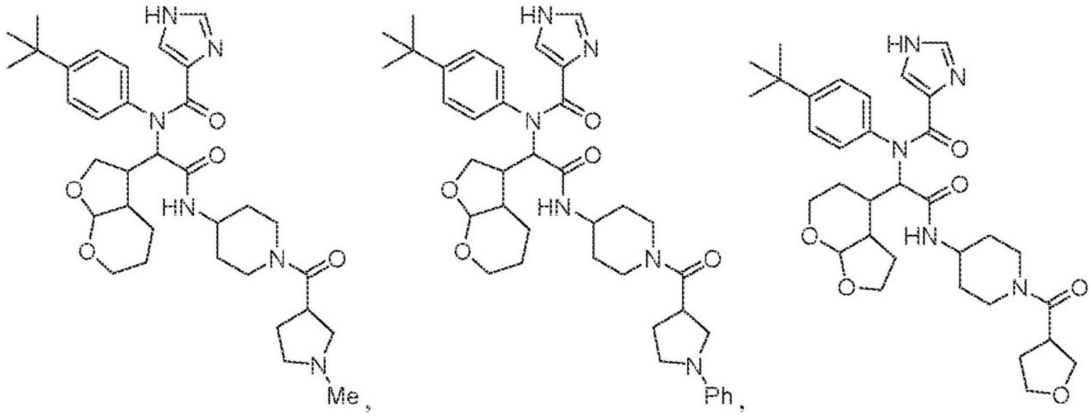


其中X^a是Me、OH、OMe或-N(H)Me, m是0或1, 并且n是0或1。

25. 权利要求1所述的化合物, 其中所述式(I)化合物选自:



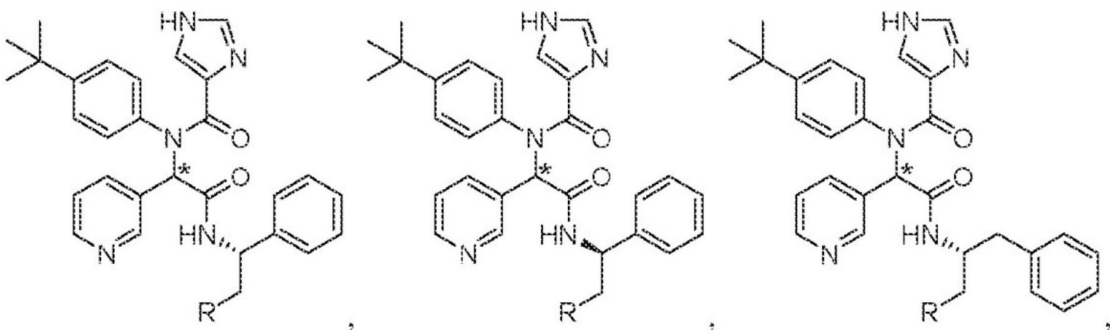


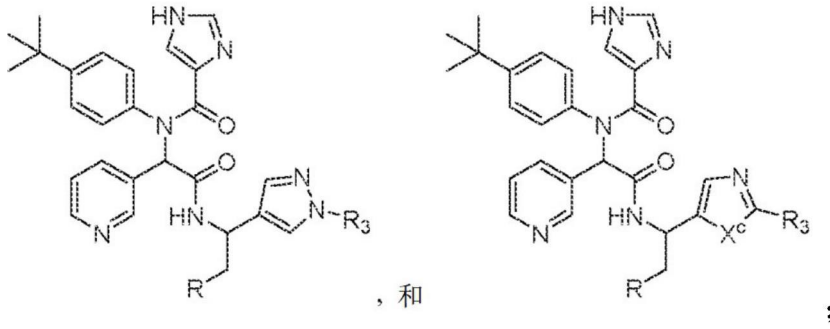


;

其中m是0或1,并且n是0或1。

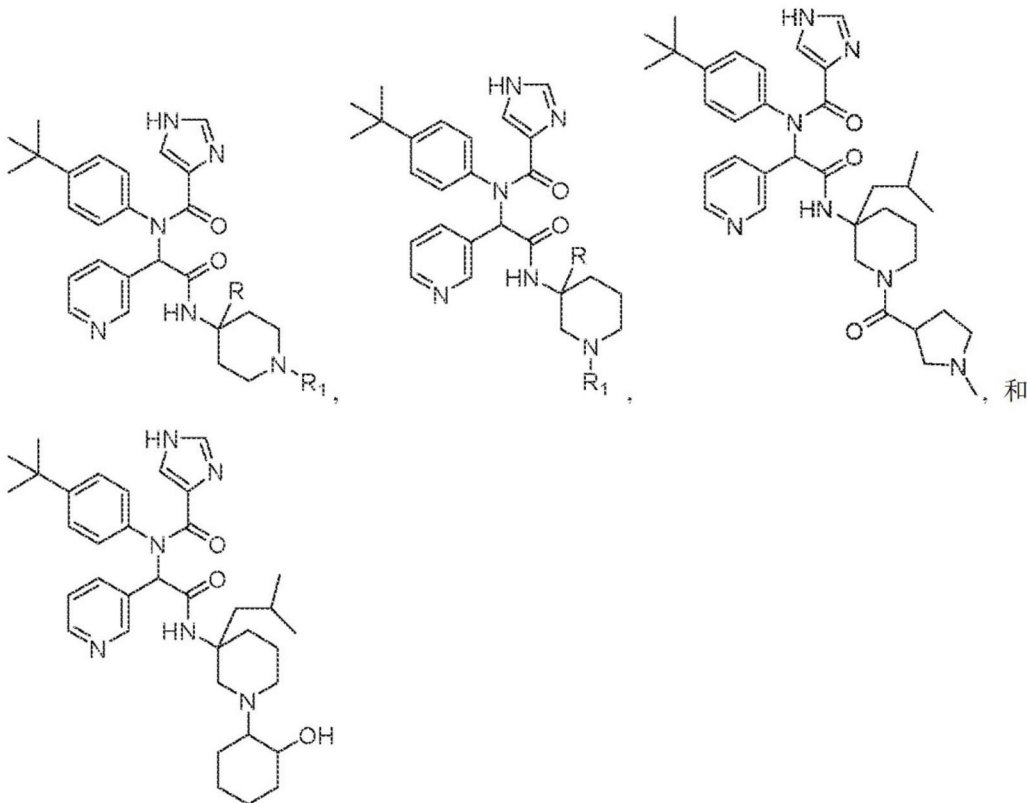
26. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



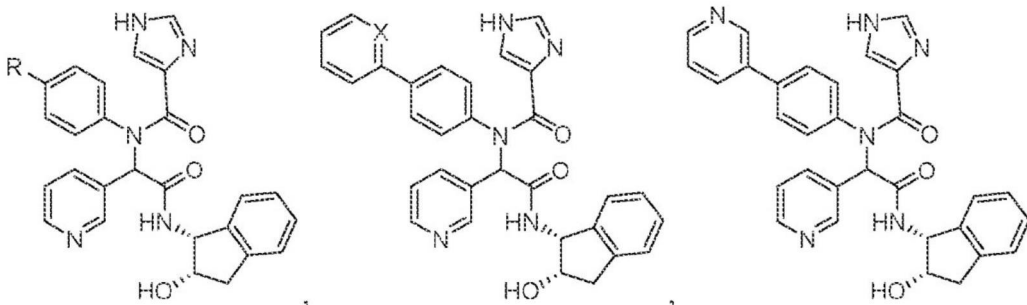


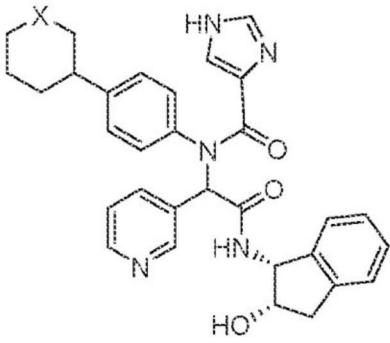
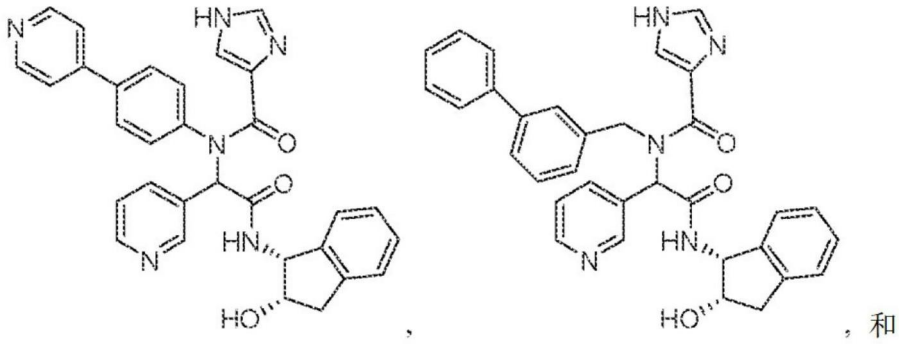
其中R是H、OR、OR₁、-NH₂、-N(H)R₁、-NR₁R₂; R₁和R₂独立地是H、Me或环; X是O或S; 并且R₃是烷基或芳基。

27. 权利要求1所述的化合物, 其中所述式(I)化合物选自:



28. 权利要求1所述的化合物, 其中所述式(I)化合物选自:

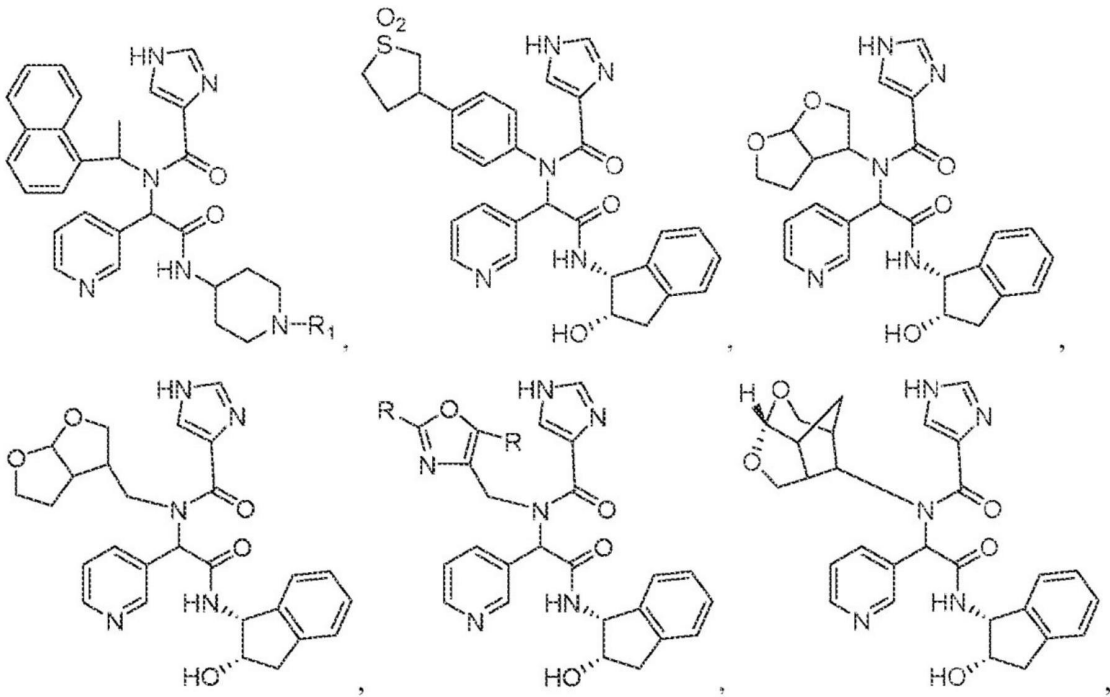


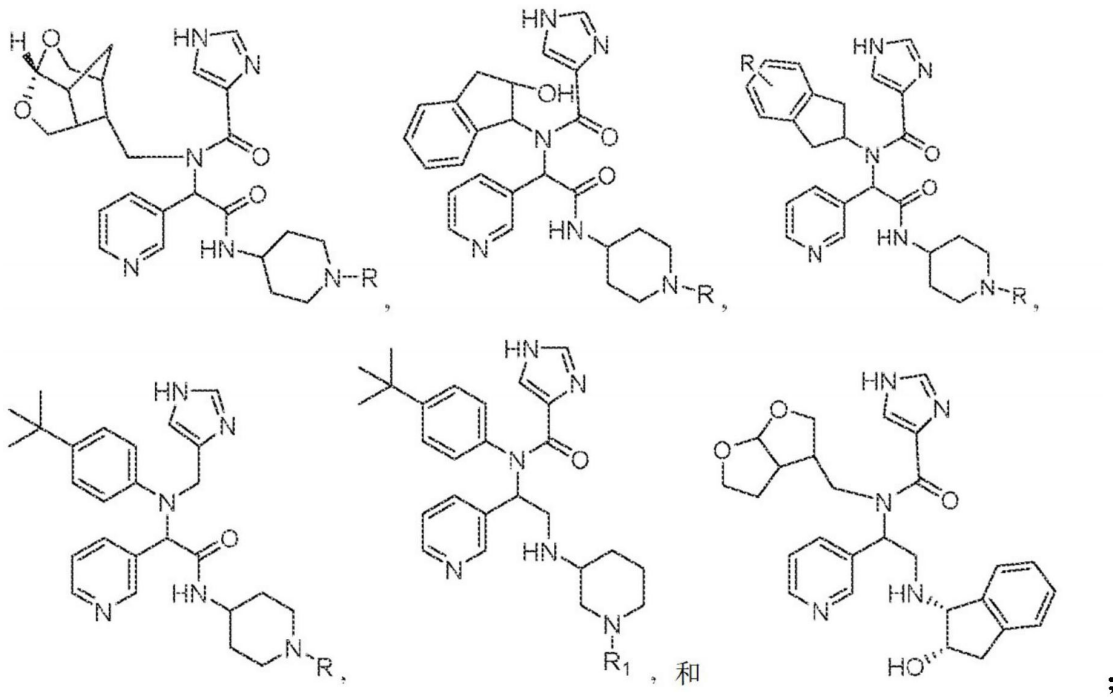


;

其中R是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环或杂环，并且X是CH₂、O、SO₂或胺。

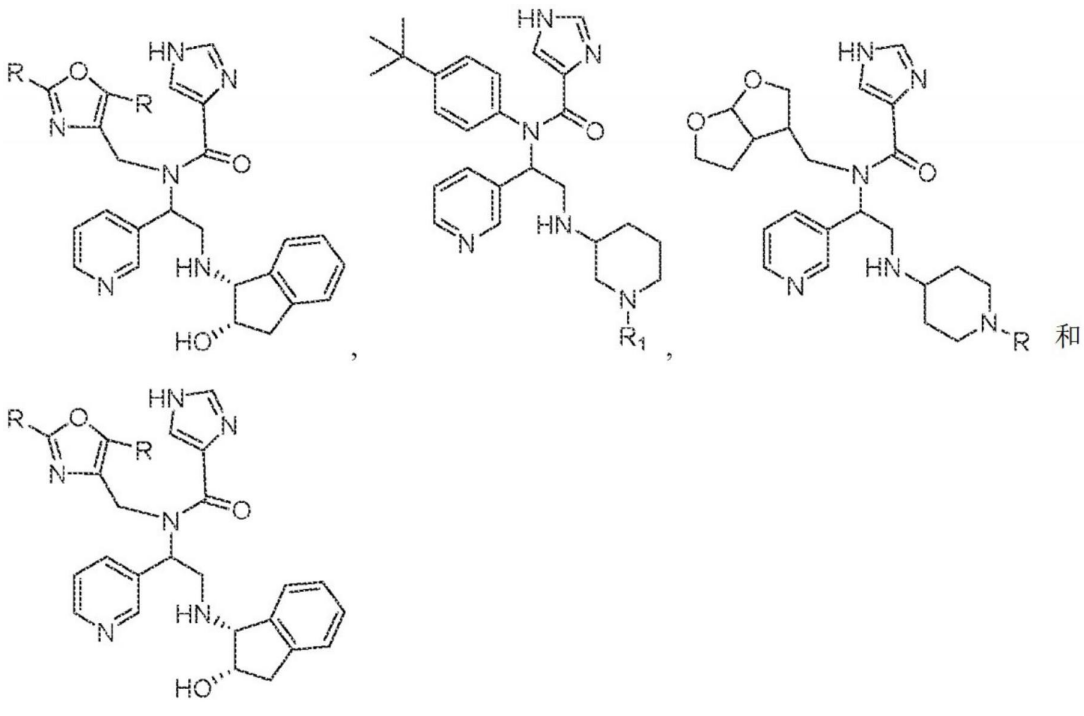
29. 权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：





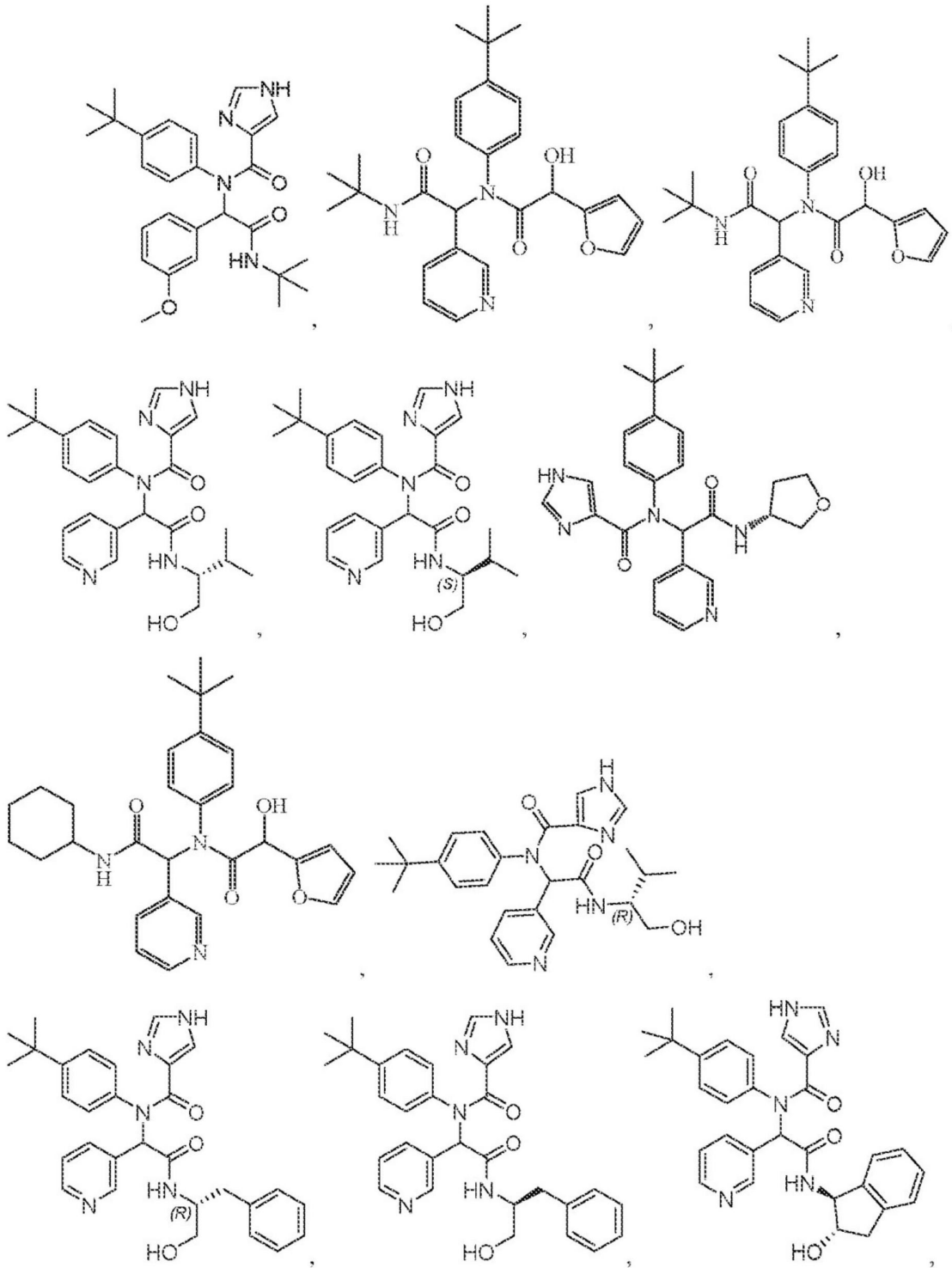
其中R₁是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环和杂环，并且R是烷基或烷氧基甲基。

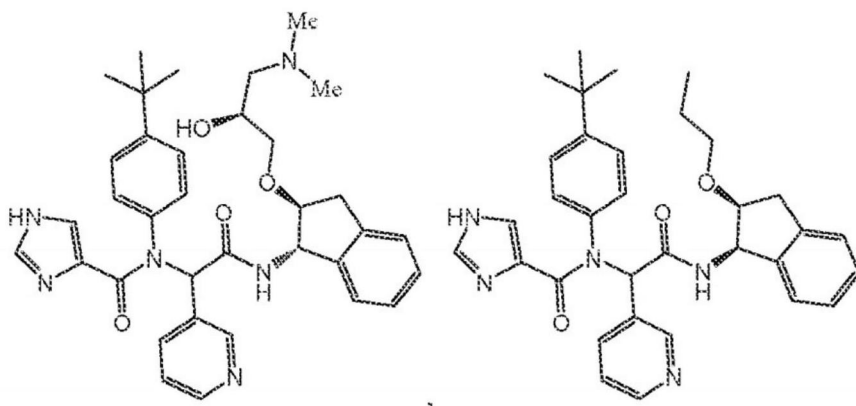
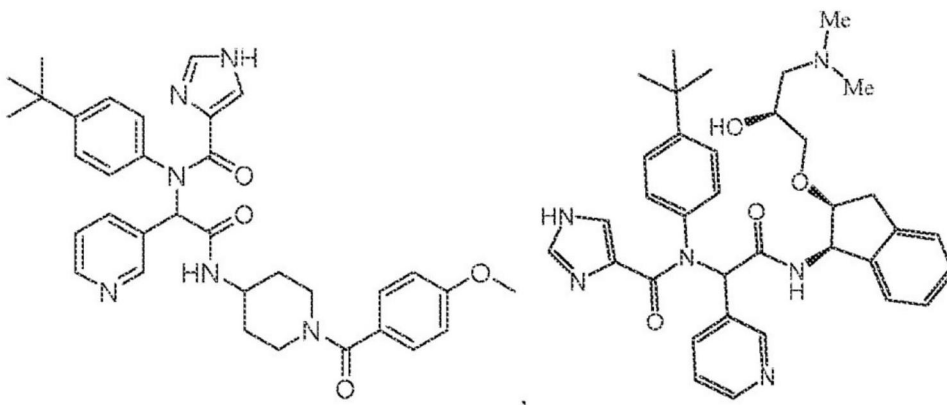
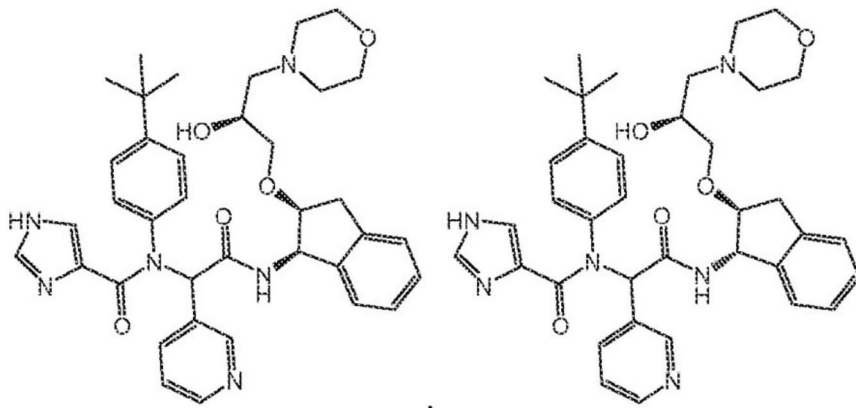
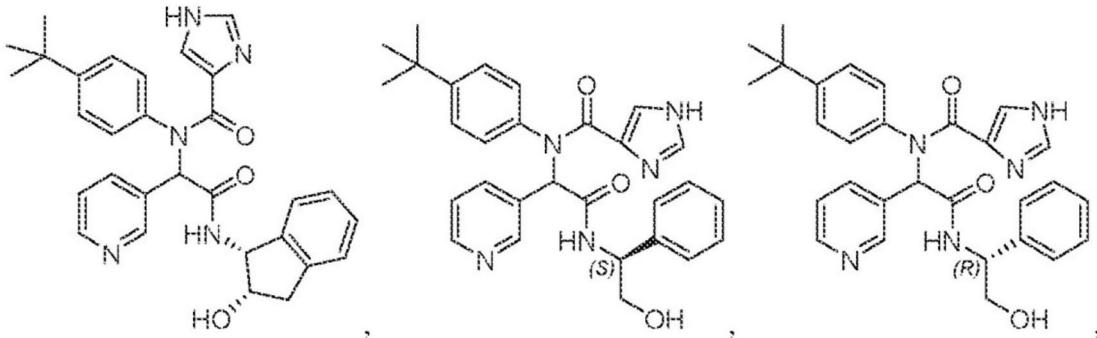
30. 权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：

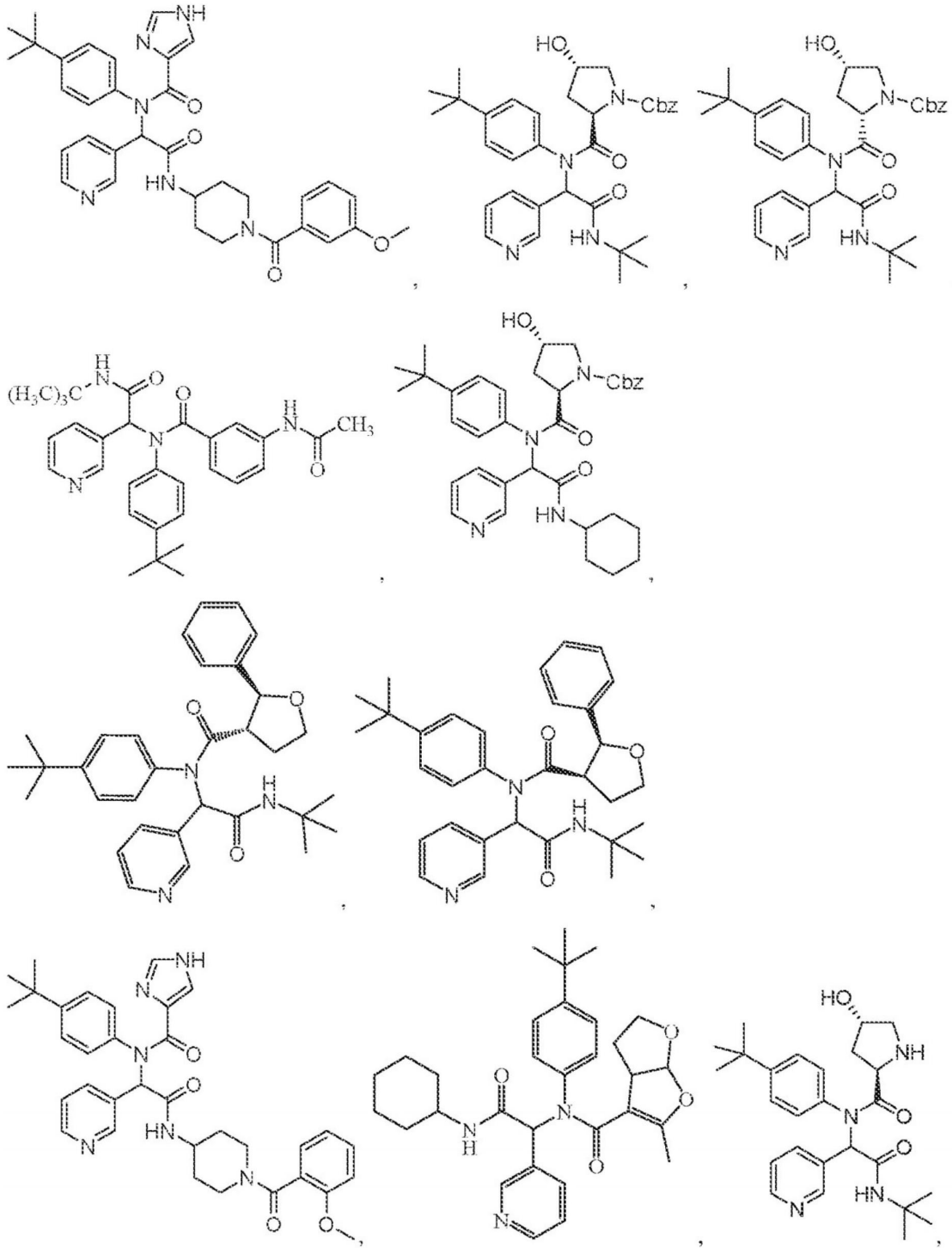


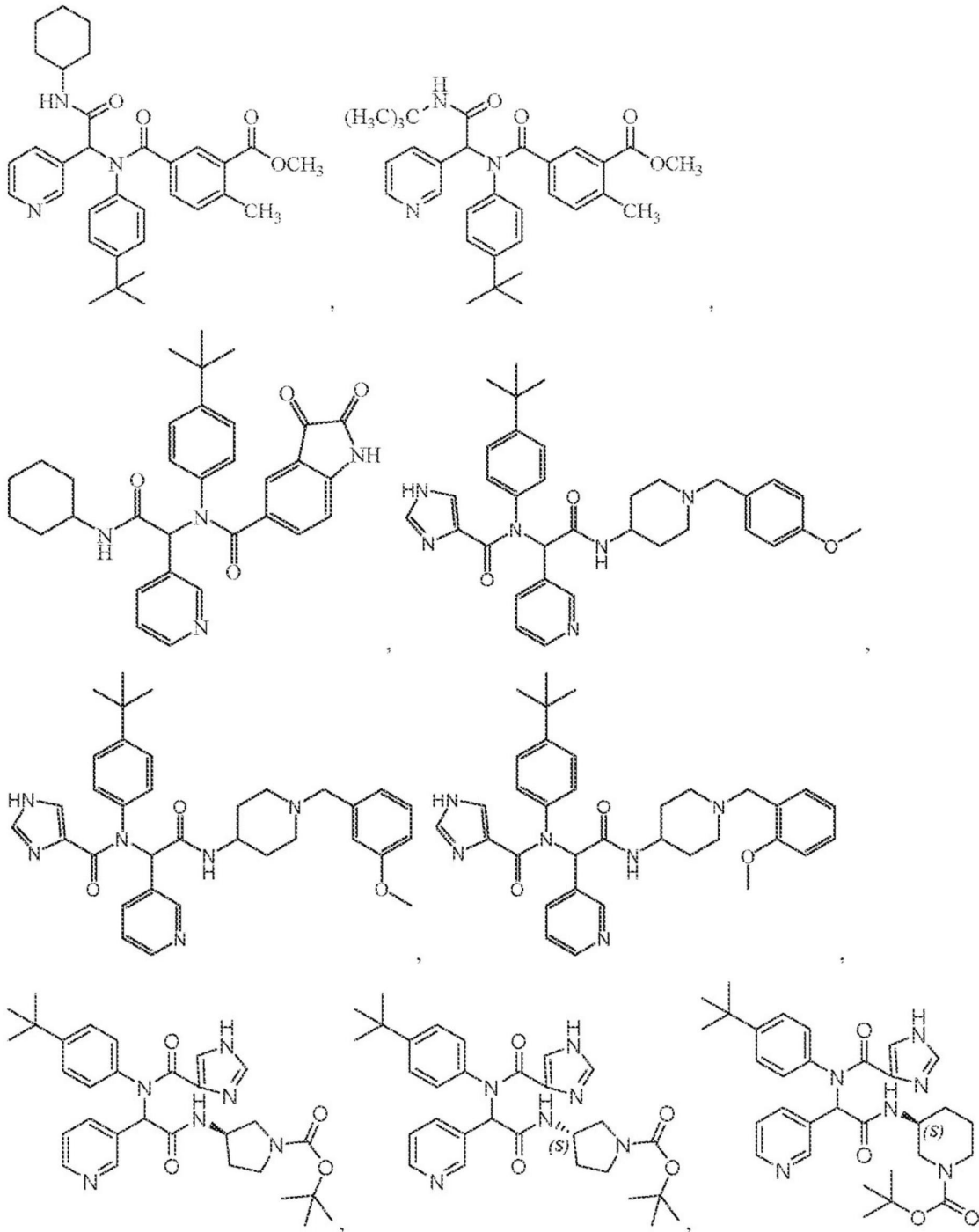
其中R是烷基，并且R₁是烷基、烷基芳基、酰胺或氨基甲酸酯。

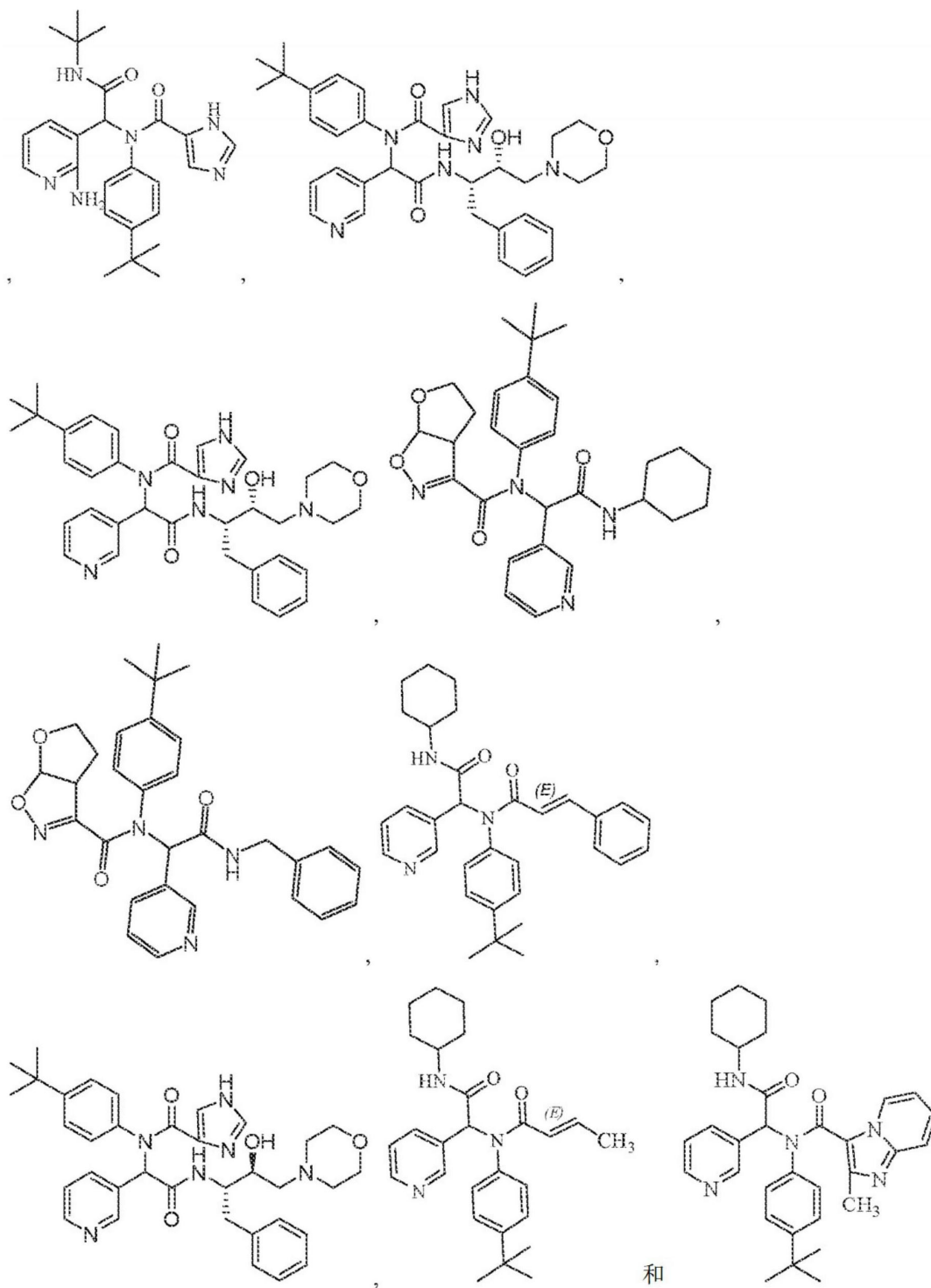
31. 权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：



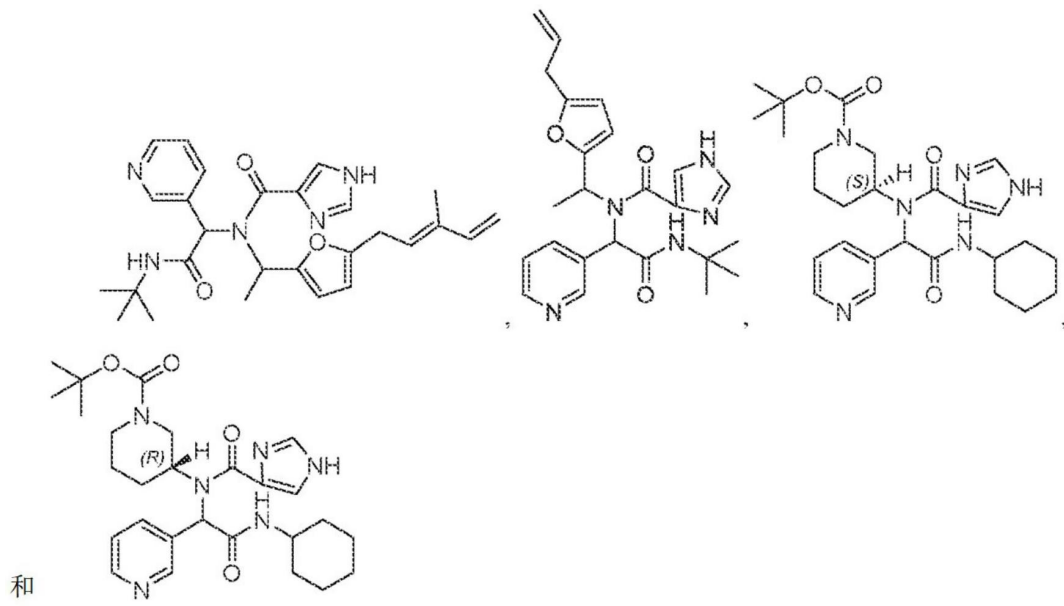




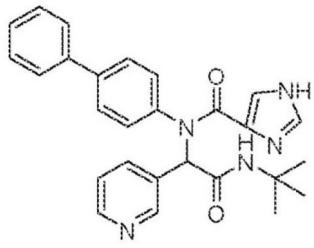




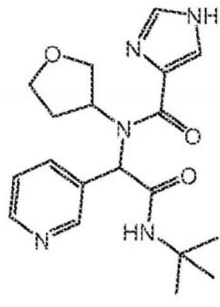
32. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



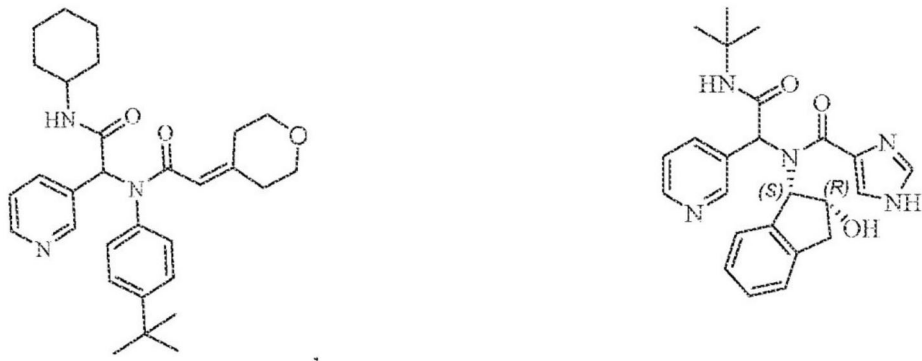
33. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物是:

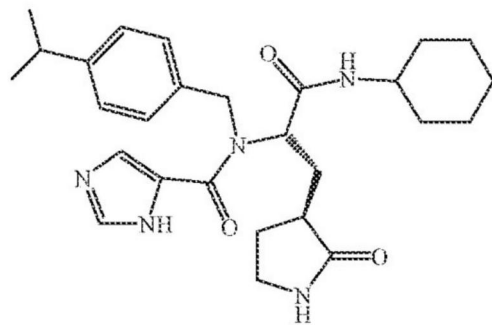
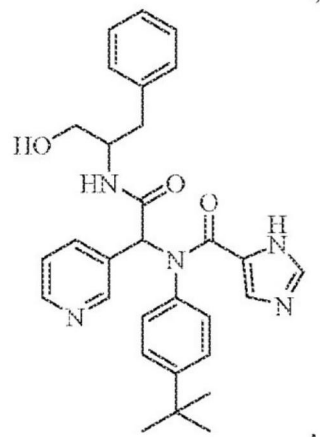
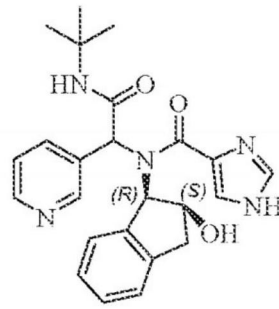
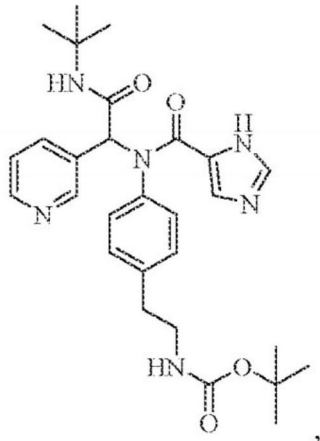
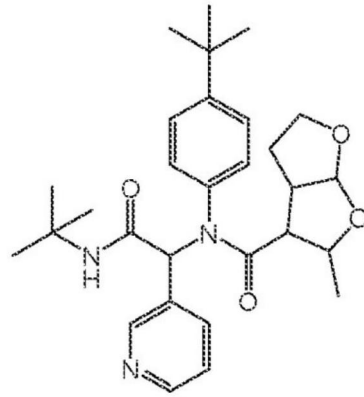
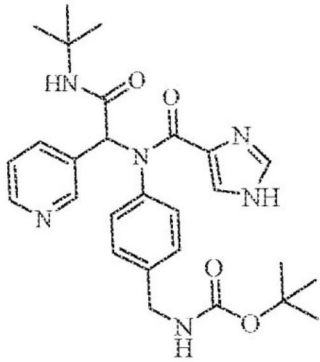
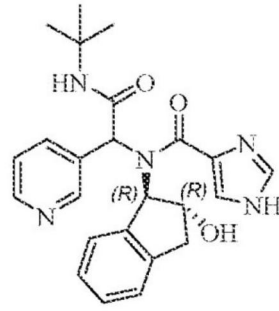
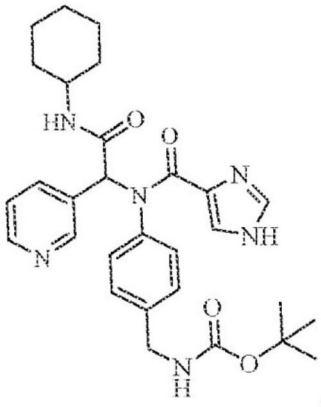


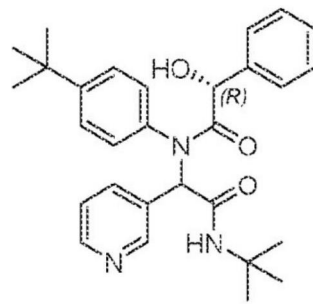
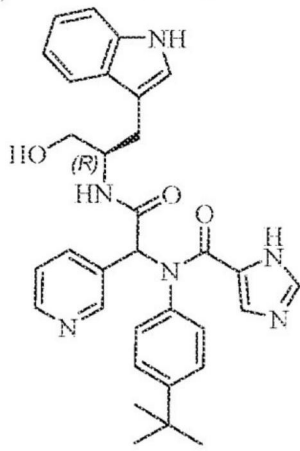
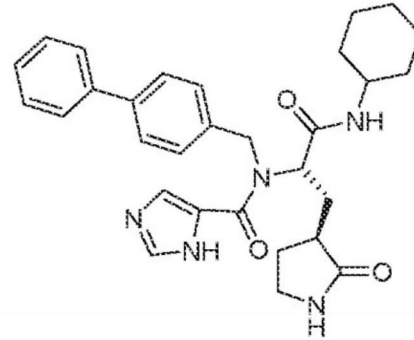
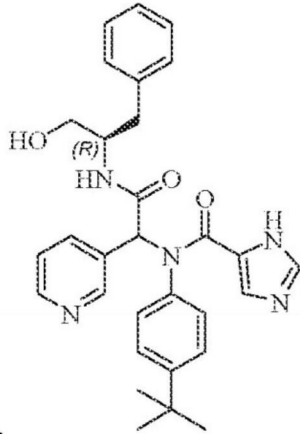
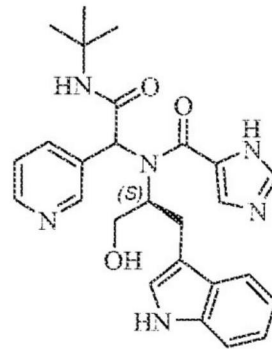
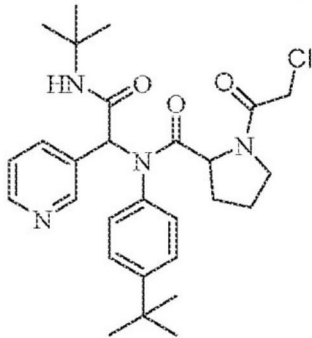
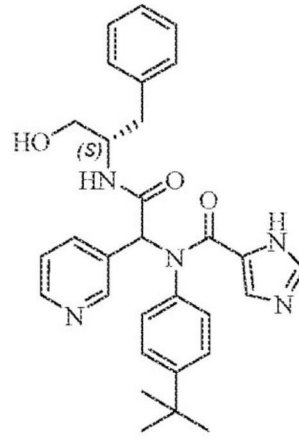
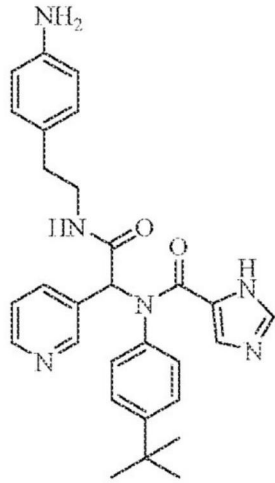
34. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物是:

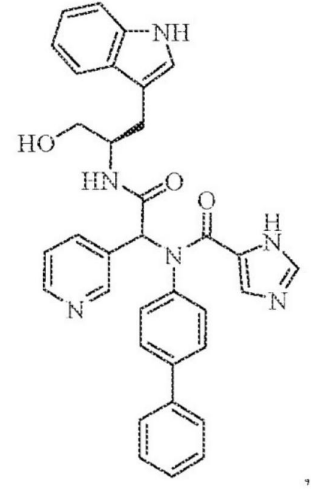
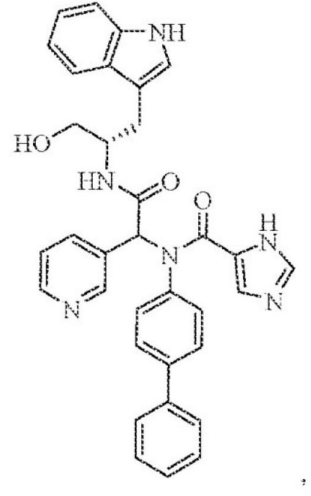
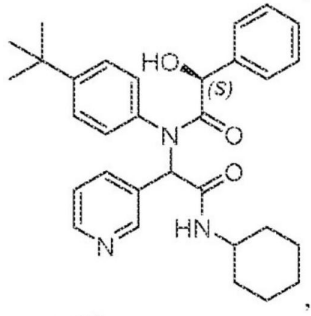
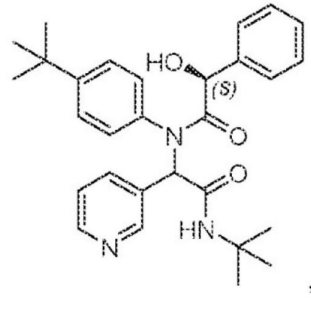
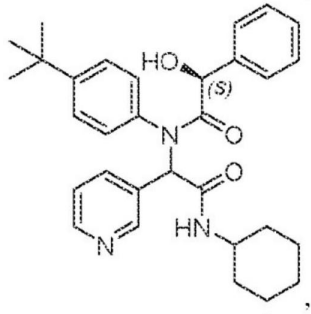
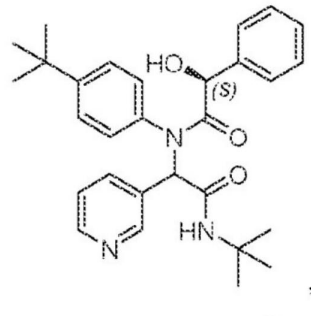
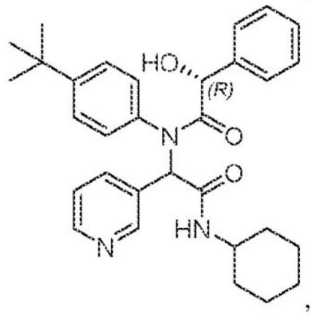
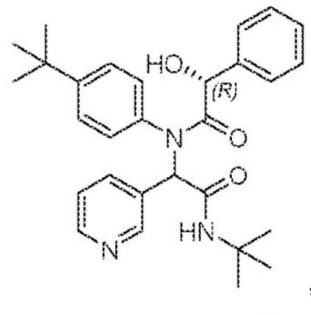
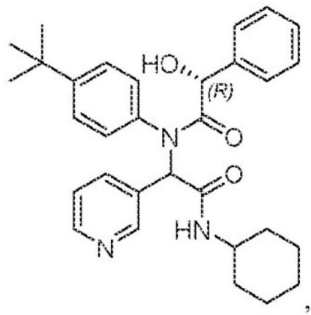


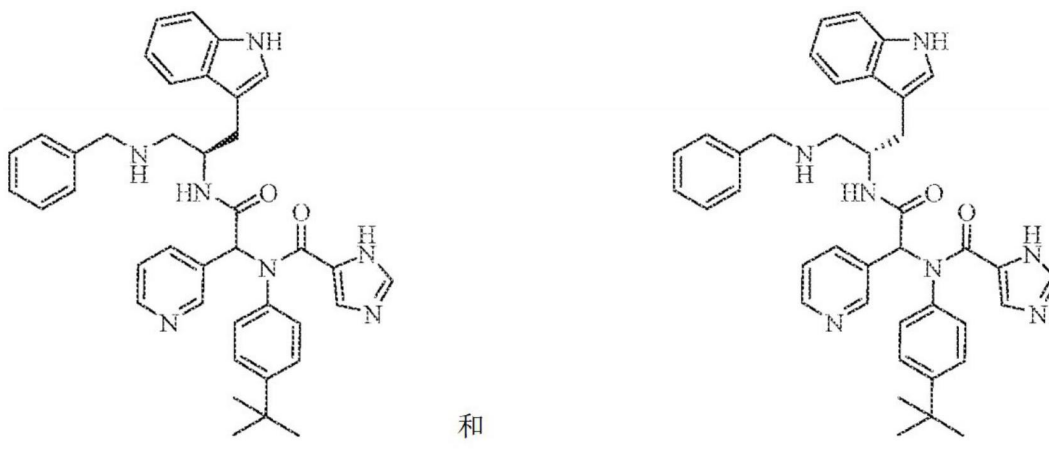
35. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:











36. 药物组合物,其包含治疗有效量的一种或更多种权利要求1至35中任一项所述的化合物以及至少一种可药用载体。

37. 用于治疗严重急性呼吸综合征的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的一种或更多种权利要求1至35中任一项所述的化合物或者权利要求36所述的药物组合物,由此治疗所述患者的严重急性呼吸综合征。

38. 权利要求37所述的方法,其中所述严重急性呼吸综合征是COVID-19。

用于治疗SARS的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年5月15日提交的美国临时专利申请No.63/025,775以及于2020年12月1日提交的美国临时专利申请No.63/120,091的优先权,其二者在此通过引用整体并入。

[0003] 美国政府支持的声明

[0004] 本发明是在由国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的AI150466的政府支持下完成的。政府对本发明具有一定的权利。

背景技术

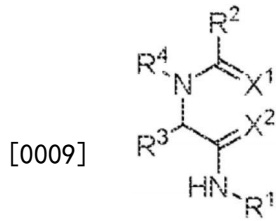
[0005] 冠状病毒(coronavirus,CoV)是具有正义单链RNA的包膜病毒,并与多种天然宿主相关。CoV分为 α 、 β 、 γ 和 δ 组,并且 β 组进一步由A、B、C和D亚组构成。其中,六种CoV可感染人(HCoV),包括 α 组中的HCoV-229E(229E)和HCoV-NL63(NL63), β 亚组A中的HCoV-OC43(OC43)和HCoV-HKU1(HKU1), β 亚组B中的严重急性呼吸综合征CoV(severe acute respiratory syndrome CoV,SARS-CoV),以及 β 亚组C中的中东呼吸综合征CoV(Middle East respiratory syndrome CoV,MERS-CoV)。

[0006] 在本世纪,SARS-CoV和MERS-CoV在人群中出现,并引起具有惊人地高的病死率的严重肺部疾病。在2002年,SARS-CoV感染首先出现,并且随后作为全球大流行快速传播至超过30个国家,其中有8,273例感染和775例死亡(接近10%死亡率)。在2012年,MERS-CoV出现,并在整个中东传播。在2015年,发生了MERS-CoV的第二次爆发,其引起具有第三代和第四代感染病例的超级传播事件。截至2018年8月,世界卫生组织(World Health Organization)报道了2,229例经实验室确认的MERS-CoV感染病例,包括27个国家中的791例死亡(约35%的病例病死率)(万维网who[dot]int/emergencies/mers-cov/en/)。同时,其余常见的HCoV,例如229E、OC43和NL63,通常感染人上呼吸道并引起普通感冒,但其在儿童、老年人和免疫受损患者中也是严重并且甚至致命疾病的原因。这些情况表明,那些常见的HCoV也可对人构成致命威胁。请注意,HCoV正在迅速进化。具有新基因组的OC43分离株正在不断被鉴定出。

[0007] 持续爆发的冠状病毒疾病(COVID-19)于2020年3月成为全球大流行病。COVID-19是由新的冠状病毒,严重急性呼吸综合征-冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2,SARS-CoV-2)引起的。在过去的二十年中,另外两种冠状病毒引起了全球爆发,即SARS-CoV(2002至2003年)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)(2012年至今)。目前没有针对COVID-19的治疗。因此,开发可抑制SARS-CoV-2的药物将解决迫切的未满足的医学需求。

发明内容

[0008] 本公开内容涉及式(I)化合物:



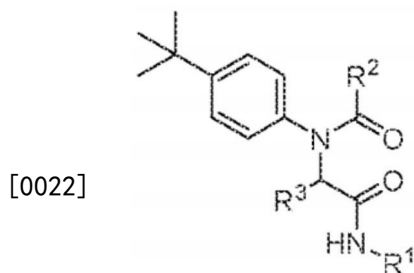
(I)

[0010] 或其可药用盐，

[0011] 其中：

[0012] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ ；亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基；[0013] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂；[0014] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂；[0015] 各 R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；[0016] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；[0017] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基；[0018] R^4 是芳基、亚烷基-芳基、杂环基、亚烷基-杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基；[0019] X^1 和 X^2 独立地是O或-CR⁵R⁶；并且[0020] R^5 和 R^6 独立地是H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基或亚烷基-杂环烷基。

[0021] 本公开内容还涉及式(II)化合物：



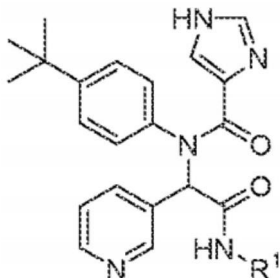
(II)

[0023] 或其可药用盐，

[0024] 其中：

[0025] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基；[0026] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂；[0027] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂；

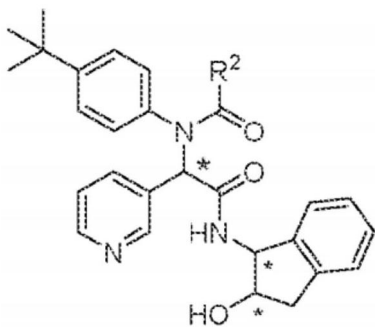
- [0028] R^{1c} 独立地是H或烷基,或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环;
- [0029] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基;并且
- [0030] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。
- [0031] 本公开内容还涉及式(III)化合物:



[0032]

(III)

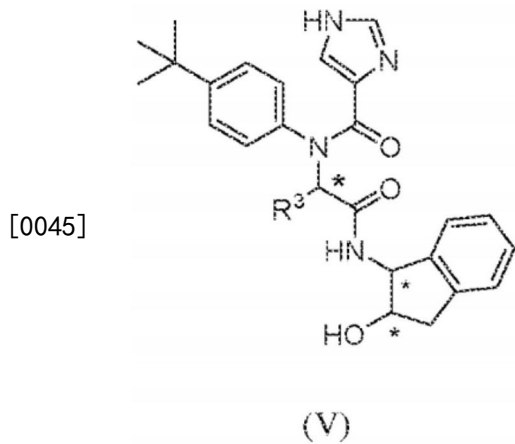
- [0033] 或其可药用盐,
- [0034] 其中:
- [0035] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基;
- [0036] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂;
- [0037] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂;并且
- [0038] R^{1c} 独立地是H或烷基,或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环。
- [0039] 本公开内容还涉及式(IV)化合物:



[0040]

(IV)

- [0041] 或其可药用盐,
- [0042] 其中:
- [0043] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基。
- [0044] 本公开内容还涉及式(V)化合物:

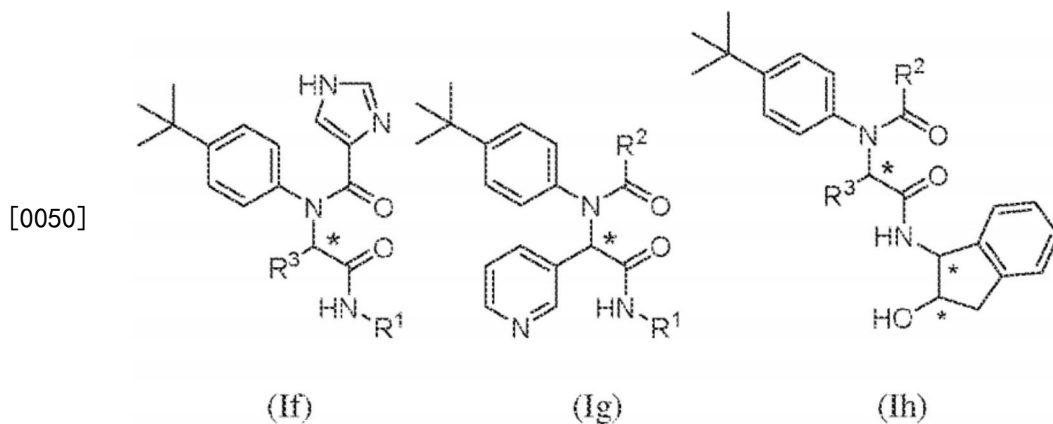


[0046] 或其可药用盐，

[0047] 其中：

[0048] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。

[0049] 本公开内容还涉及式(I_f)、(I_g)或(I_h)化合物：



[0051] 或其可药用盐，

[0052] 其中：

[0053] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基；

[0054] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂；

[0055] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂；

[0056] 各 R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

[0057] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；并且

[0058] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。

[0059] 本公开内容还涉及药物组合物，其包含治疗有效量的一种或更多种化合物以及可药用载体。

[0060] 本公开内容还涉及用于治疗严重急性呼吸综合征的方法。所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的一种或更多种化合物或者包含所述化合物的药物组合物。

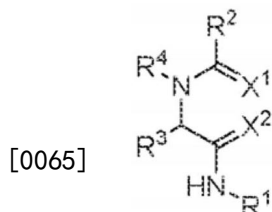
具体实施方式

[0061] 尽管本公开内容的概念在本文中的附图和说明书中进行了详细示出和描述,但是附图中的结果及其描述应被认为本质上是示例性的而非限制性的;应当理解,仅示出和描述了一些示例性实施方案,并且期望保护落入本公开内容的精神内的所有改变和修改。

[0062] 本公开内容涉及抑制SARS-CoV-2的化合物。所述化合物可用于严重急性呼吸系统的治疗。

[0063] 化合物

[0064] 本公开内容涉及式(I)化合物:



(I)

[0066] 或其可药用盐,

[0067] 其中:

[0068] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、-C(H) $R^{1a}R^{1b}$;亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基;

[0069] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂;

[0070] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂;

[0071] 各 R^{1c} 独立地是H或烷基,或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环;

[0072] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基;

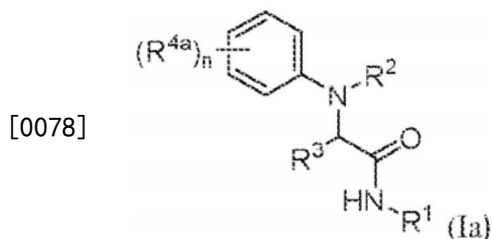
[0073] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基;

[0074] R^4 是芳基、亚烷基-芳基、杂环基、亚烷基-杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基;

[0075] X^1 和 X^2 独立地是O或-CR⁵R⁶;并且

[0076] R^5 和 R^6 独立地是H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基或亚烷基-杂环烷基。

[0077] 本公开内容涉及式(Ia)化合物:



[0079] 或其可药用盐,

[0080] 其中:

[0081] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ ；亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0082] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0083] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0084] R^{1c} 独立地是H或烷基；或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

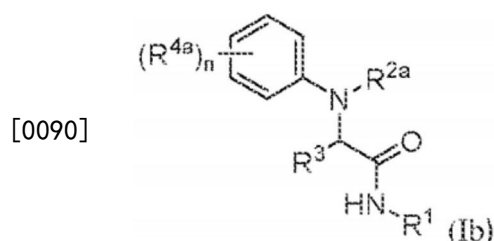
[0085] R^2 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；

[0086] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基；

[0087] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN；并且

[0088] n是0、1、2、3、4或5。

[0089] 本公开内容涉及式(Ib)化合物：



[0091] 或其可药用盐，

[0092] 其中：

[0093] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ ；亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0094] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0095] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0096] R^{1c} 独立地是H或烷基；或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

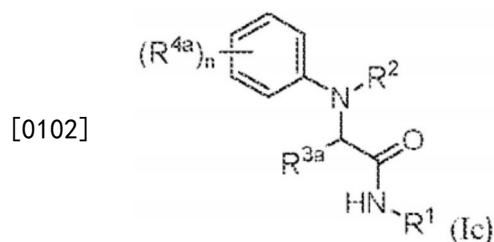
[0097] R^{2a} 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基或杂环基；

[0098] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基；

[0099] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN；并且

[0100] n是0、1、2、3、4或5。

[0101] 本公开内容涉及式(Ic)化合物：



[0103] 或其可药用盐，

[0104] 其中：

[0105] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ ；亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0106] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0107] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0108] R^{1c} 独立地是H或烷基；或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

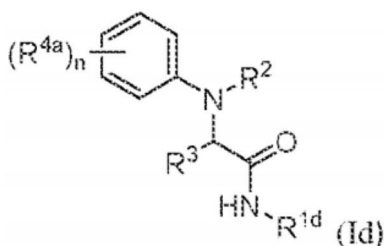
[0109] R^2 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；

[0110] R^{3a} 是亚烷基-杂环基、杂环基、芳基或环烷基；

[0111] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN；并且

[0112] n是0、1、2、3、4或5。

[0113] 本公开内容涉及式(Id)化合物：



[0115] 或其可药用盐，

[0116] 其中：

[0117] R^{1d} 是环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基；

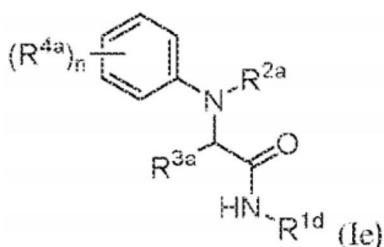
[0118] R^2 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；

[0119] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基；

[0120] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN；并且

[0121] n是0、1、2、3、4或5。

[0122] 本公开内容涉及式(Ie)化合物：



[0124] 或其可药用盐，

[0125] 其中：

[0126] R^{1d} 是环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基；

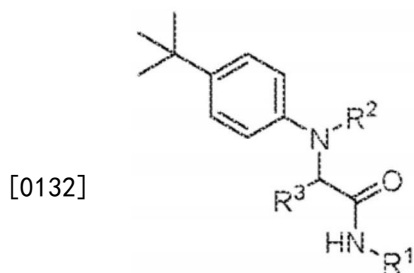
[0127] R^{2a} 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基或杂环基；

[0128] R^{3a} 是亚烷基-杂环基、杂环基、芳基或环烷基；

[0129] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN；并且

[0130] n是0、1、2、3、4或5。

[0131] 本公开内容涉及式(II)化合物：



(II)

[0133] 或其可药用盐，

[0134] 其中：

[0135] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、或-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基；

[0136] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂；

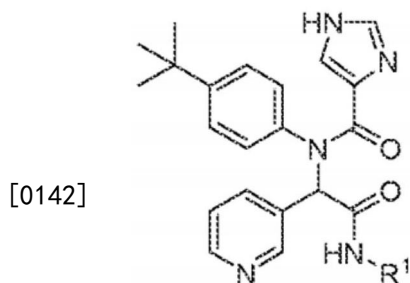
[0137] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂；并且

[0138] R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

[0139] R^2 是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；并且

[0140] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。

[0141] 本公开内容还涉及式(III)化合物：



(III)

[0143] 或其可药用盐，

[0144] 其中：

[0145] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基；

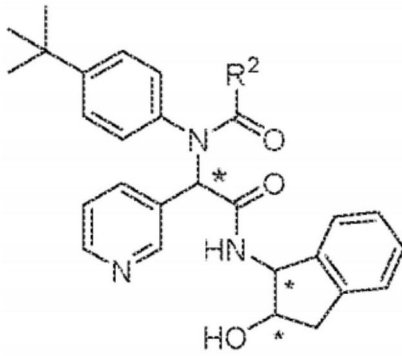
[0146] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂；

[0147] R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂；并且

[0148] 各 R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环。

[0149] 本公开内容还涉及式(IV)化合物：

[0150]



(IV)

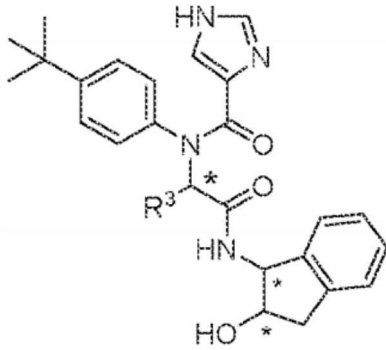
[0151] 或其可药用盐，

[0152] 其中：

[0153] R²是亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基。

[0154] 本公开内容涉及式(V)化合物：

[0155]



(V)

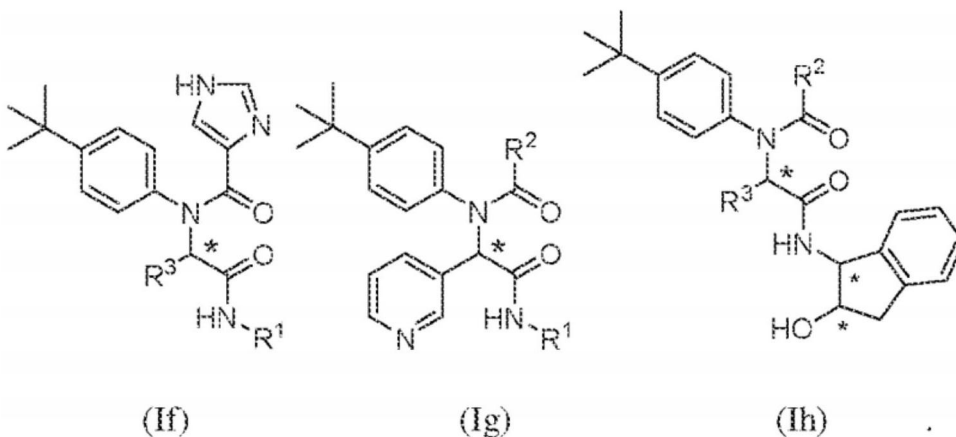
[0156] 或其可药用盐，

[0157] 其中：

[0158] R³是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。

[0159] 本公开内容涉及式(If)、(Ig)或(Ih)化合物：

[0160]



(If)

(Ig)

(Ih)

[0161] 其中：

[0162] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0163] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

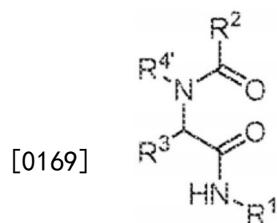
[0164] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 、 $-OR^{1c}$ 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0165] R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

[0166] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；并且

[0167] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基。

[0168] 本公开内容还涉及式(VI)化合物：



(VI)

[0170] 或其可药用盐，

[0171] 其中：

[0172] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0173] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

[0174] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 、 $-OR^{1c}$ 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$ ；

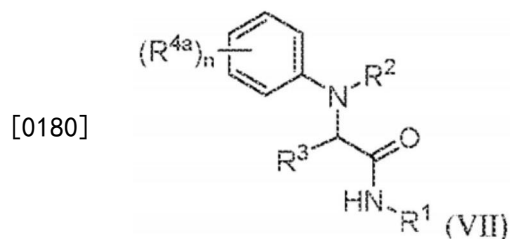
[0175] R^{1c} 独立地是H或烷基，或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环；

[0176] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基；

[0177] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基；并且

[0178] R^4 是芳基或亚烷基-芳基。

[0179] 本公开内容涉及式(VII)化合物：



[0181] 或其可药用盐，

[0182] 其中：

[0183] R^1 是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、亚烷基-芳基或 $N(R^{1c})$ 烷基；

[0184] R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基- $N(R^{1c})_2$;

[0185] R^{1b} 是烷基、亚烷基- OR^{1c} 、 $-OR^{1c}$ 或亚烷基- $N(R^{1c})_2$;

[0186] R^{1c} 独立地是H或烷基,或者两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环;

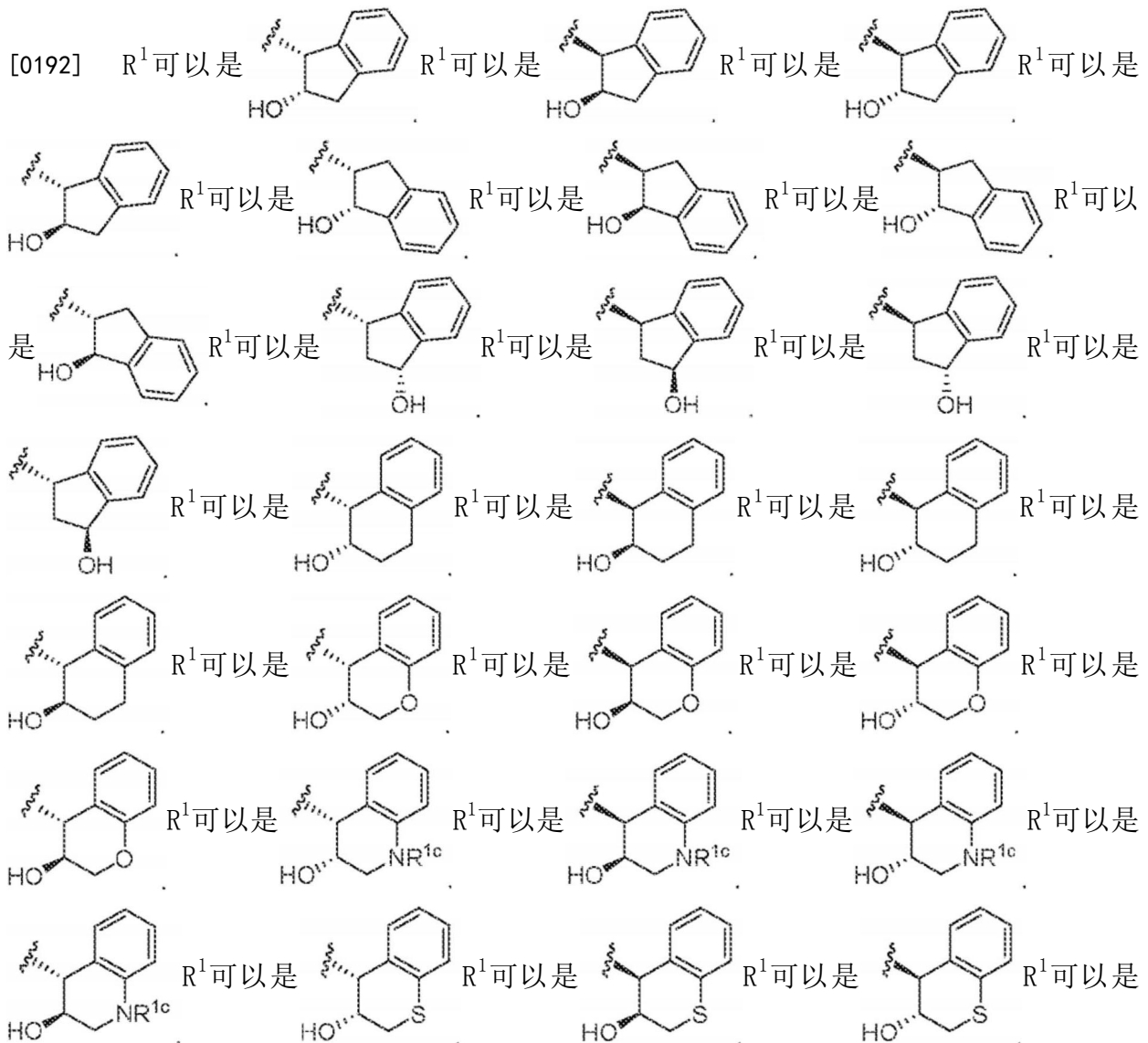
[0187] R^2 是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -杂芳基、 $-C(O)$ -杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基;

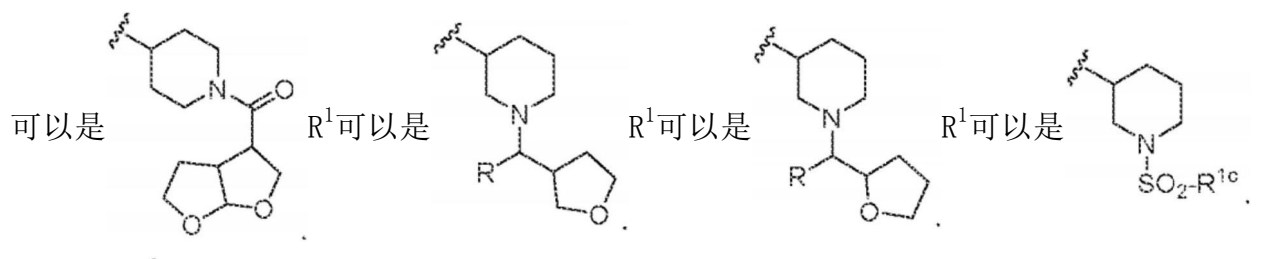
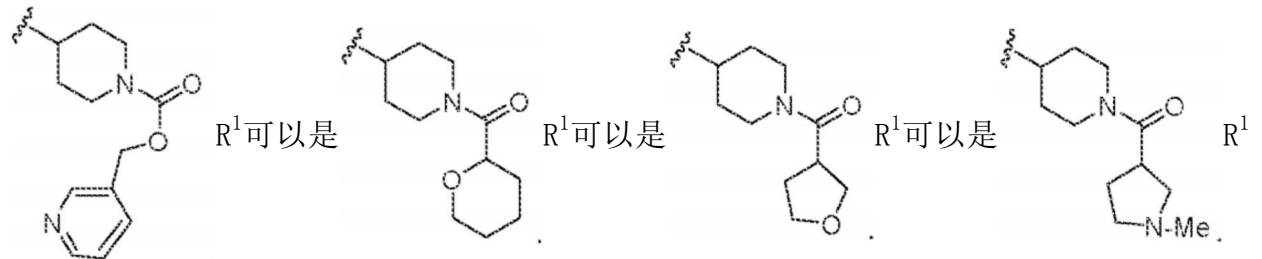
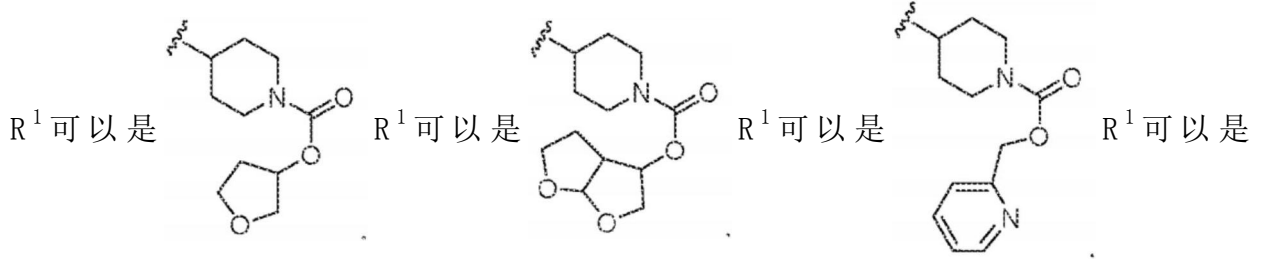
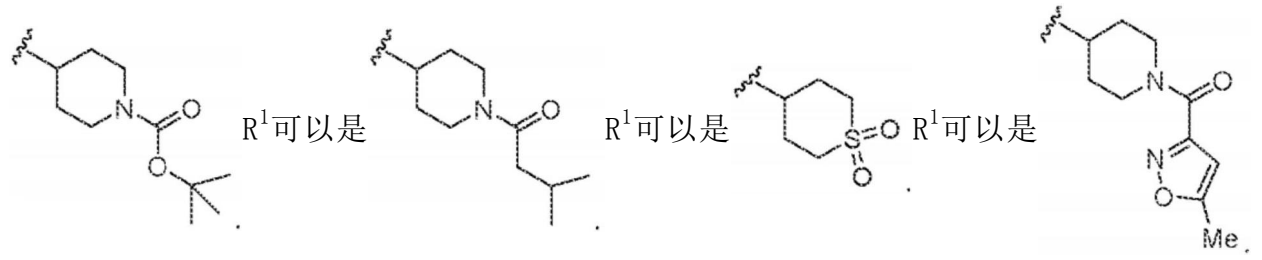
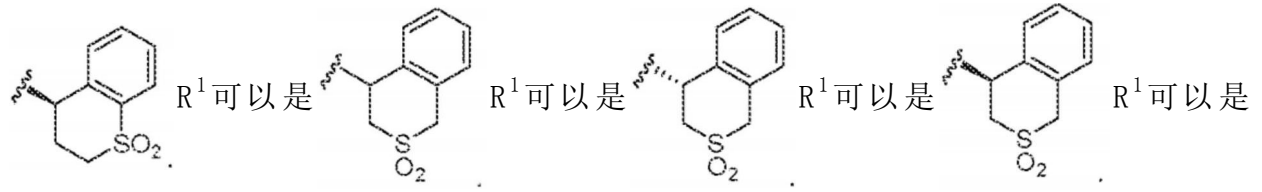
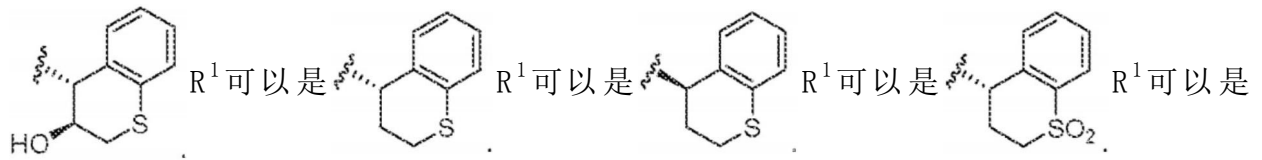
[0188] R^3 是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基;

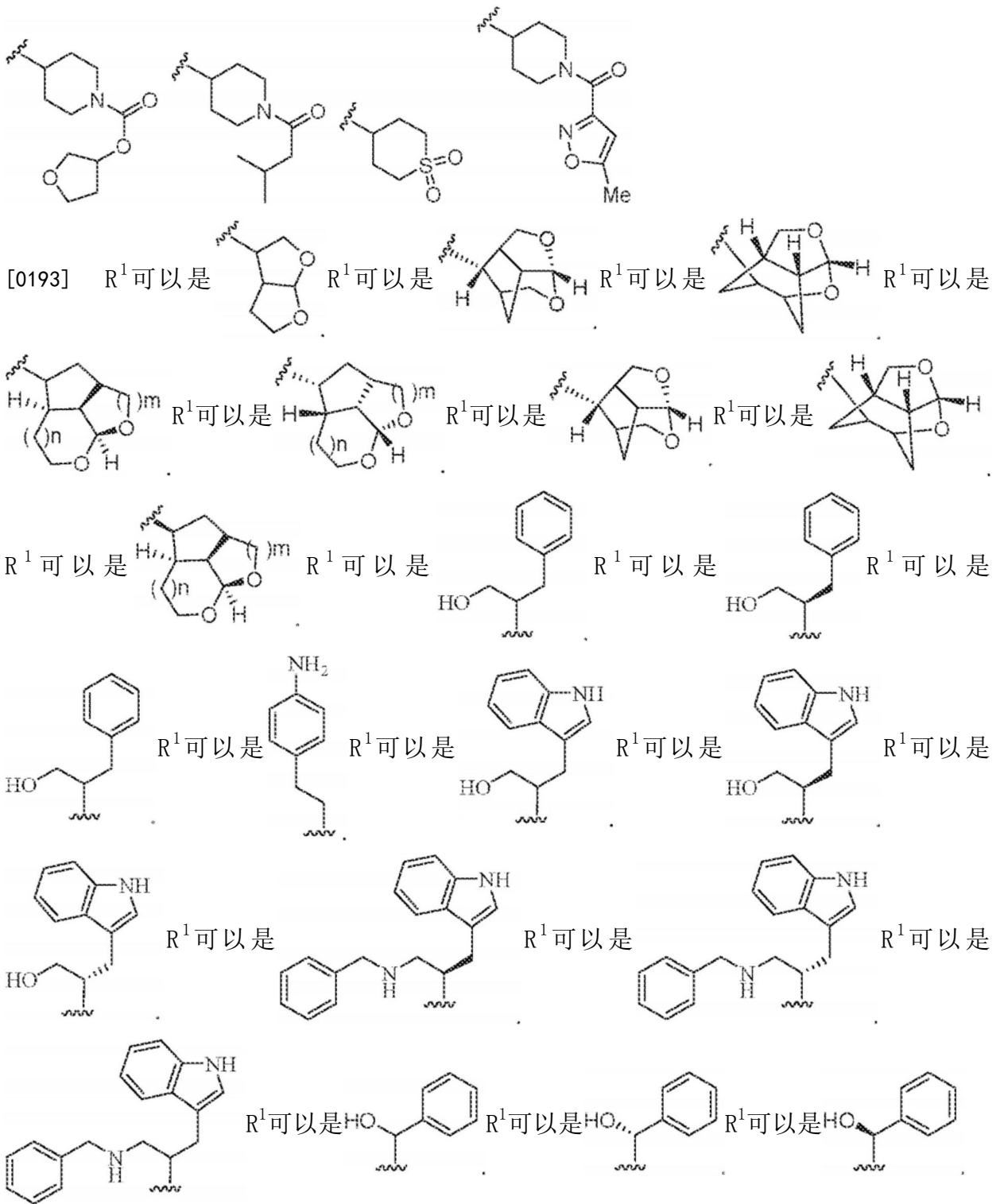
[0189] R^{4a} 是烷基、OH、卤素、氨基、酰胺基、芳基或-CN;并且

[0190] n是0、1、2、3、4或5。

[0191] R^1 可以是烷基。 R^1 可以是环烷基。 R^1 可以是芳基。 R^1 可以是未经取代的杂环基。 R^1 可以是经取代的杂环基。 R^1 可以是未经取代的杂芳基。 R^1 可以是经取代的杂芳基。 R^1 可以是未经取代的8至10元双环基。 R^1 可以是经取代的8至10元双环基。 R^1 可以是未经取代的9至10元三环基。 R^1 可以是经取代的9至10元三环基。 R^1 可以是 $C(H)R^{1a}R^{1b}$ 。 R^1 可以是未经取代的亚烷基-芳基。 R^1 可以是经取代的亚烷基-芳基。 R^1 可以是 $N(R^{1c})$ 烷基。

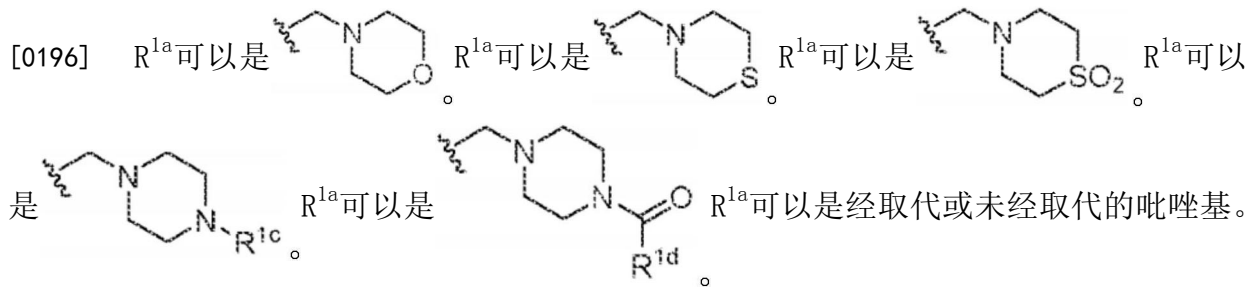






[0194] R^{1a}可以是烷基。R^{1a}可以是环烷基。R^{1a}可以是芳基。R^{1a}可以是杂芳基。R^{1a}可以是亚烷基-芳基。R^{1a}可以是亚烷基-杂芳基。R^{1a}可以是亚烷基-环烷基。R^{1a}可以是亚烷基-杂环烷基。R^{1a}可以是亚烷基-N(R^{1c})₂。

[0195] R^{1a}可以是苯基。R^{1a}可以是-C(H)₂-苯基。R^{1a}可以是吡啶基。R^{1a}可以是-C(H)₂-吡啶基。R^{1a}可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。R^{1a}可以是环己基。R^{1a}可以是-C(H)₂-环己基。R^{1a}可以是-C(H)₂-N(R^{1c})₂。



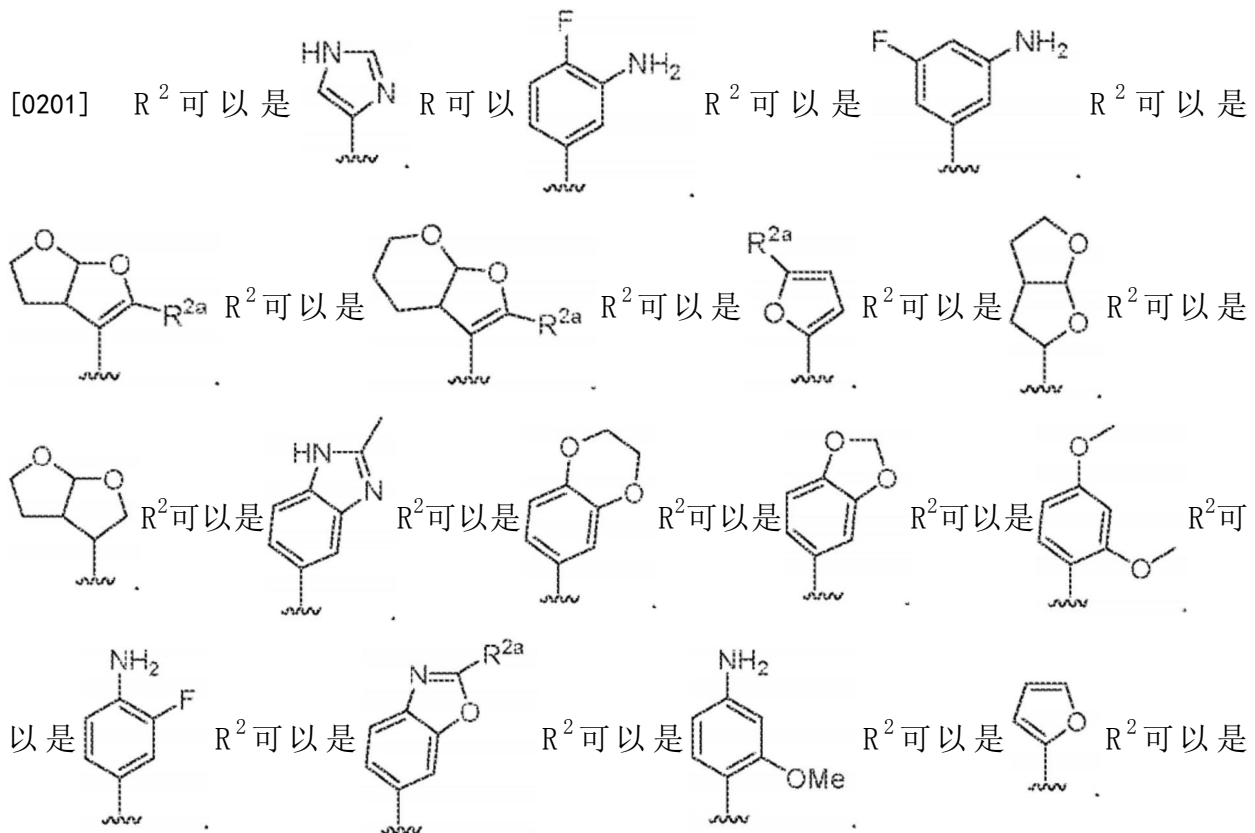
R^{1a}可以是经取代或未经取代的噁唑基。R^{1a}可以是经取代或未经取代的噻唑基。

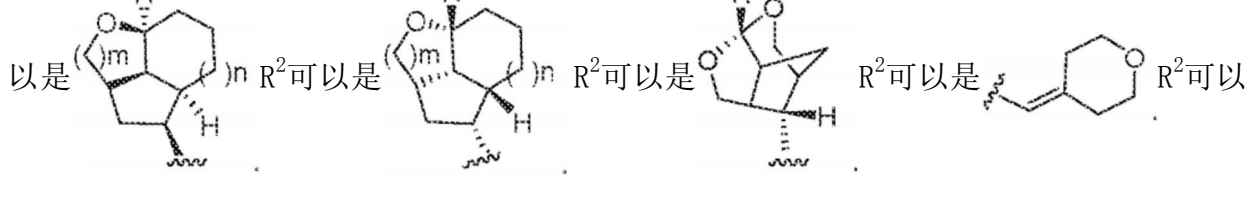
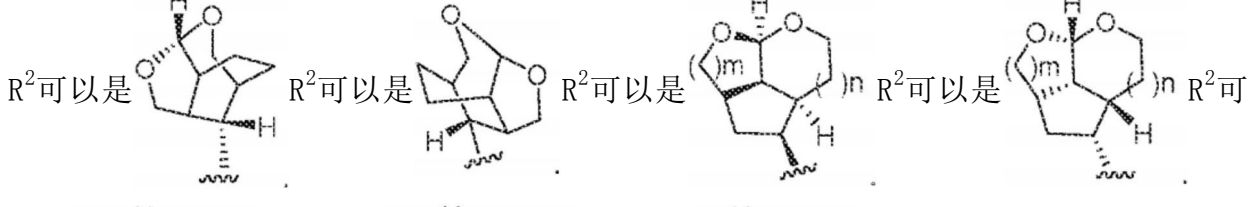
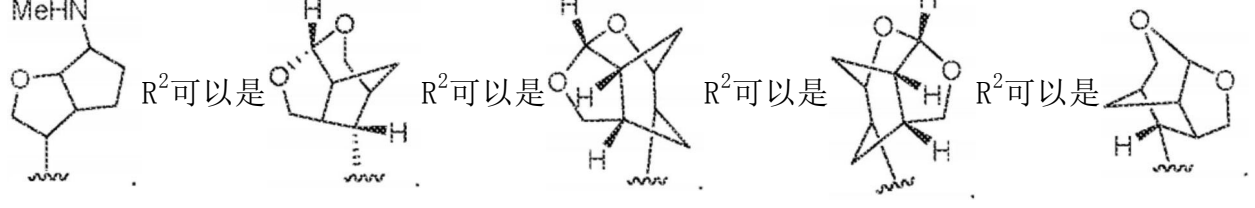
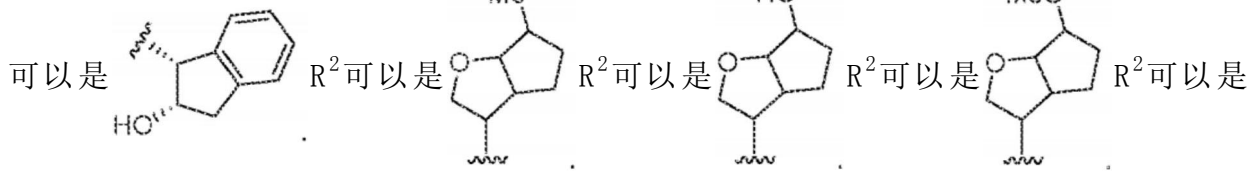
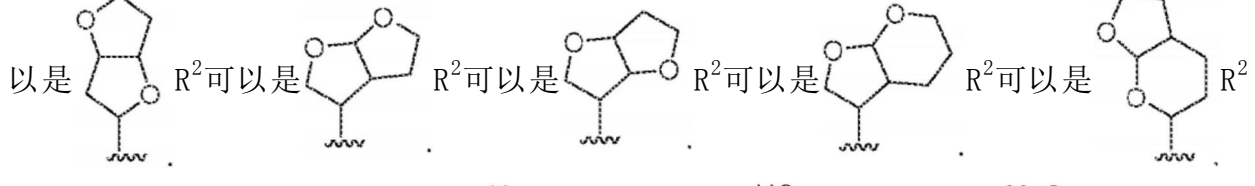
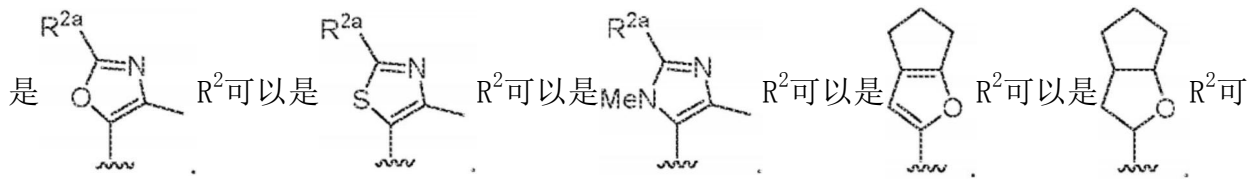
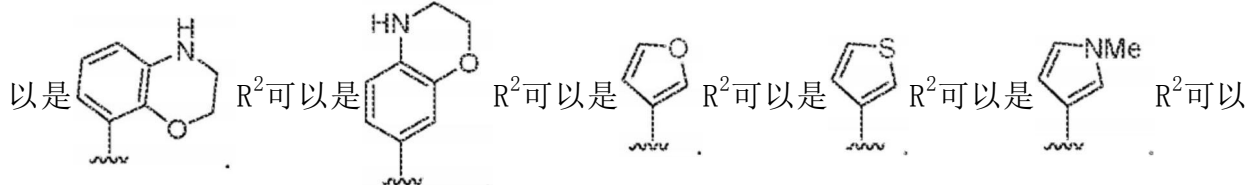
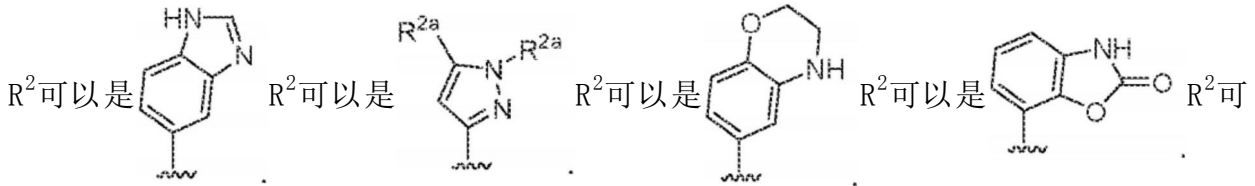
[0197] R^{1b}可以是H。R^{1b}可以是烷基。R^{1b}可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。R^{1b}可以是亚烷基-OR^{1c}。R^{1b}可以是-C(H)₂-OR^{1c}。R^{1b}可以是亚烷基-N(R^{1c})₂；R^{1b}可以是-C(H)₂-N(R^{1c})₂。

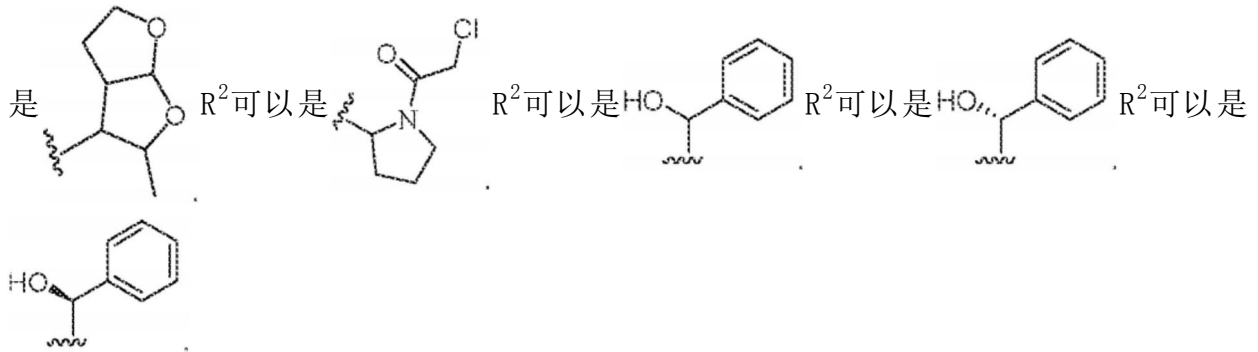
[0198] R^{1c}可以是H。R^{1c}可以是烷基。R^{1c}可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。R^{1b}可以是甲基。两个R^{1c}的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环。每个R^{1c}可以是相同的。每个R^{1c}可以是不同的。

[0199] R^{1d}可以是R^{1c}。R^{1d}可以是OR^{1c}。R^{1d}可以是芳基。R^{1d}可以是苯基。

[0200] 与前述R¹基团组合：R²可以是烯基。R²可以是经取代或未经取代的亚烷基-芳基。R²可以是经取代或未经取代的亚烷基-杂环基。R²可以是经取代或未经取代的-C(O)-芳基。R²可以是经取代或未经取代的-C(O)-杂芳基。R²可以是经取代或未经取代的-C(O)-杂环烷基。R²可以是经取代或未经取代的杂环基。R²可以是经取代或未经取代的芳基。R²可以是经取代或未经取代的8至10元双环基。R²可以是经取代或未经取代的9至10元三环基。

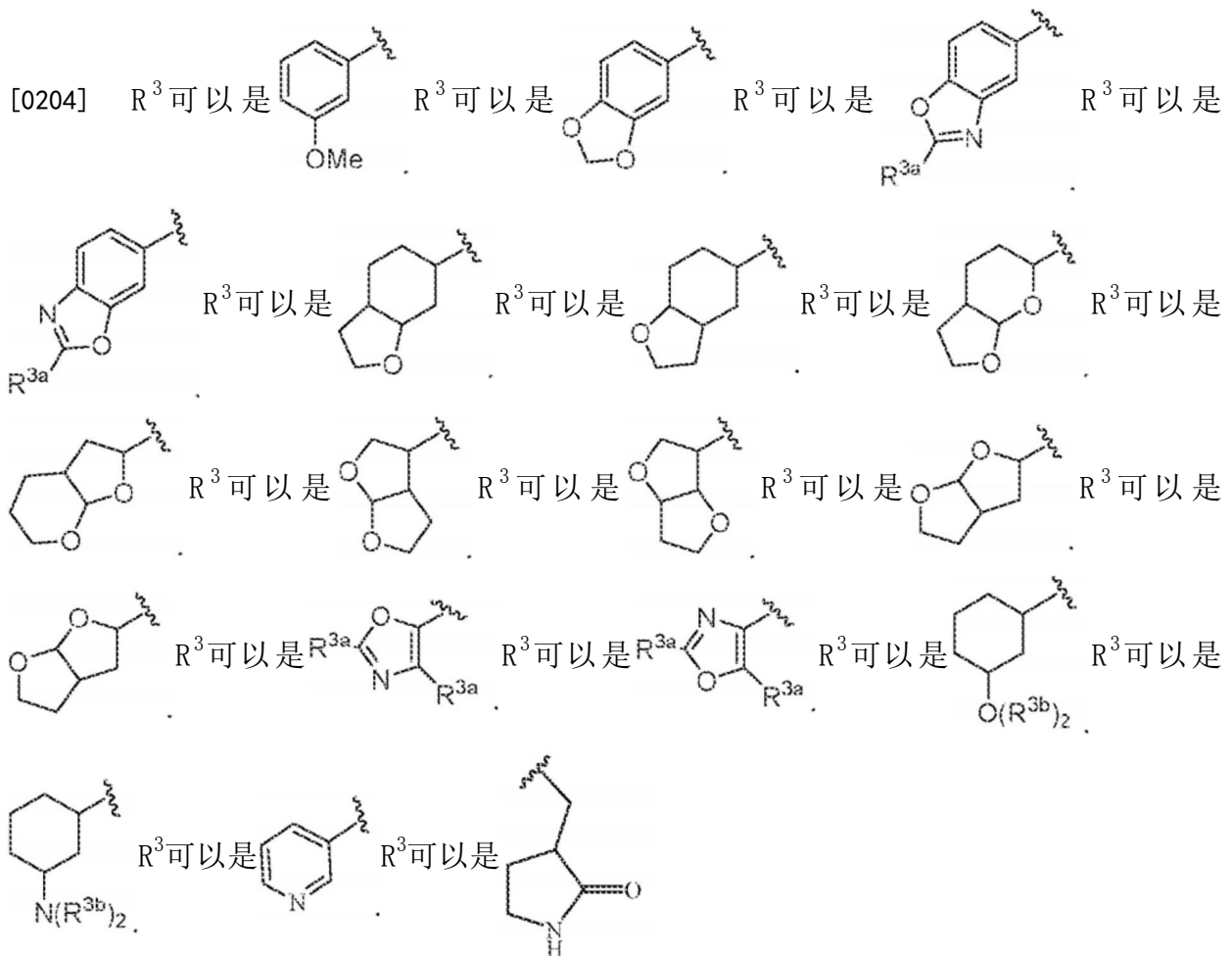






[0202] R^{2a}可以是H。R^{2a}可以是烷基。R^{2a}可以是环烷基。R^{2a}可以是芳基。R^{2a}可以是杂芳基。R^{2a}可以是亚烷基-芳基。R^{2a}可以是亚烷基-杂芳基。R^{2a}可以是亚烷基-环烷基。R^{2a}可以是亚烷基-杂环烷基。

[0203] 与前述R¹和R²基团中的至少一个组合：R³可以是烷基。R³可以是经取代或未经取代的亚烷基-杂环基。R³可以是未经取代的杂环基。R³可以是经取代的杂环基。R³可以是未经取代的杂芳基。R³可以是经取代的杂芳基。R³可以是经取代的芳基。R³可以是经取代的芳基。R³可以是未经取代的环烷基。R³可以是经取代的环烷基。R³可以是经取代或未经取代的8至10元杂双环基。

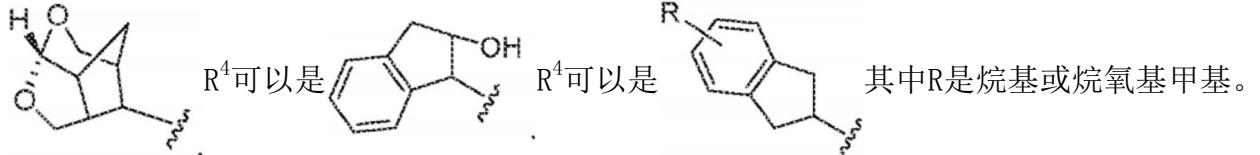
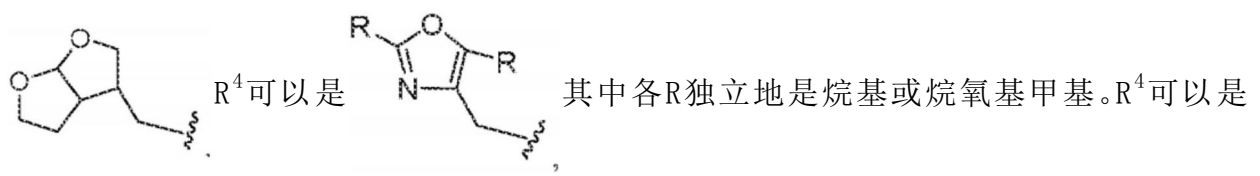
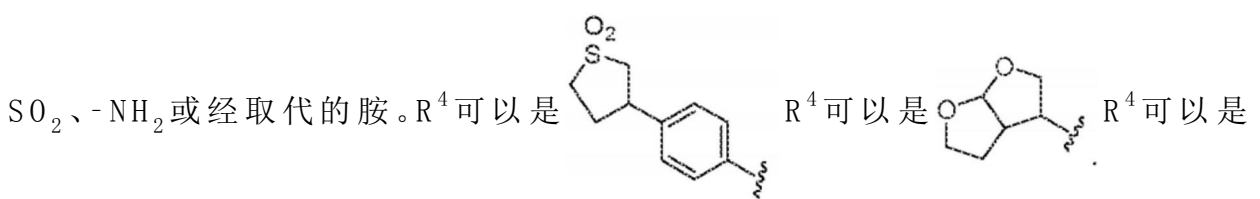
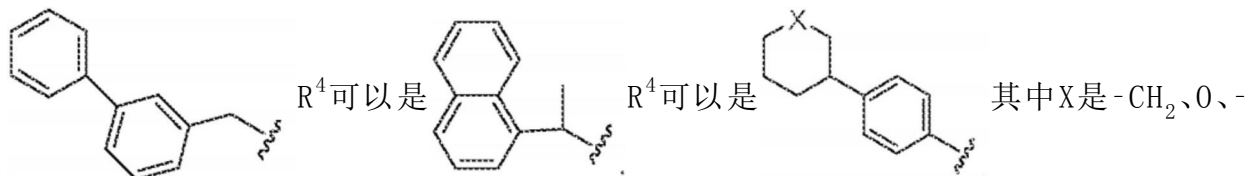
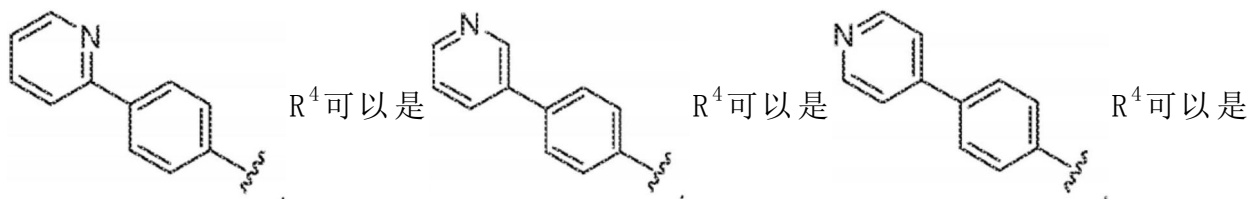
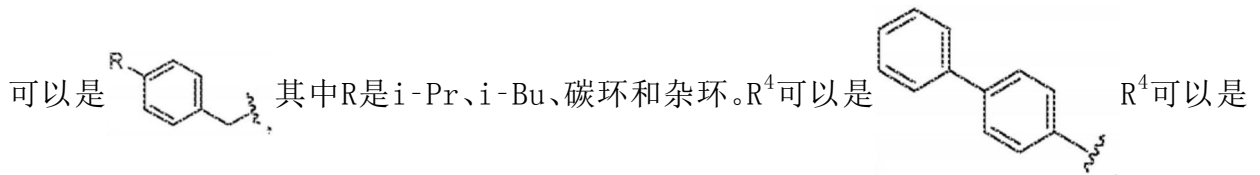
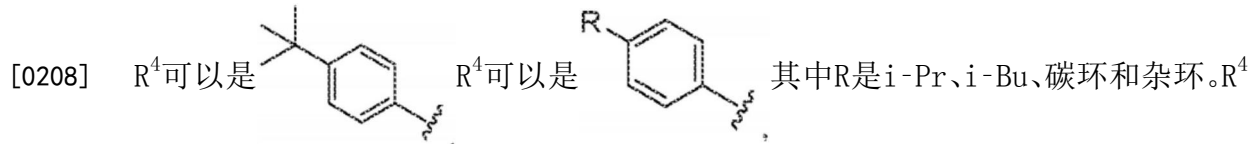


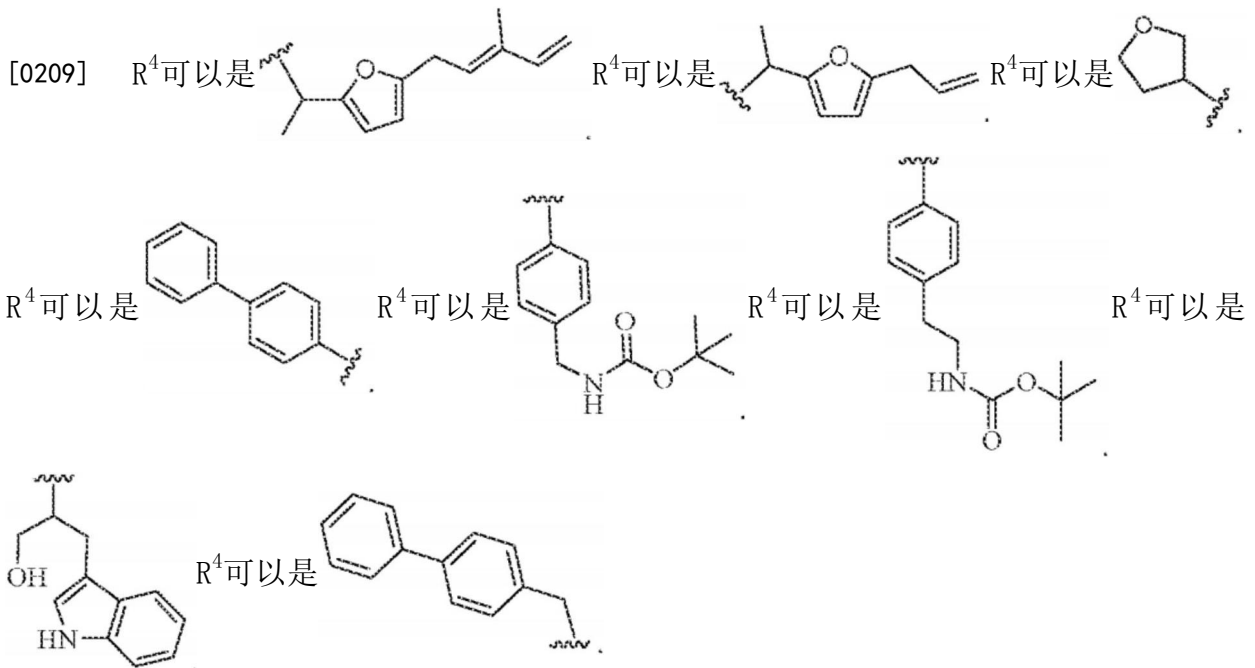
[0205] R^{3a}可以是H。R^{3a}可以是烷基。R^{3a}可以是环烷基。R^{3a}可以是芳基。R^{3a}可以是杂芳基。R^{3a}可以是亚烷基-芳基。R^{3a}可以是亚烷基-杂芳基。R^{3a}可以是亚烷基-环烷基。R^{3a}可以是亚烷基-

基-杂环烷基。

[0206] R^{3b}可以是H。R³可以是烷基。R^{3b}可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。两个R^{3b}可与其所连接的N一起形成5至6元环。每个R^{3b}可以是相同的。每个R^{3b}可以是不同的。

[0207] 与前述R¹、R²和R³基团中的至少一个组合：R⁴可以是经取代或未经取代的芳基。R⁴可以是经取代或未经取代的亚烷基-芳基。R⁴可以是经取代或未经取代的杂环基。R⁴可以是经取代或未经取代的亚烷基-杂环基。R⁴可以是未经取代的杂芳基。R⁴可以是经取代的杂芳基。R⁴可以是未经取代的亚烷基-杂芳基。R⁴可以是经取代的亚烷基-杂芳基。R⁴可以是经取代或未经取代的8至10元双环基。R⁴可以是9至10元三环基，





[0210] X^1 可以是0。 X^1 可以是 $-CR^5R^6$ 。

[0211] X^2 可以是0。 X^2 可以是 $-CR^5R^6$ 。

[0212] R^5 可以是烷基。 R^5 可以是环烷基。 R^5 可以是芳基。 R^5 可以是杂芳基。 R^5 可以是亚烷基-芳基。 R^5 可以是亚烷基-杂芳基。 R^5 可以是亚烷基-环烷基。 R^5 可以是亚烷基-杂环烷基。

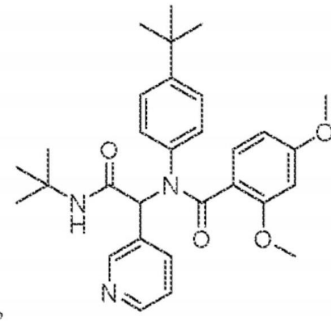
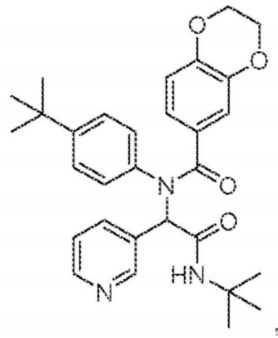
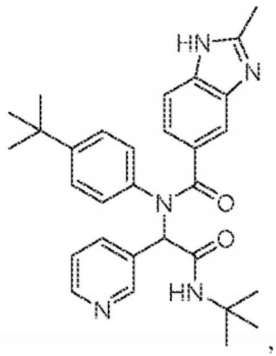
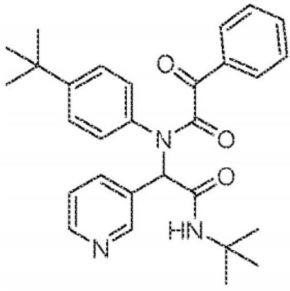
[0213] R^6 可以是烷基。 R^6 可以是环烷基。 R^6 可以是芳基。 R^6 可以是杂芳基。 R^6 可以是亚烷基-芳基。 R^6 可以是亚烷基-杂芳基。 R^6 可以是亚烷基-环烷基。 R^6 可以是亚烷基-杂环烷基。

[0214] m 可以是0。 m 可以是1。

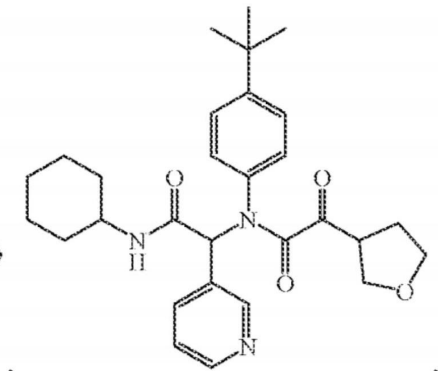
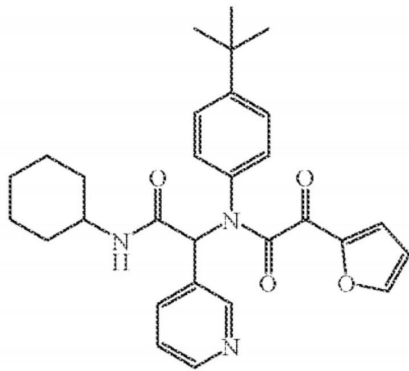
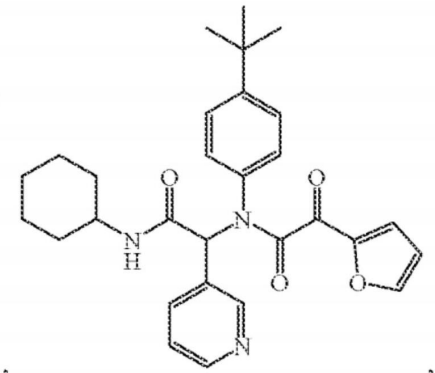
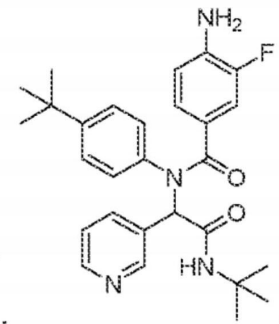
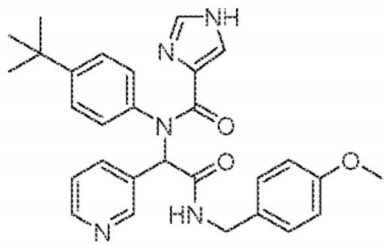
[0215] n 可以是0。 n 可以是1。

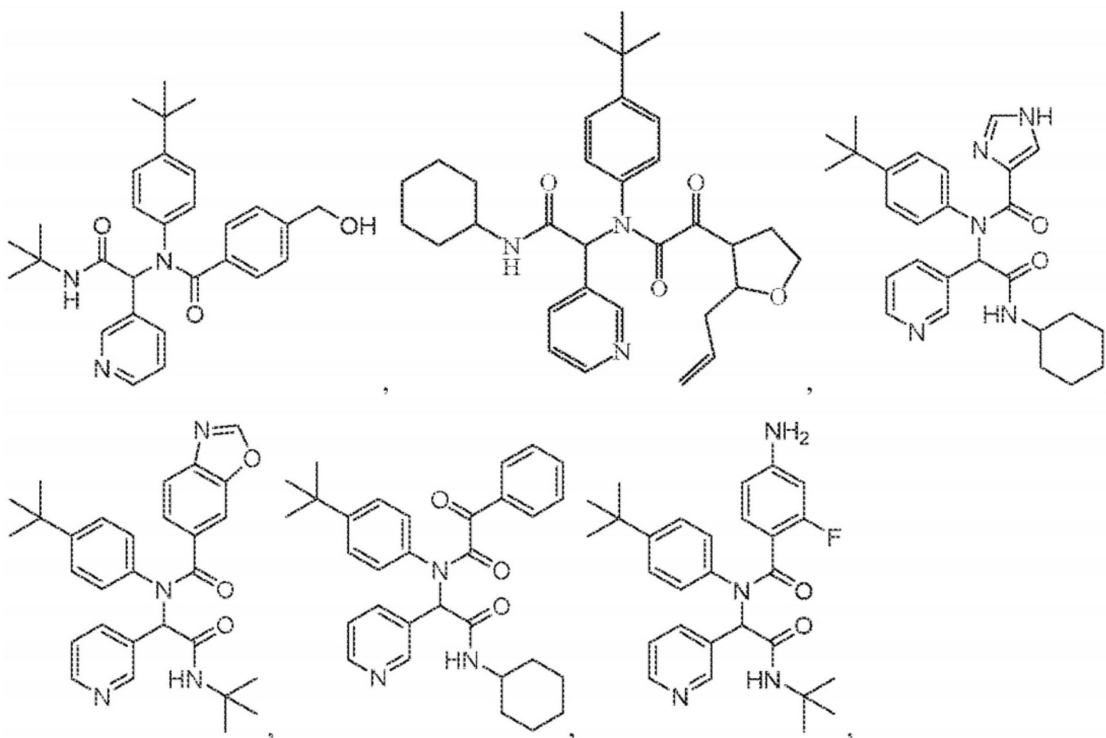
[0216] 烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂环烷基、双环基、杂双环基和三环基可被选自以下的一个或多个基团取代：烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、氨磺酰基、亚磺酰基、烷基硫基、磺酰基、酮、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)_2$ -烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(H)CO$ -烷基、 $-N(H)$ -亚烷基-芳基、 $-C(F_2)CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-C(F)H_2$ 。如果部分被两个或更多个取代基取代，则取代基可以相同或不同。两个取代基可一起形成环。

[0217] 式(I)化合物可选自：

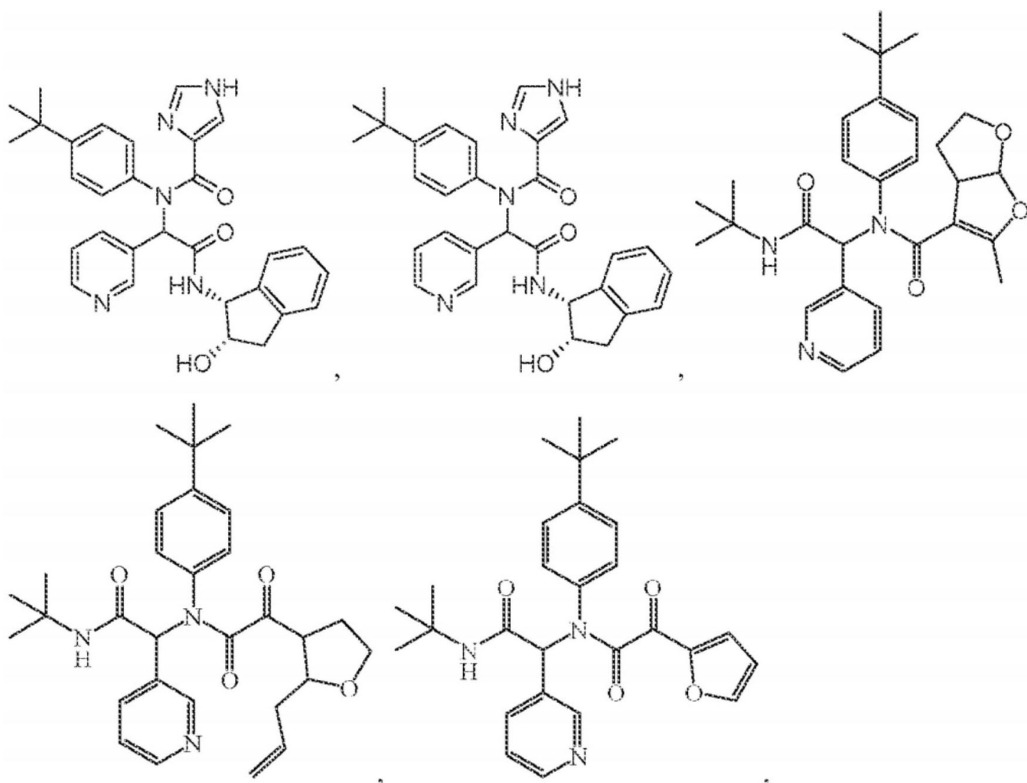


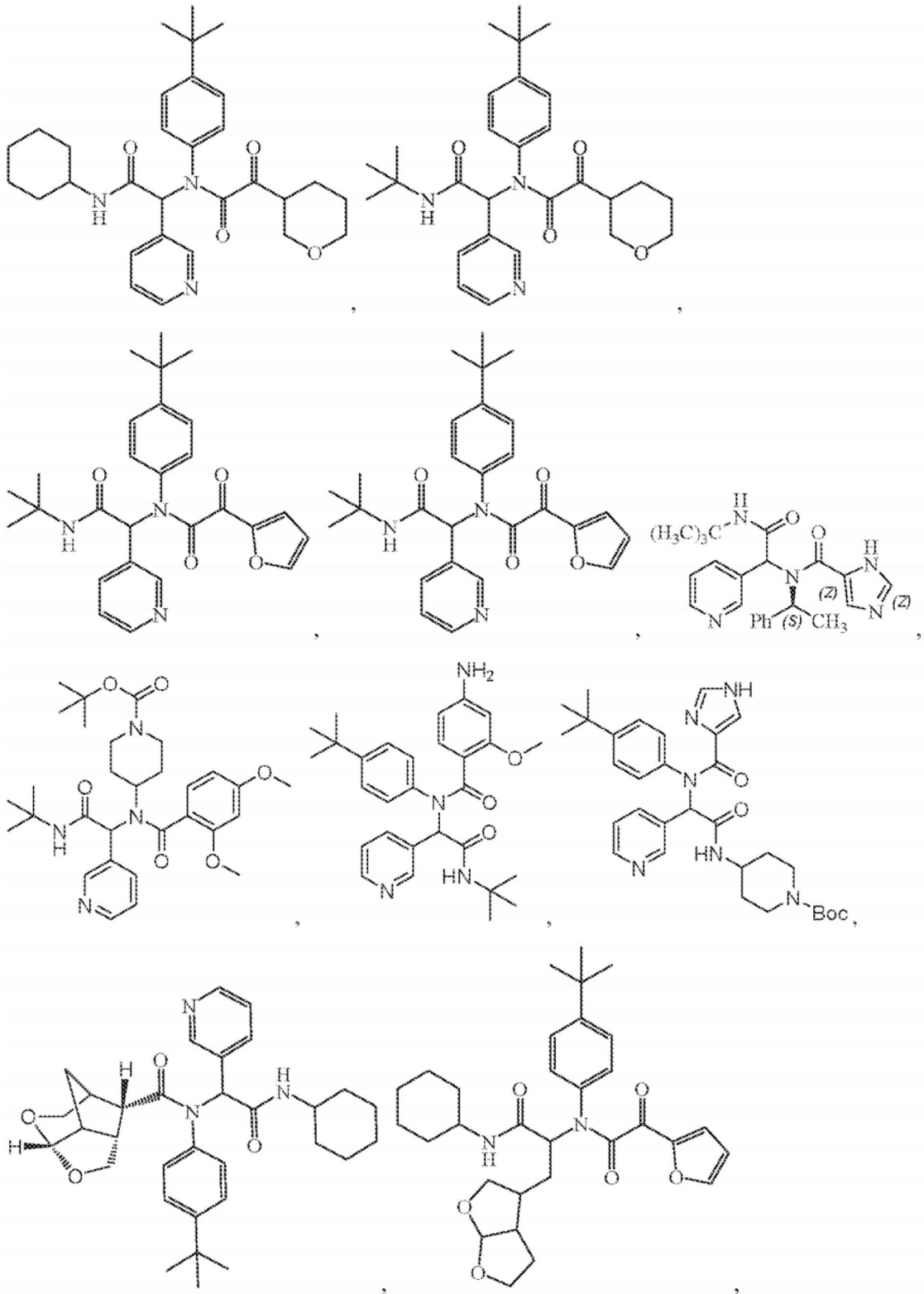
[0218]

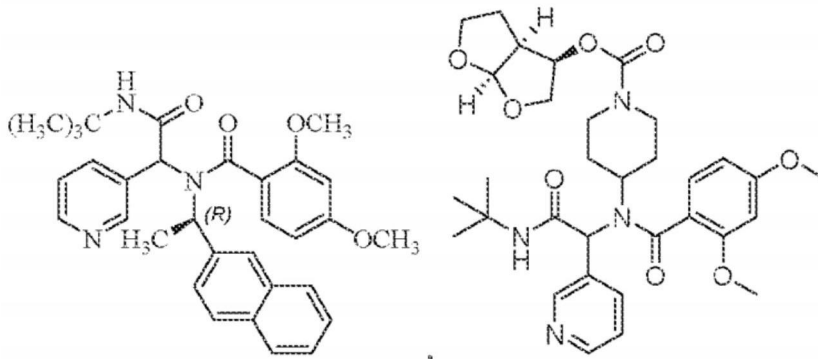
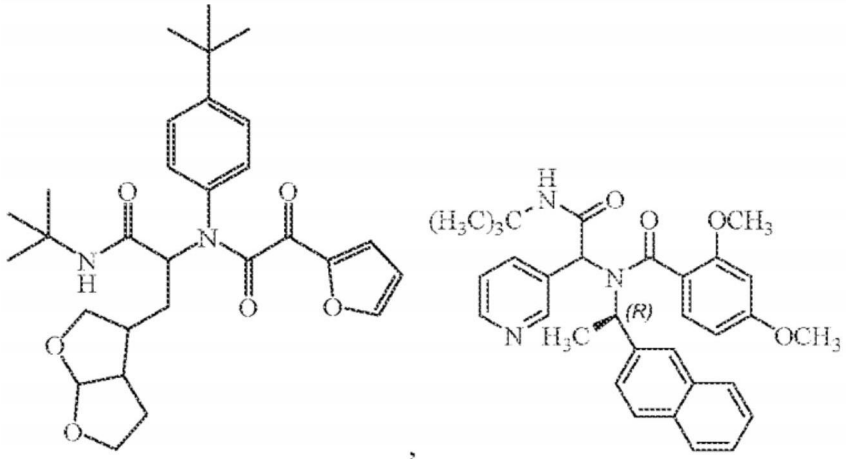




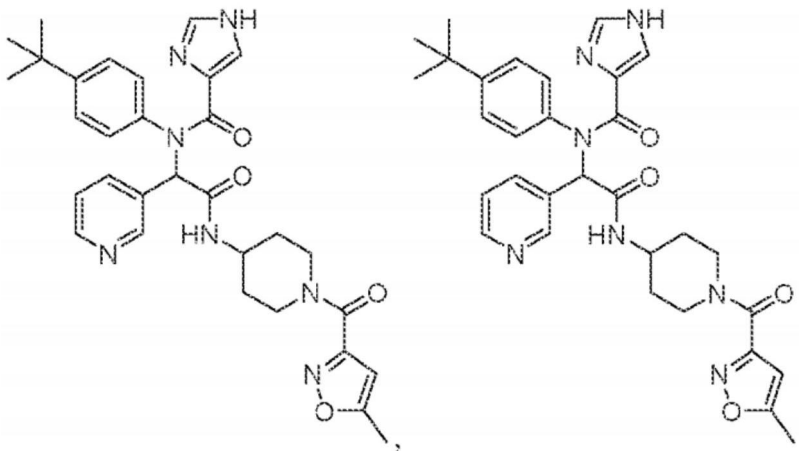
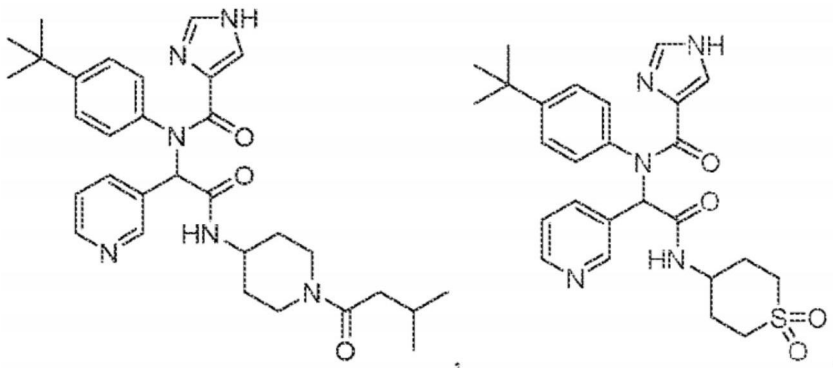
[0219]



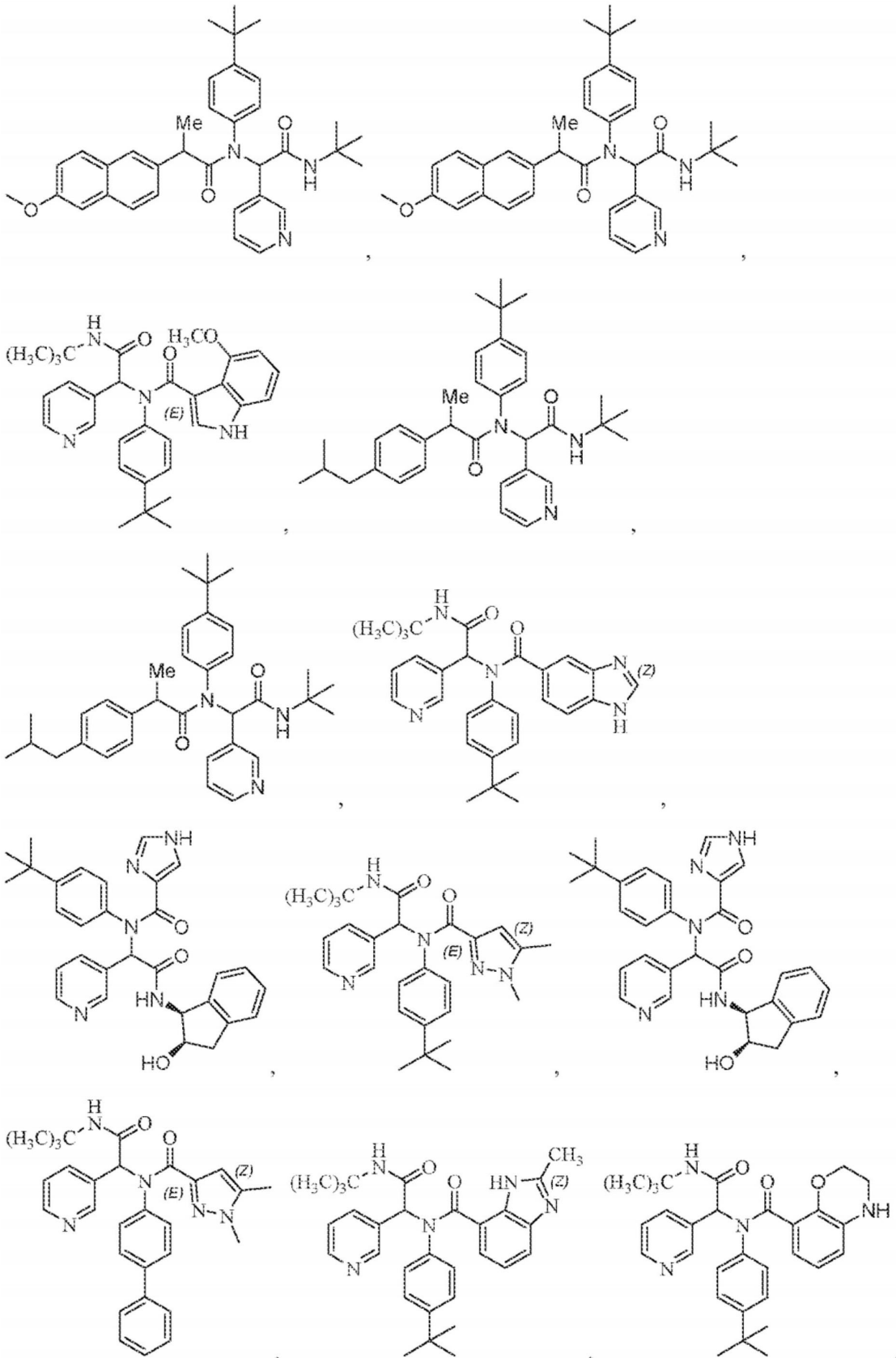




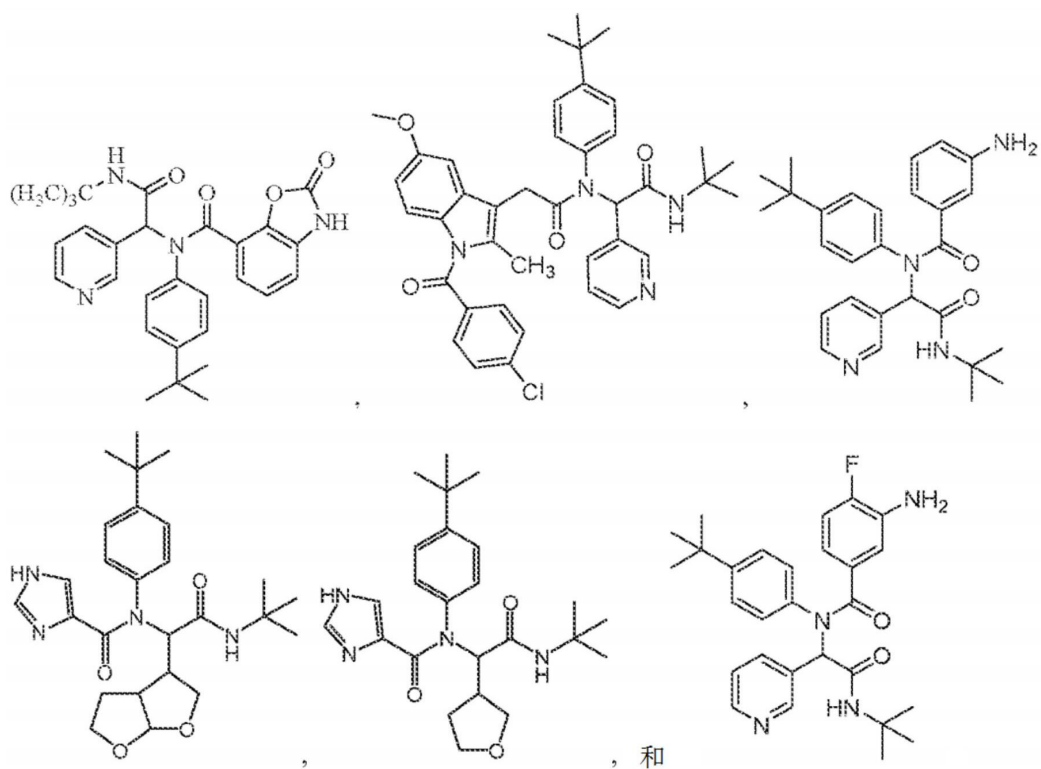
[0221]



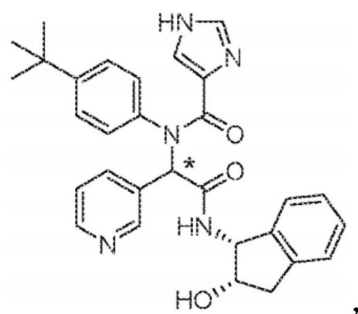
[0222]



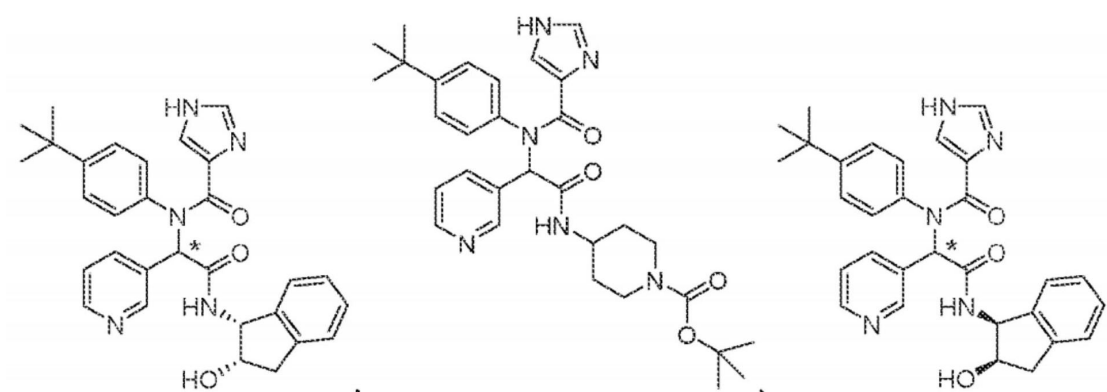
[0223]

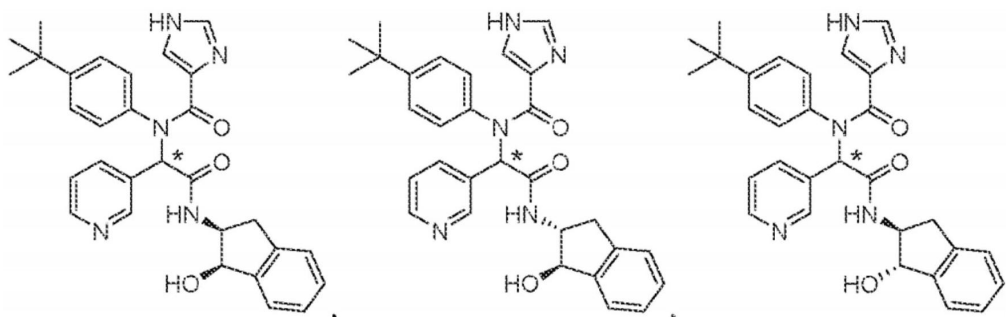
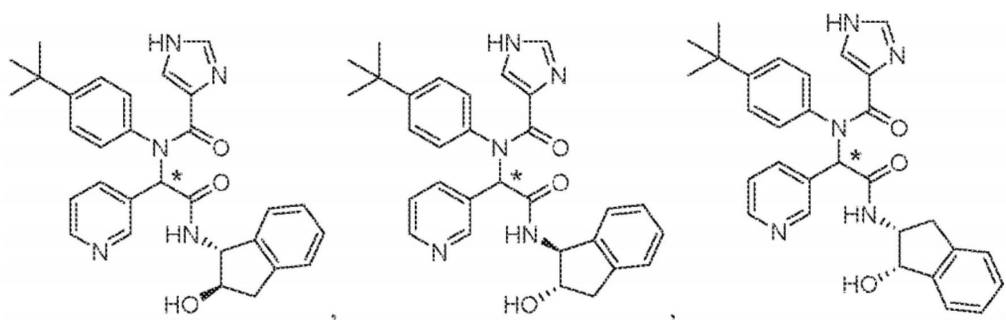


[0224] 式(I)化合物可选自:

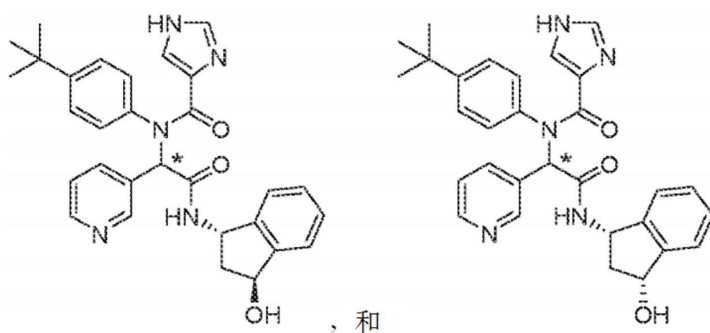
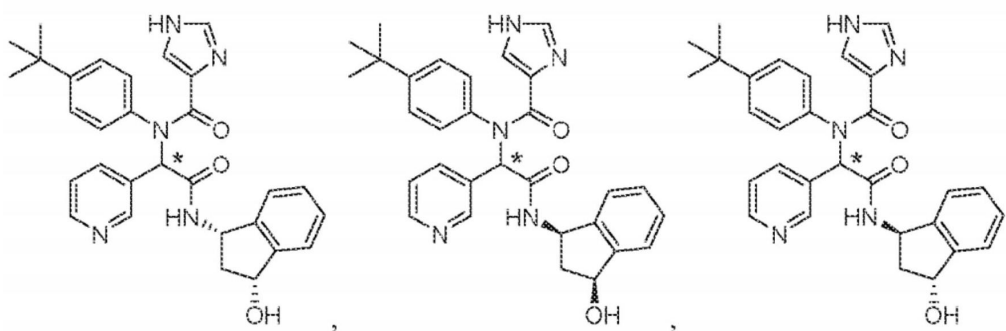


[0225]

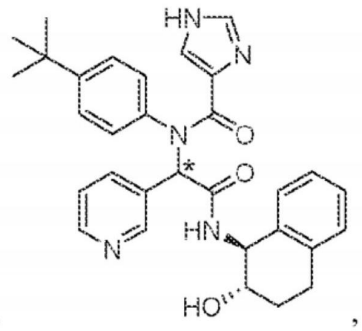
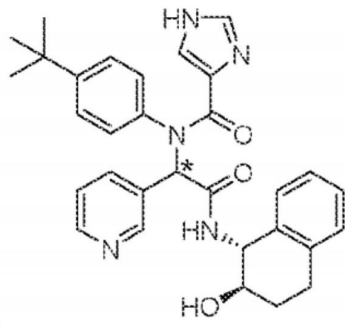
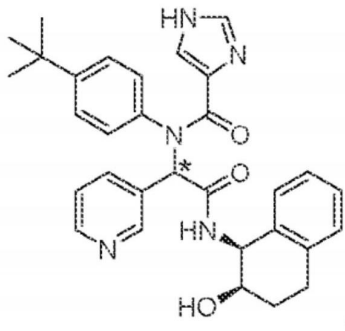
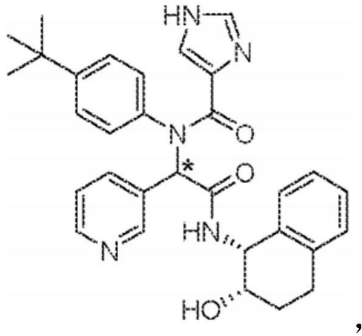




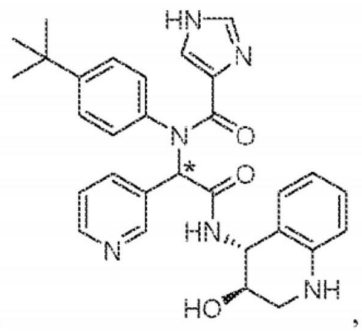
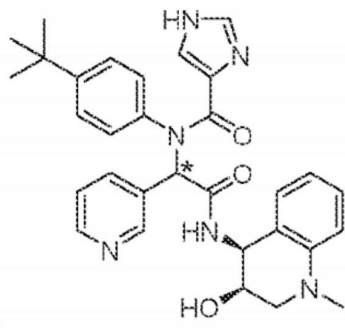
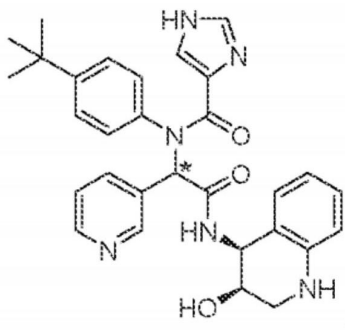
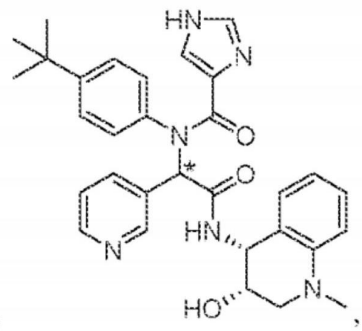
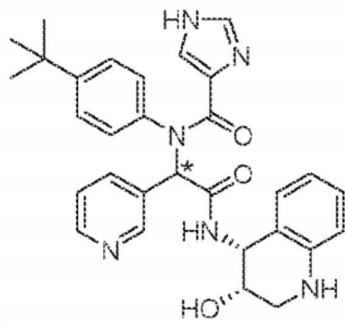
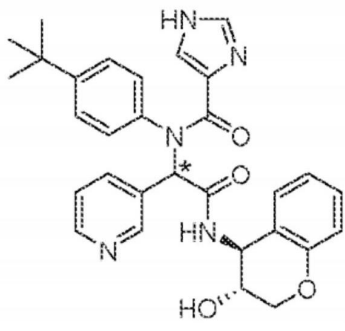
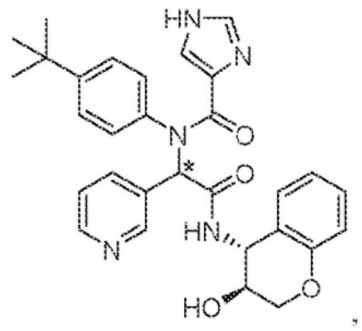
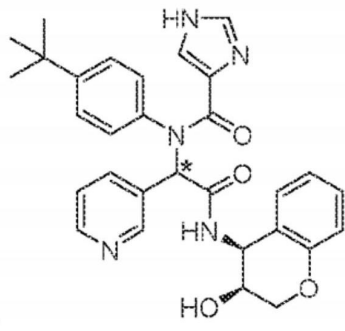
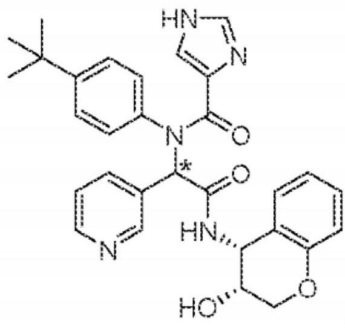
[0226]

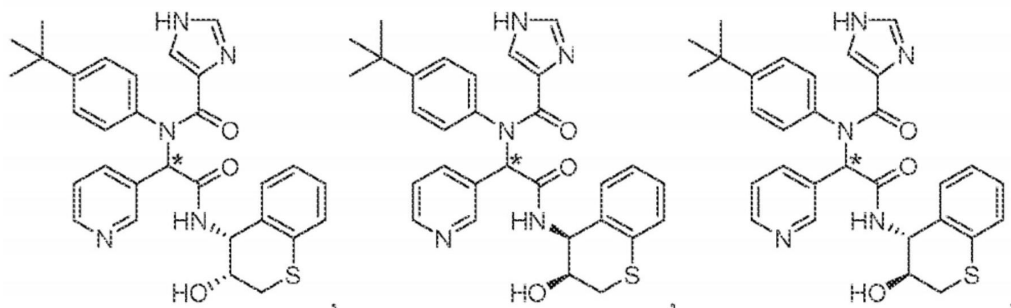
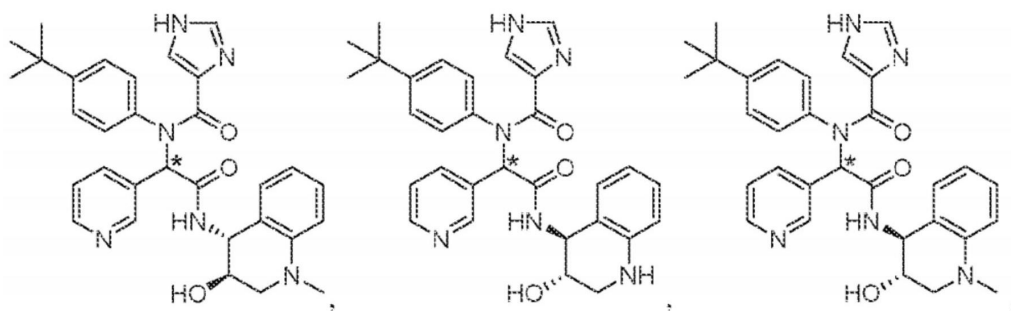


[0227] 式(I)化合物可选自：

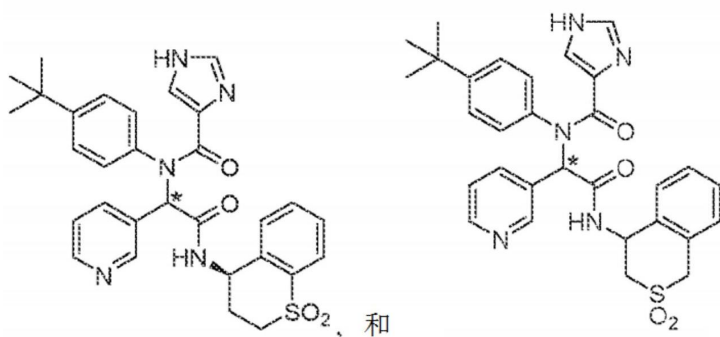
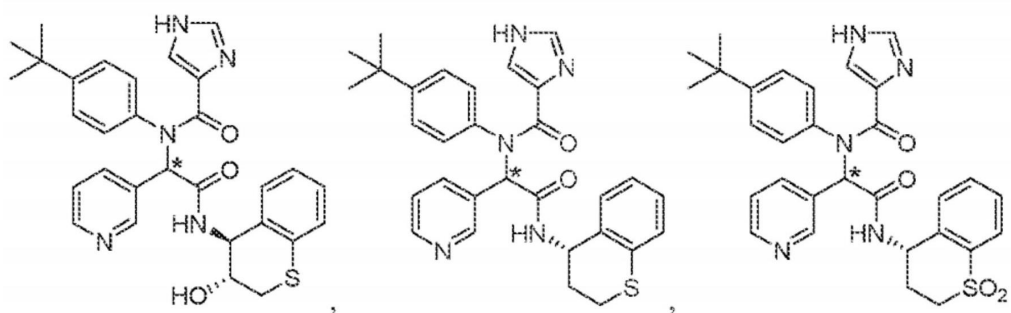


[0228]



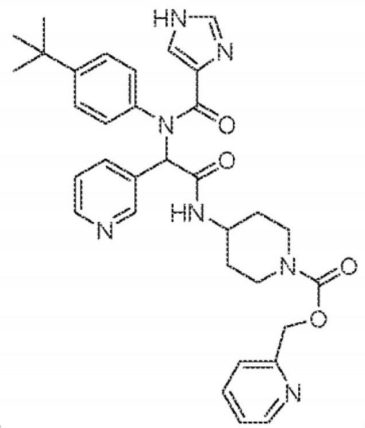
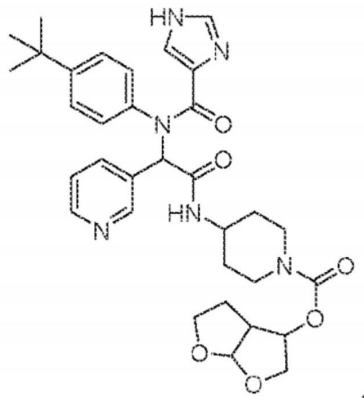
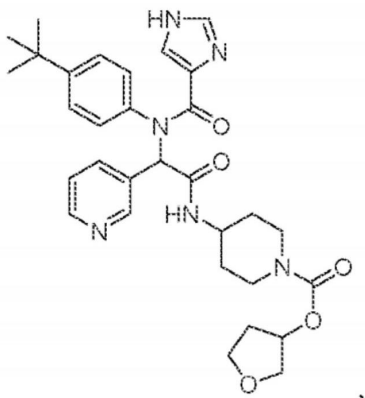
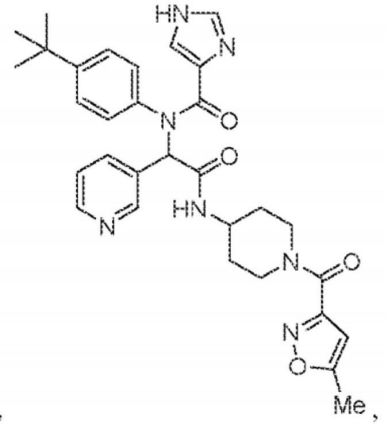
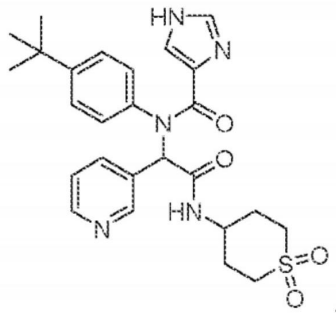
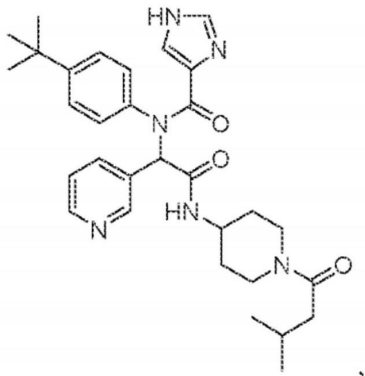
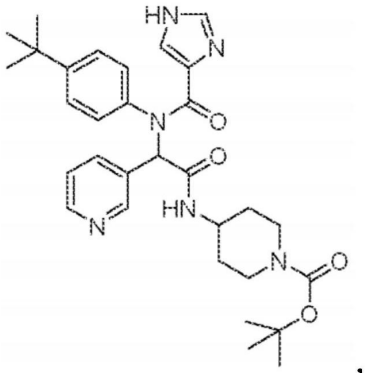


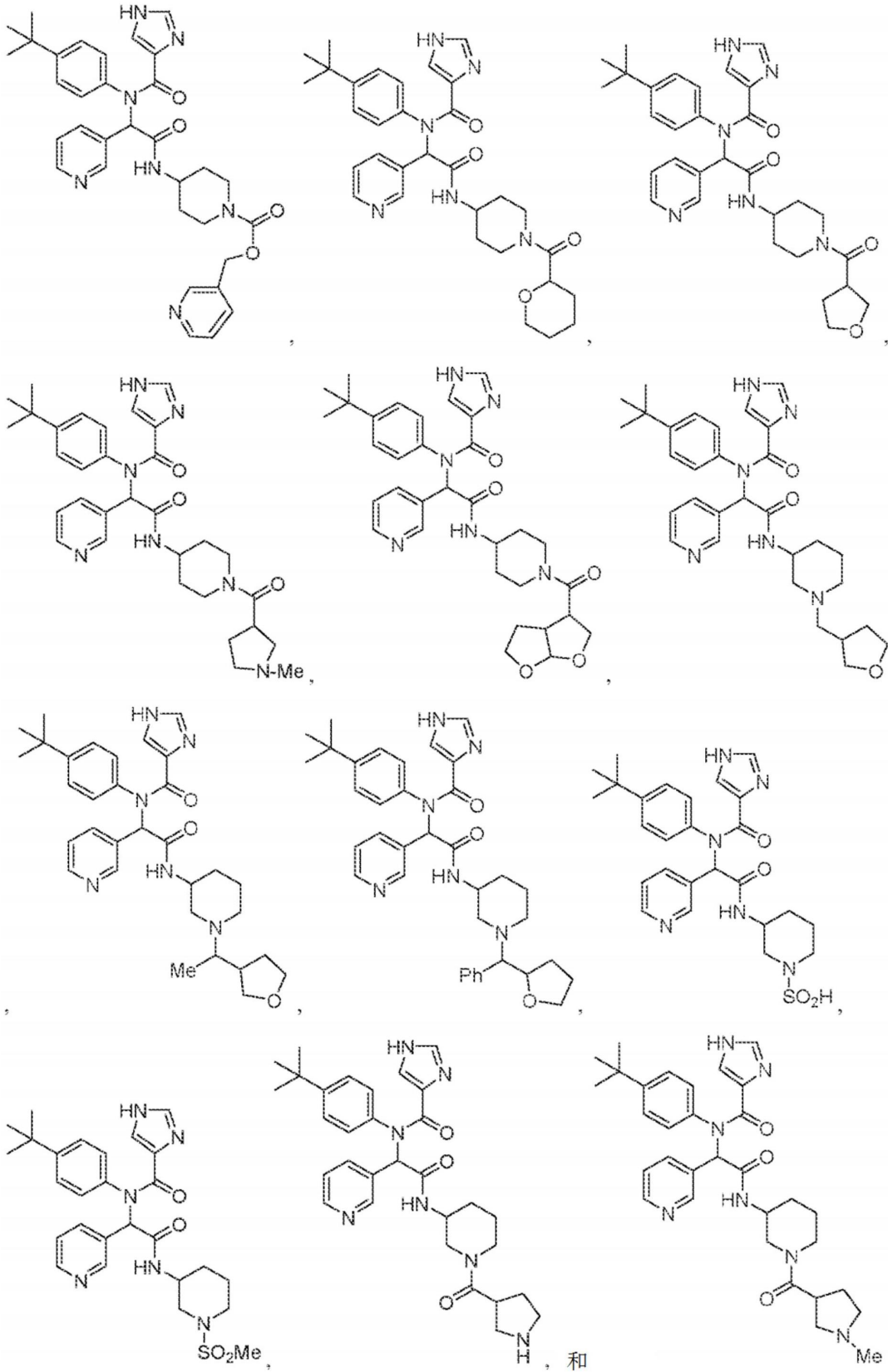
[0229]

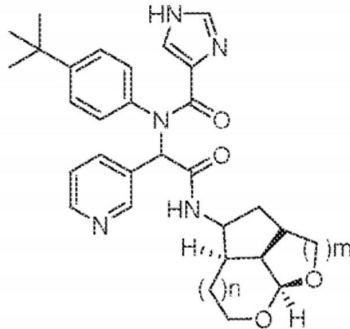
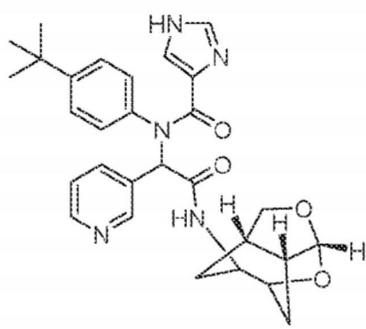
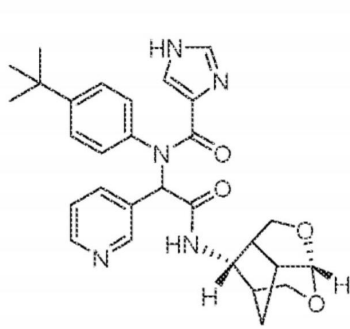
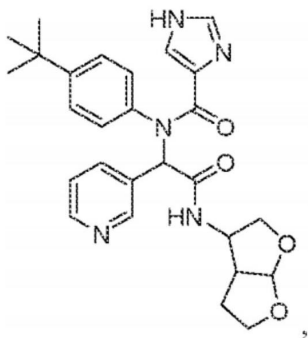


[0230] 式(I)化合物可选自：

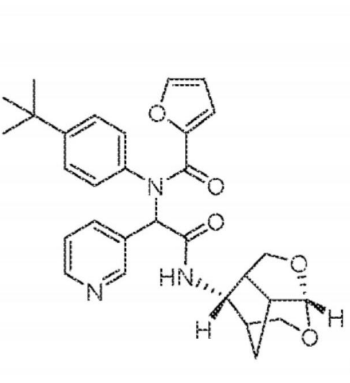
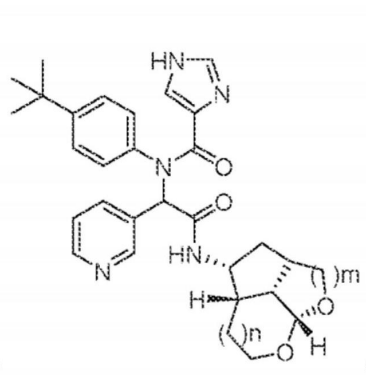
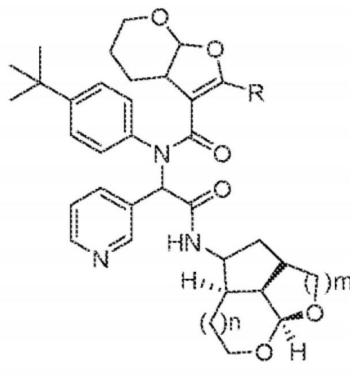
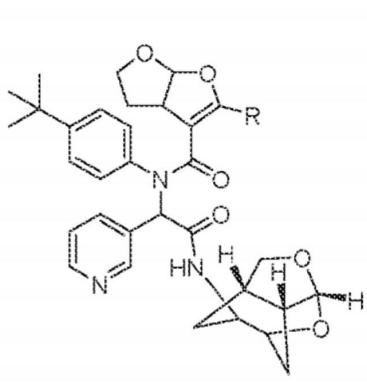
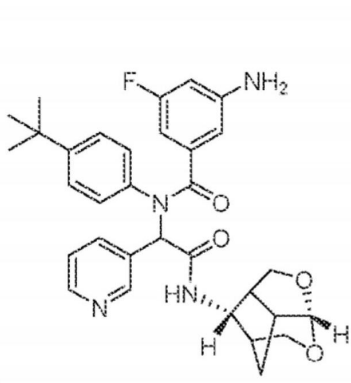
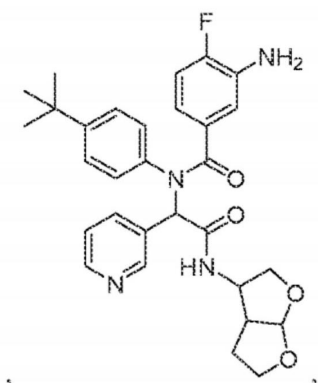
[0231]

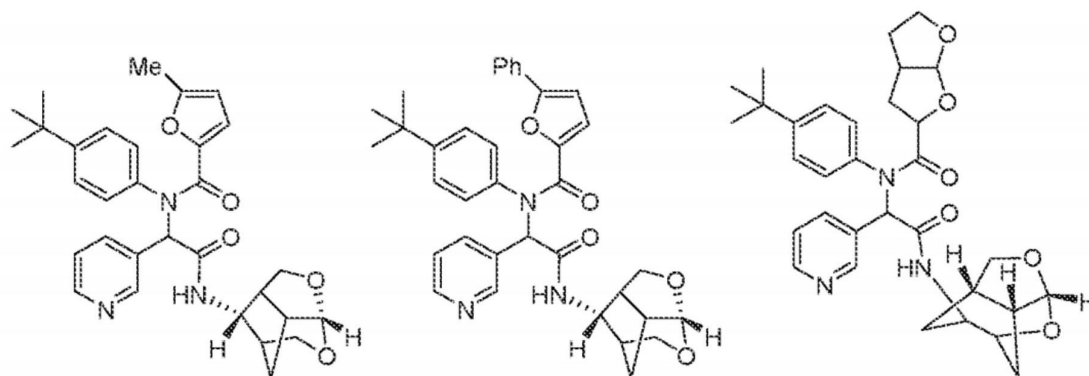




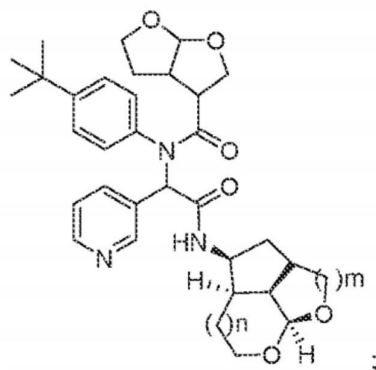


[0234]





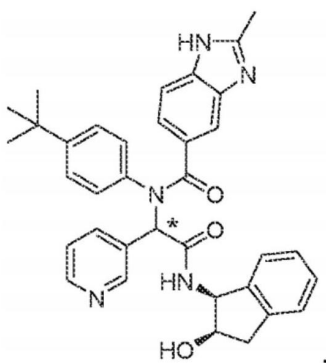
[0235]



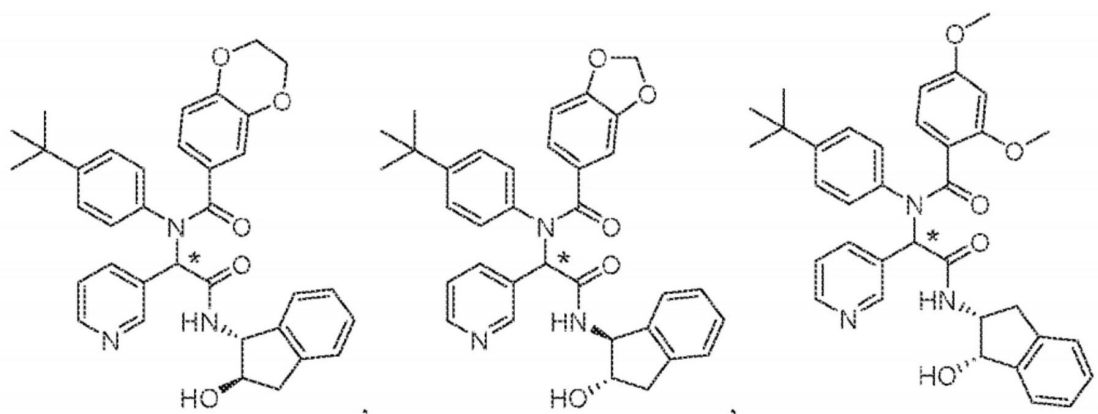
和

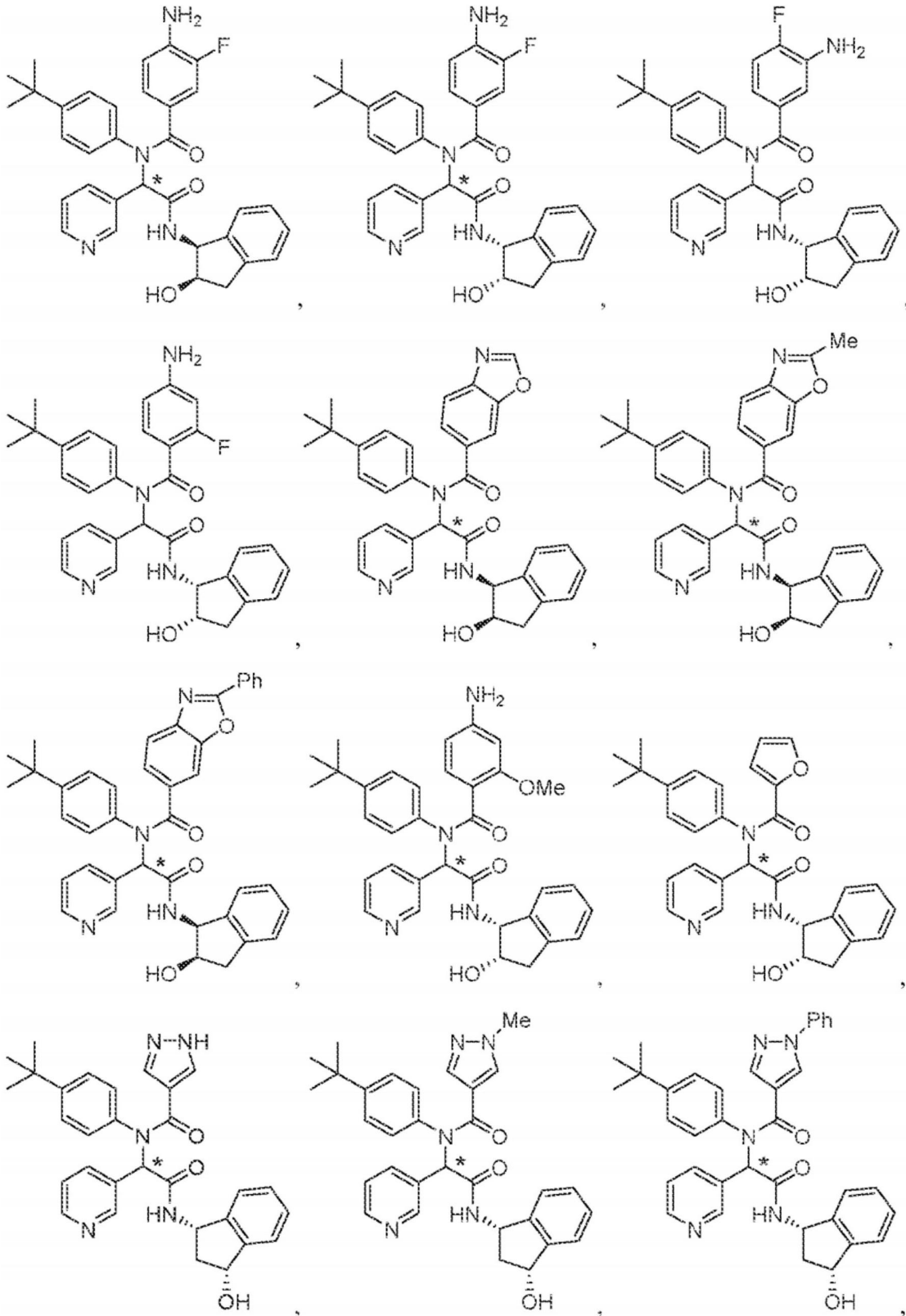
[0236] 其中m是0或1,并且n是0或1。

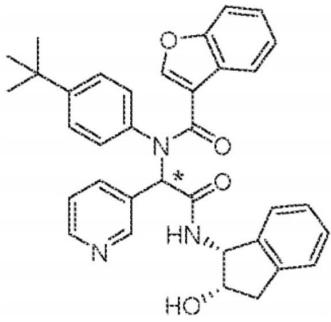
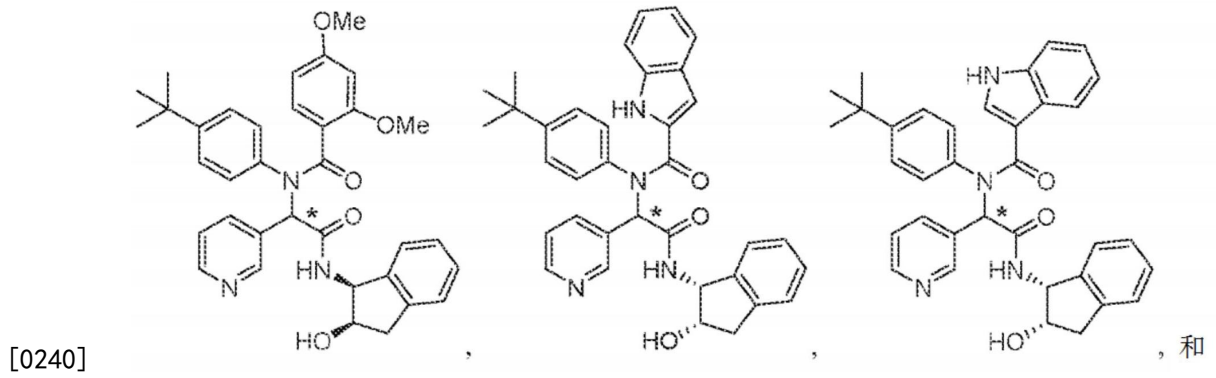
[0237] 式(I)化合物可选自:



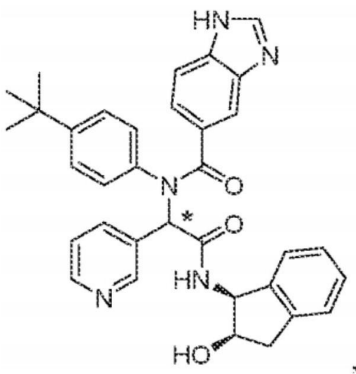
[0238]



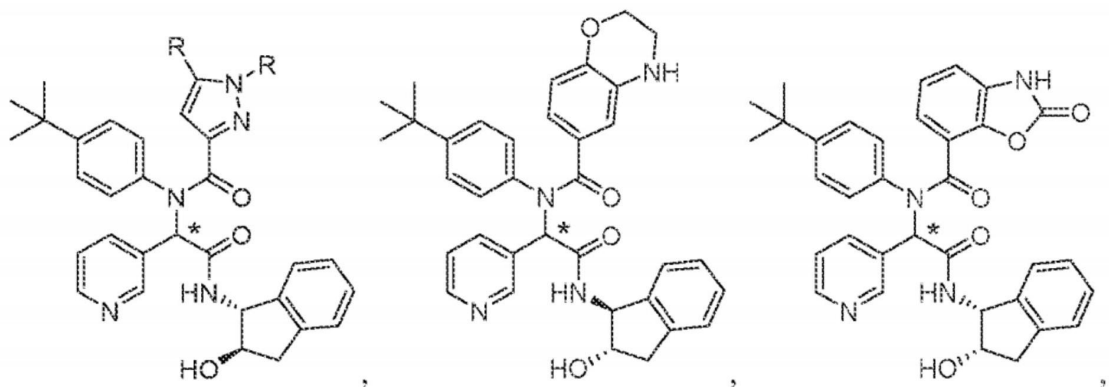




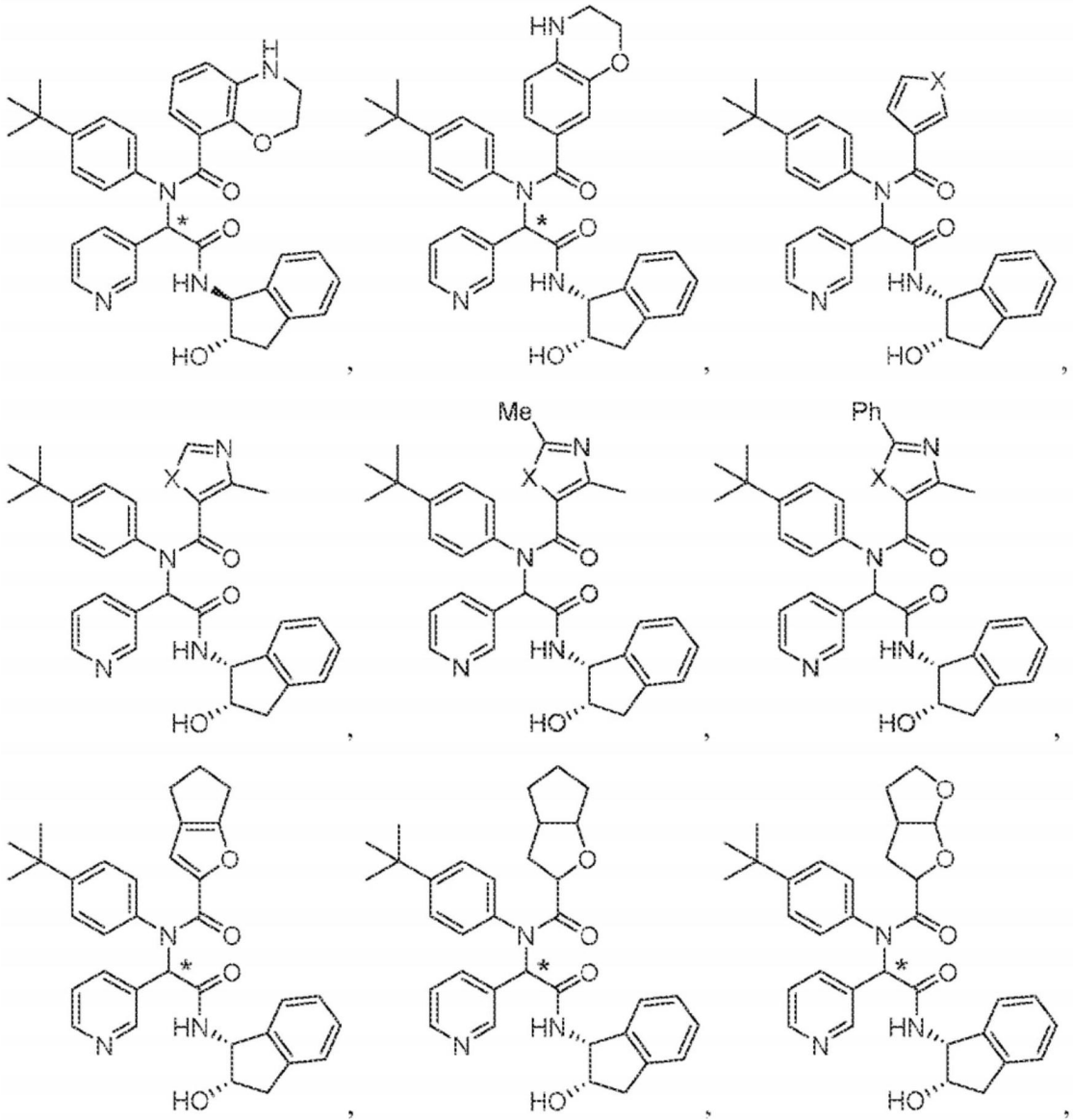
[0241] 式(I)化合物可选自：

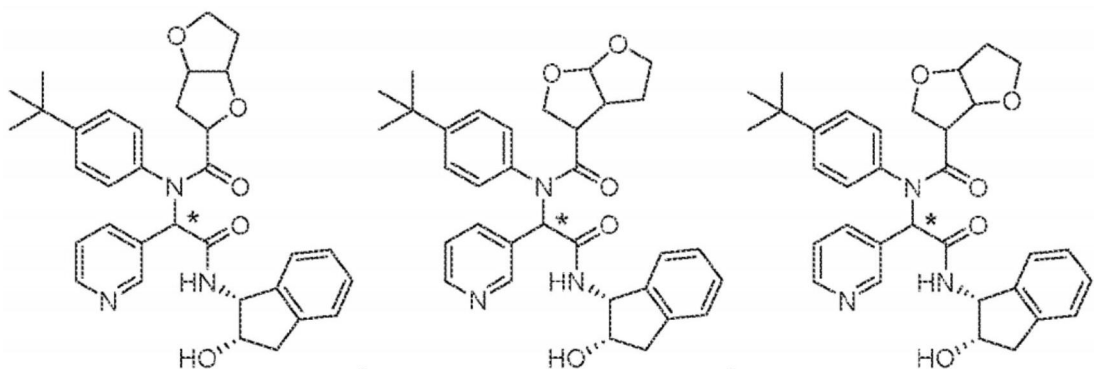


[0242]

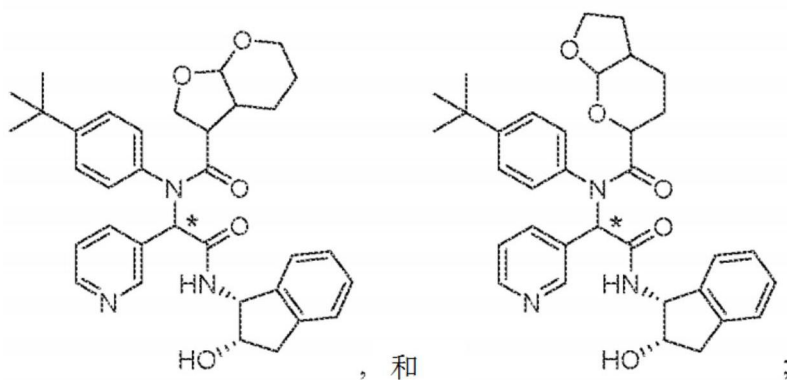


[0243]



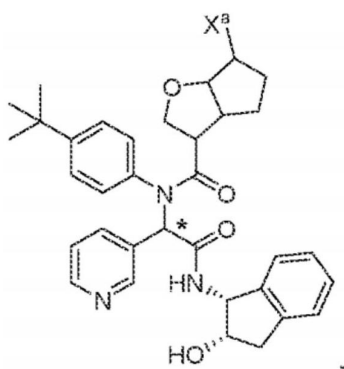


[0244]

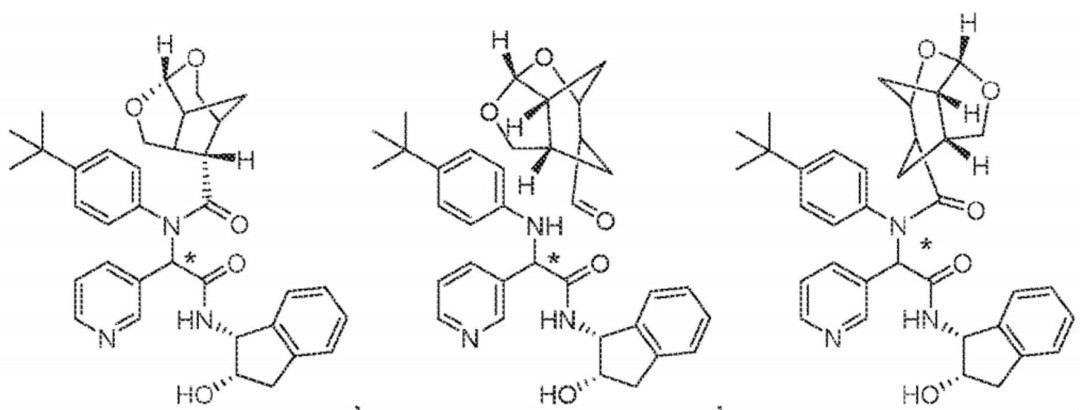


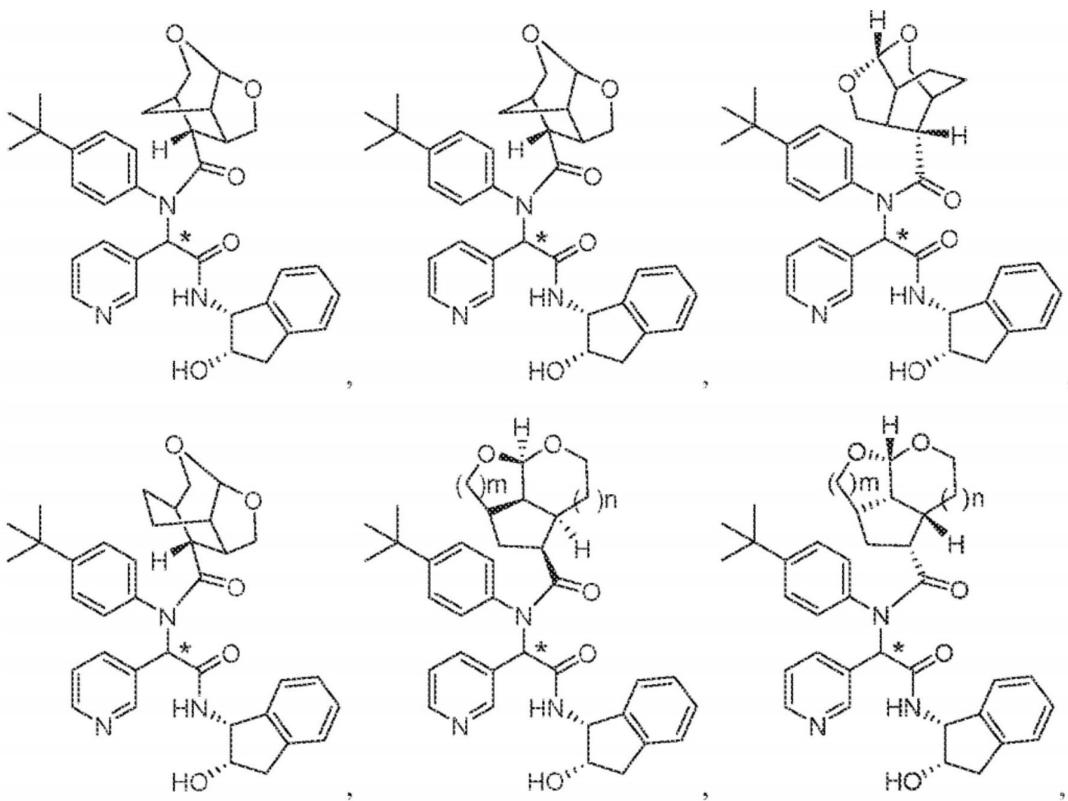
[0245] 其中X是O、S或-N(Me)。

[0246] 式(I)化合物可选自：

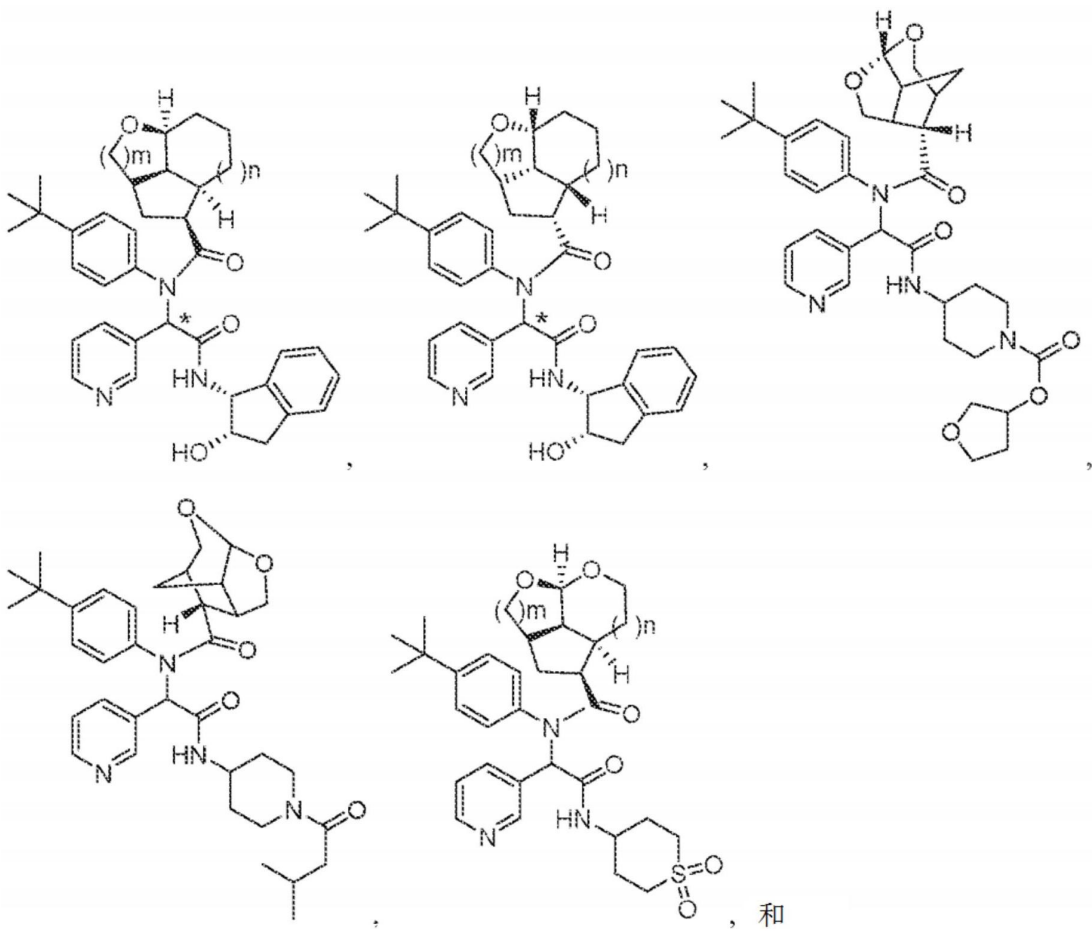


[0247]

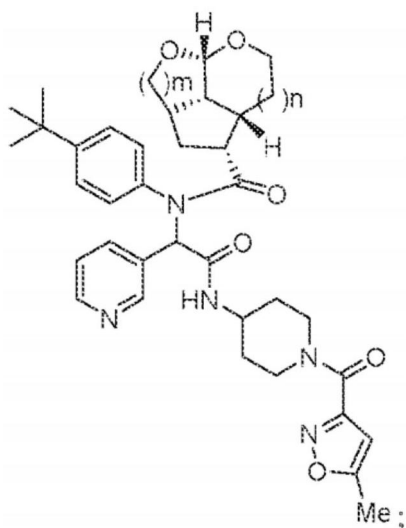




[0248]

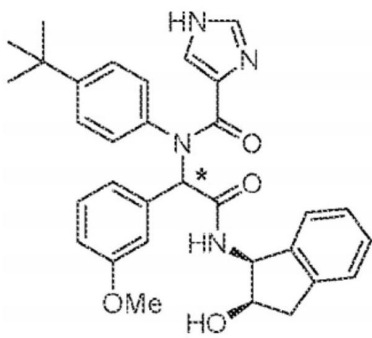


[0249]

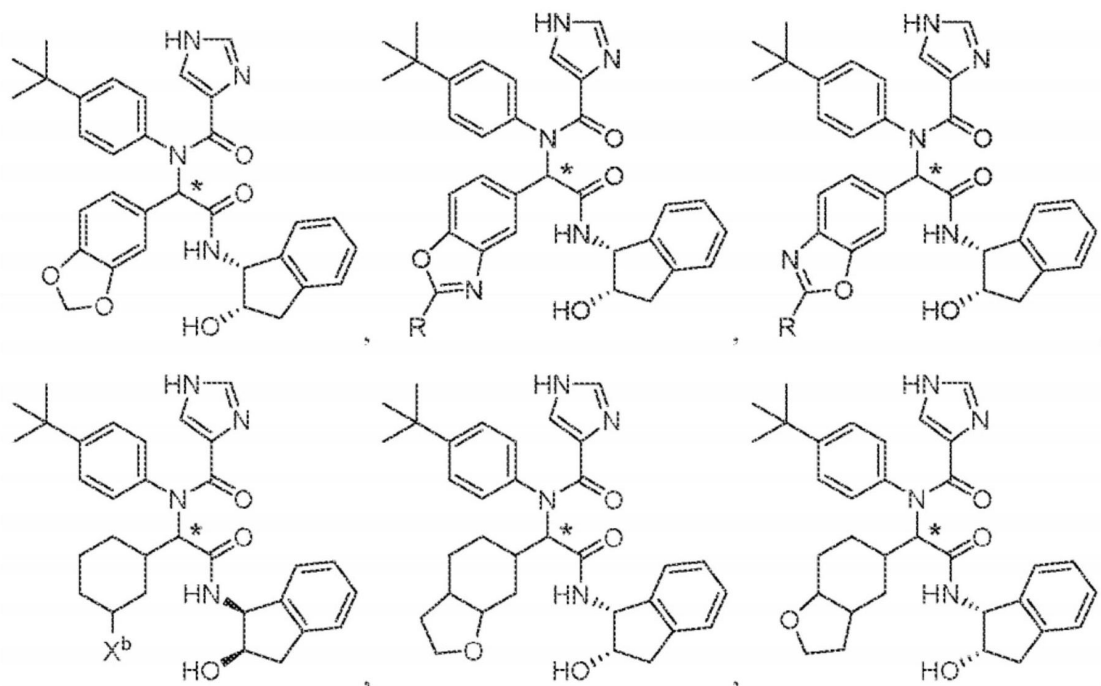


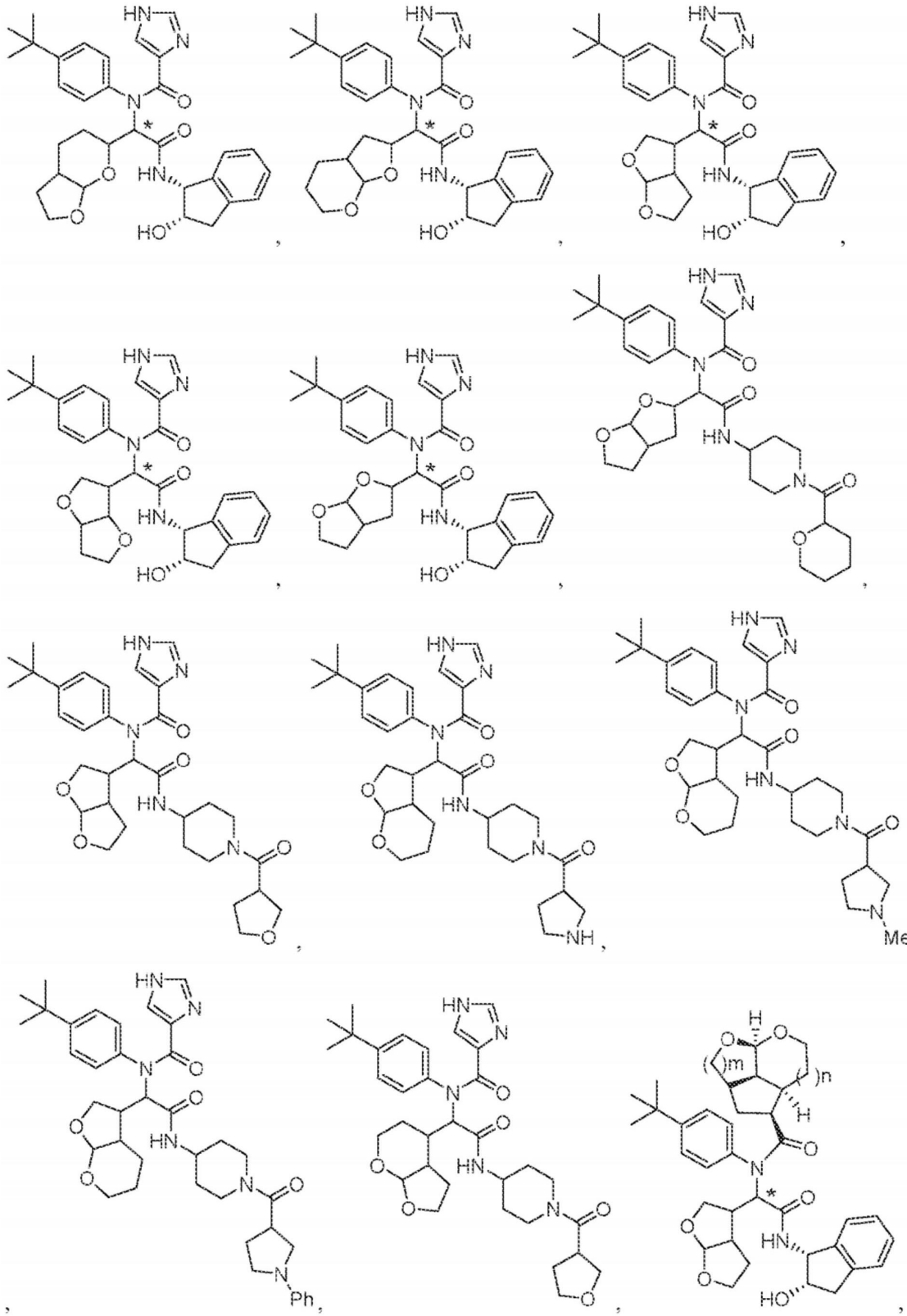
[0250] 其中 X^a 是Me、OH、OMe或-N(H)Me, m 是0或1, 并且 n 是0或1。

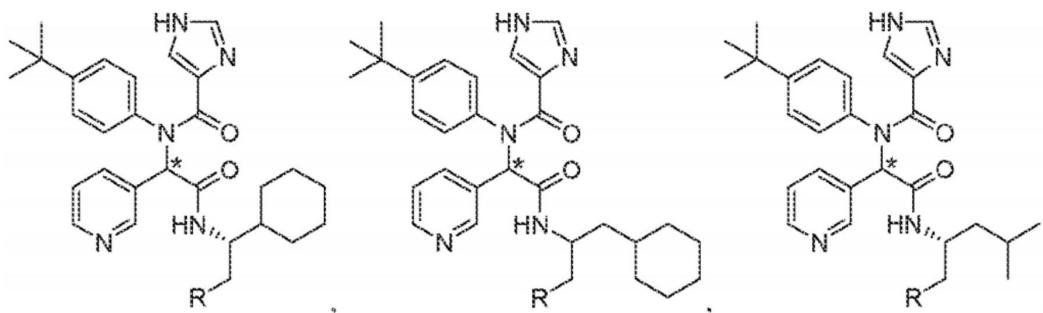
[0251] 式(I)化合物可选自:



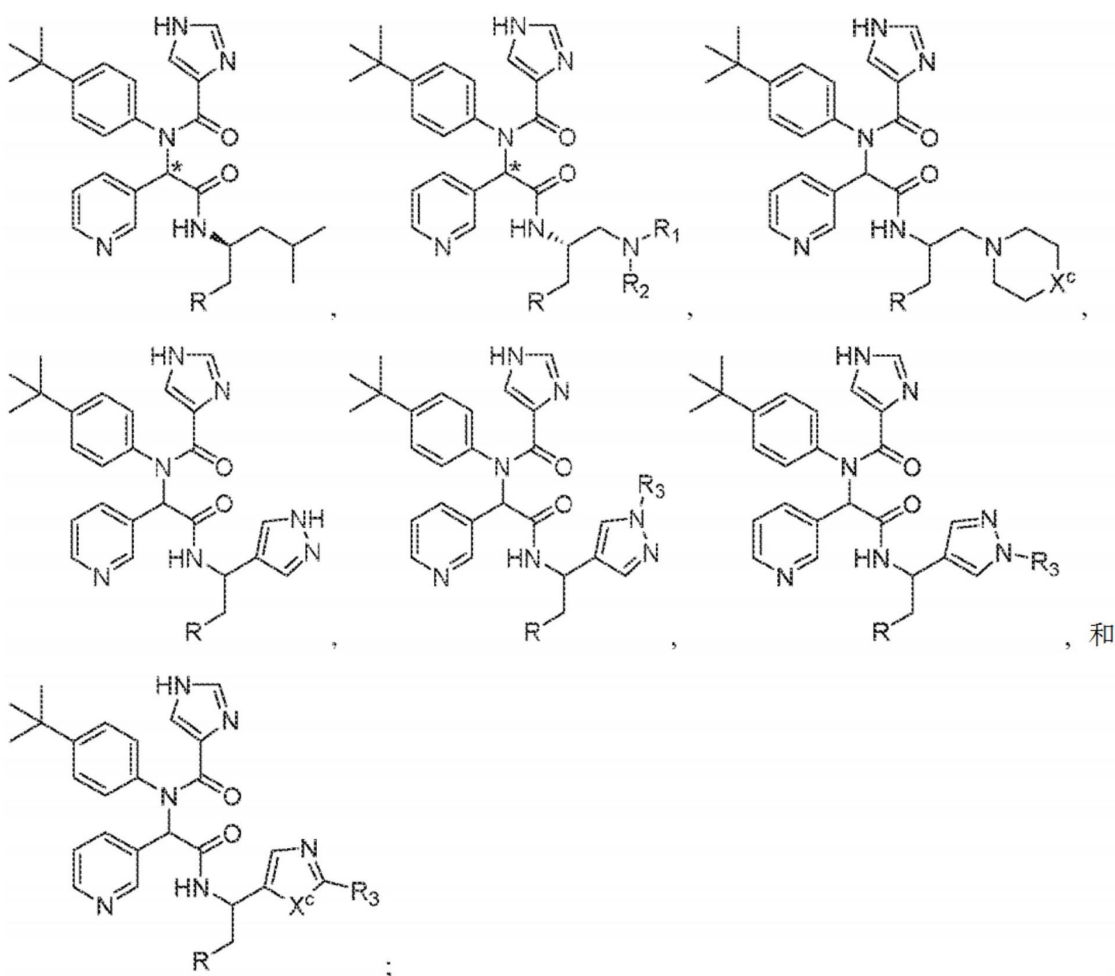
[0252]



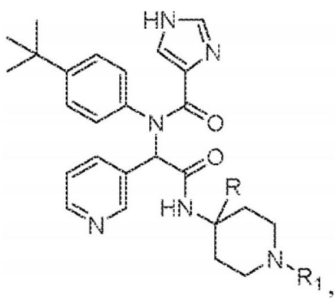




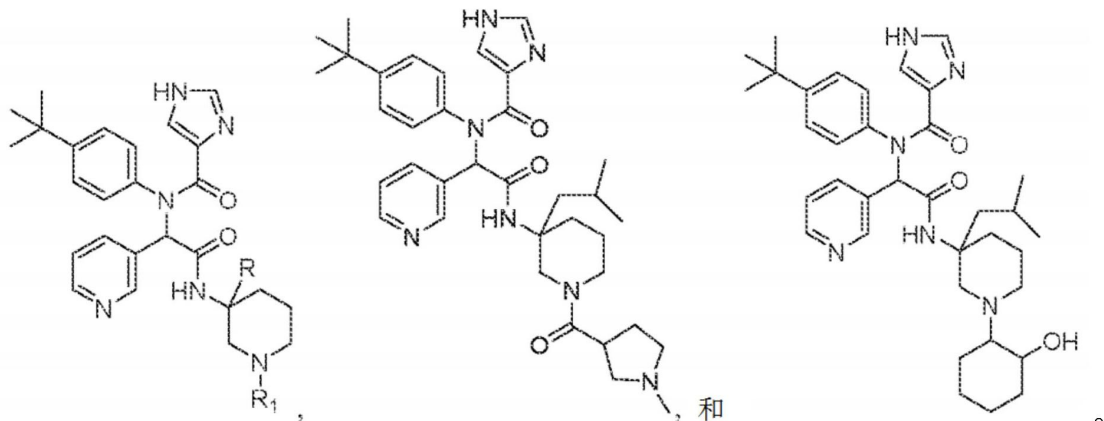
[0258]



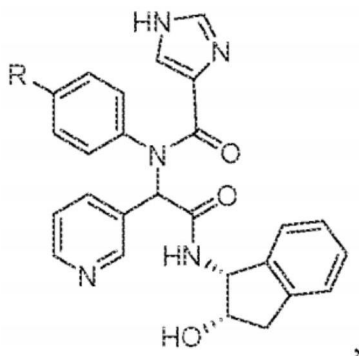
[0259] 其中R是H、OR、 OR_1 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)R_1$ 或 $-NR_1R_2$ ； R_1 和 R_2 独立地是H、Me、芳基或杂环基；X是O或S；并且 R_3 是烷基、芳基、亚烷基-芳基、杂环基或亚烷基-杂环基。式(I)化合物可选自：



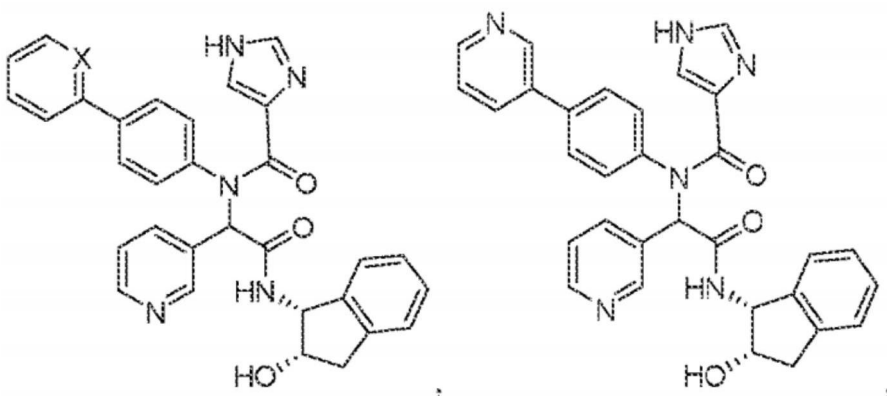
[0260]

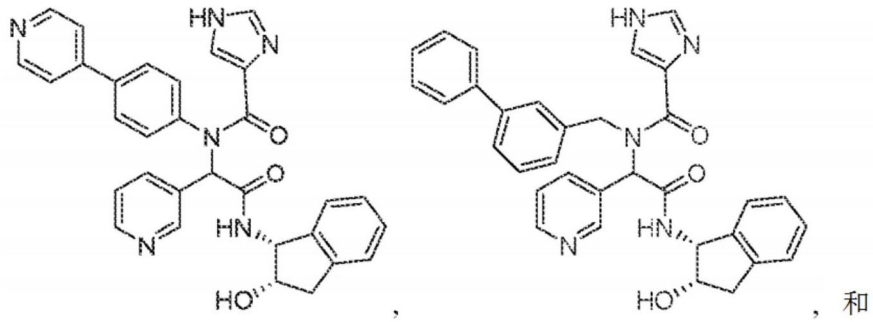


[0261] 式(I)化合物可选自：

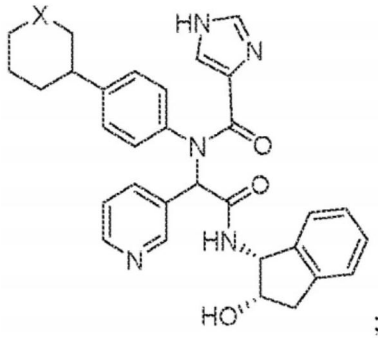


[0262]



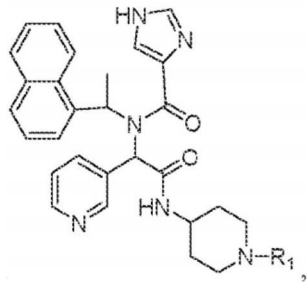


[0263]

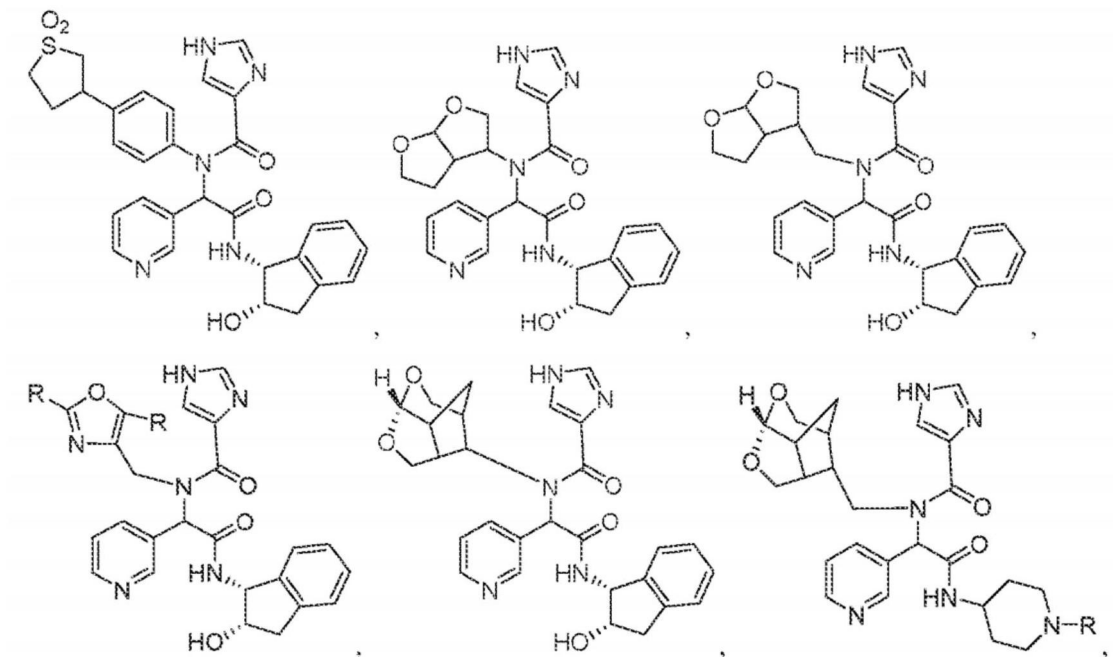


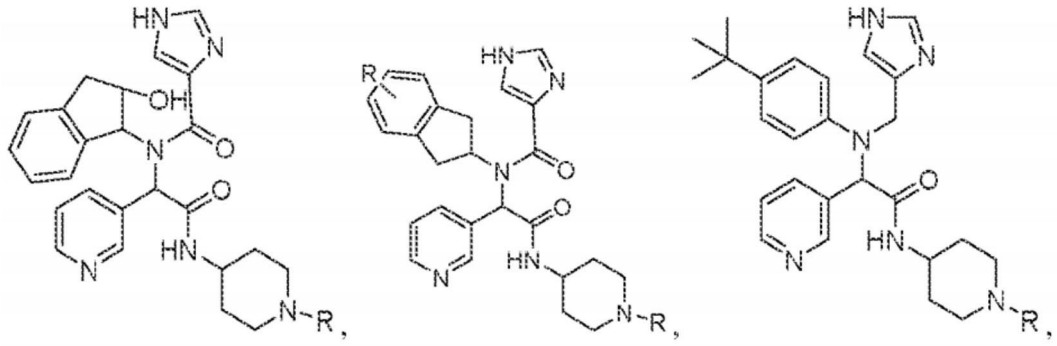
[0264] 其中R是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环或杂环，并且X是CH₂、O、SO₂或胺。

[0265] 式(I)化合物可选自：

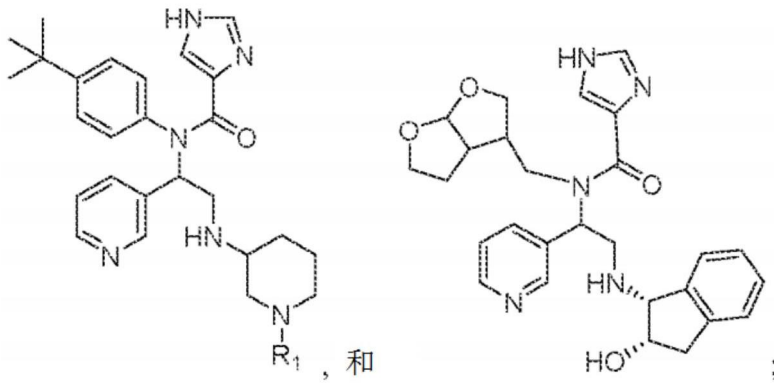


[0266]



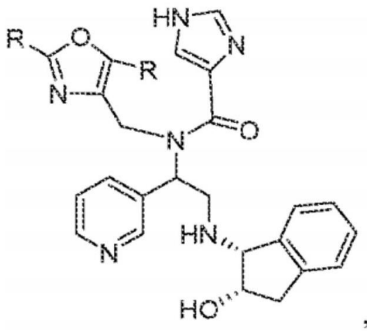


[0267]

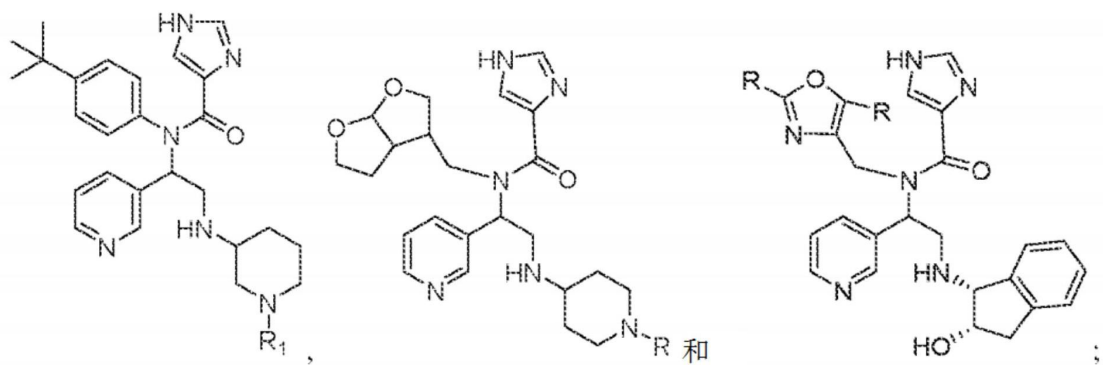


[0268] 其中R₁是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环和杂环,并且R是烷基或烷氧基甲基。

[0269] 式(I)化合物可选自:



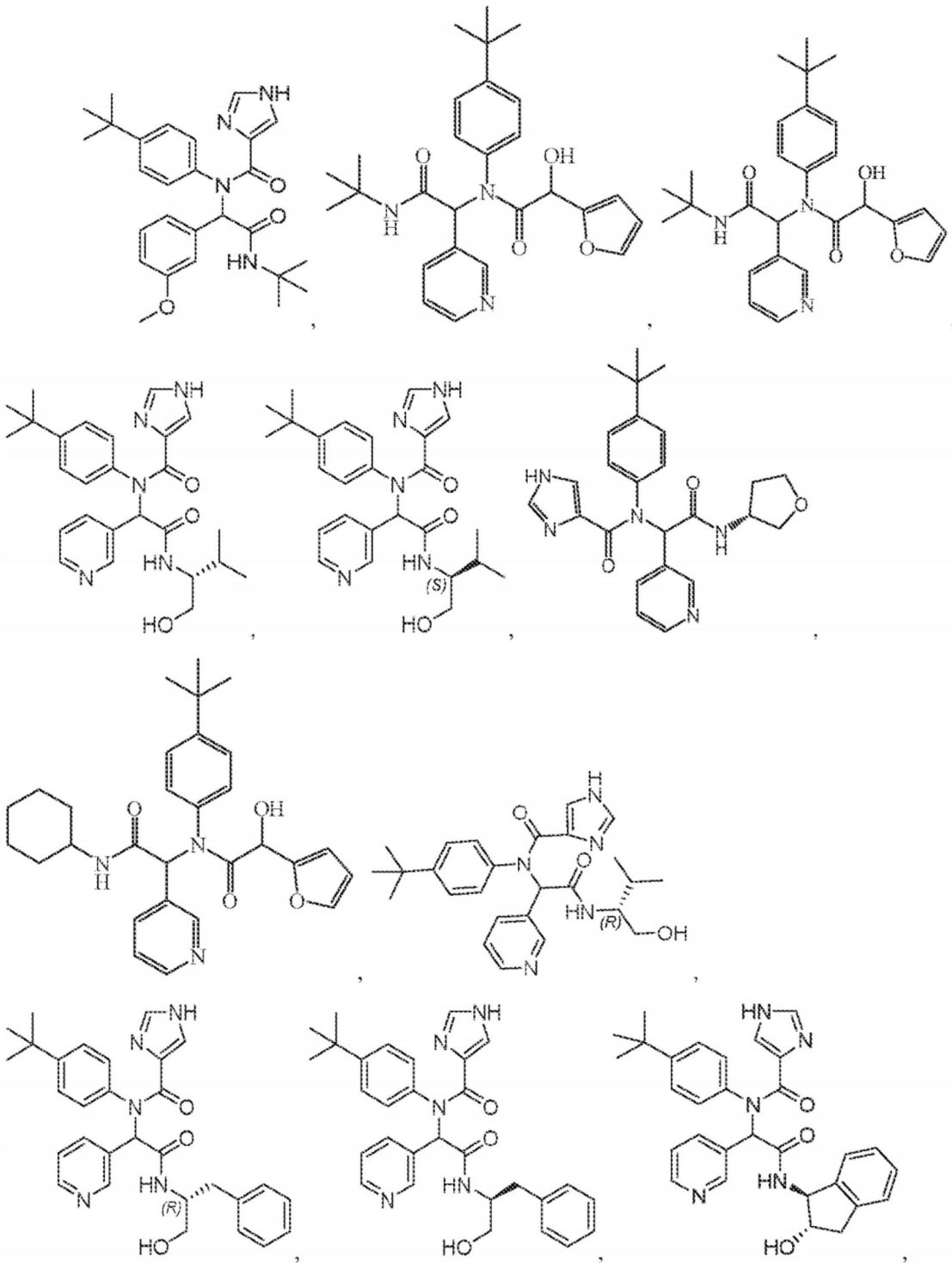
[0270]

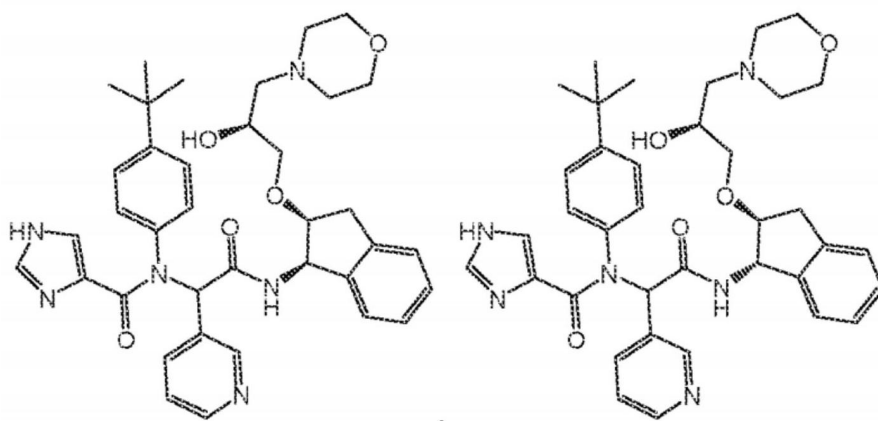
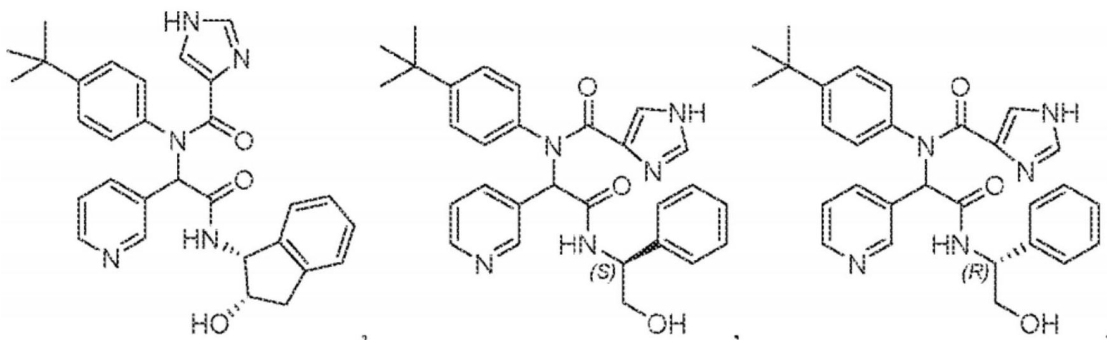


[0271] 其中R是烷基,并且R₁是烷基、烷基芳基、酰胺或氨基甲酸酯。

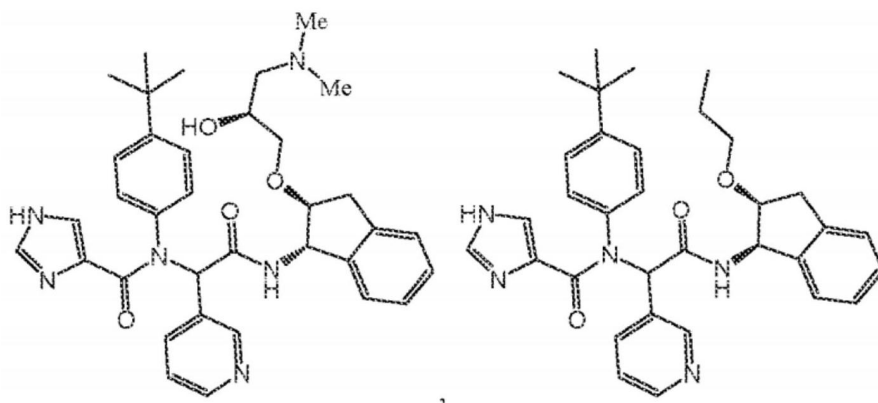
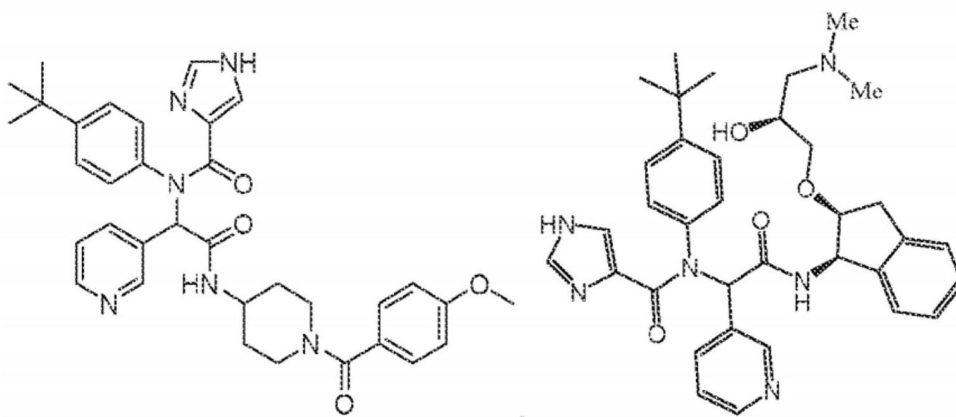
[0272] 式(I)化合物可选自:

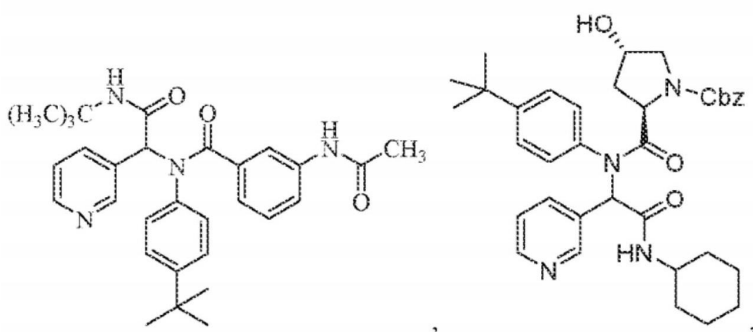
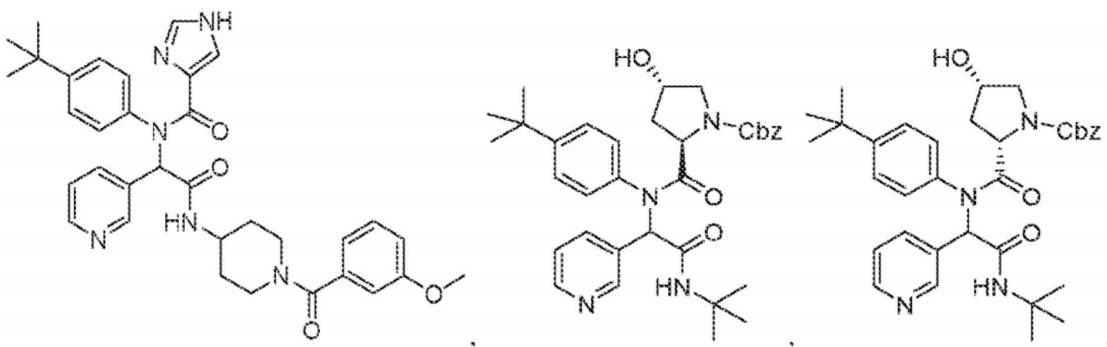
[0273]



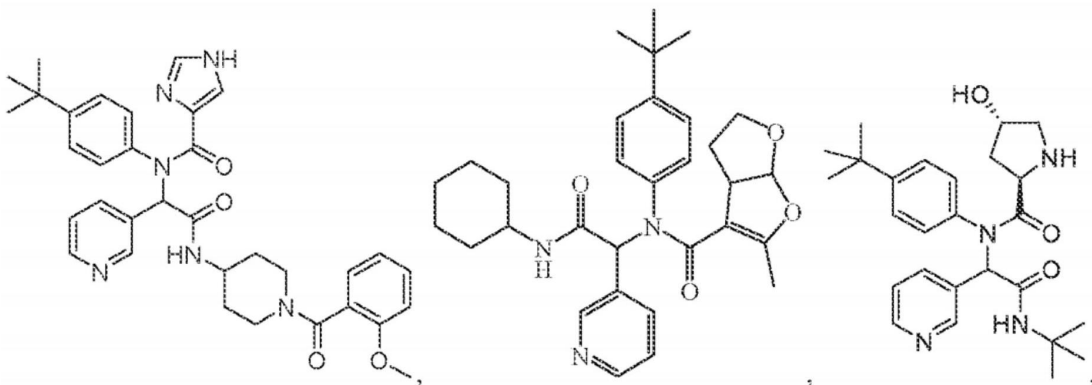
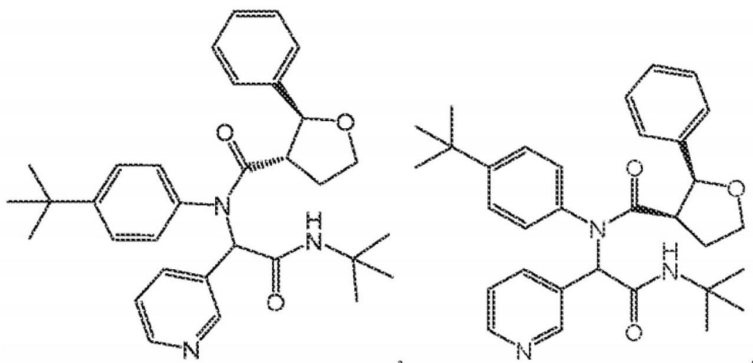


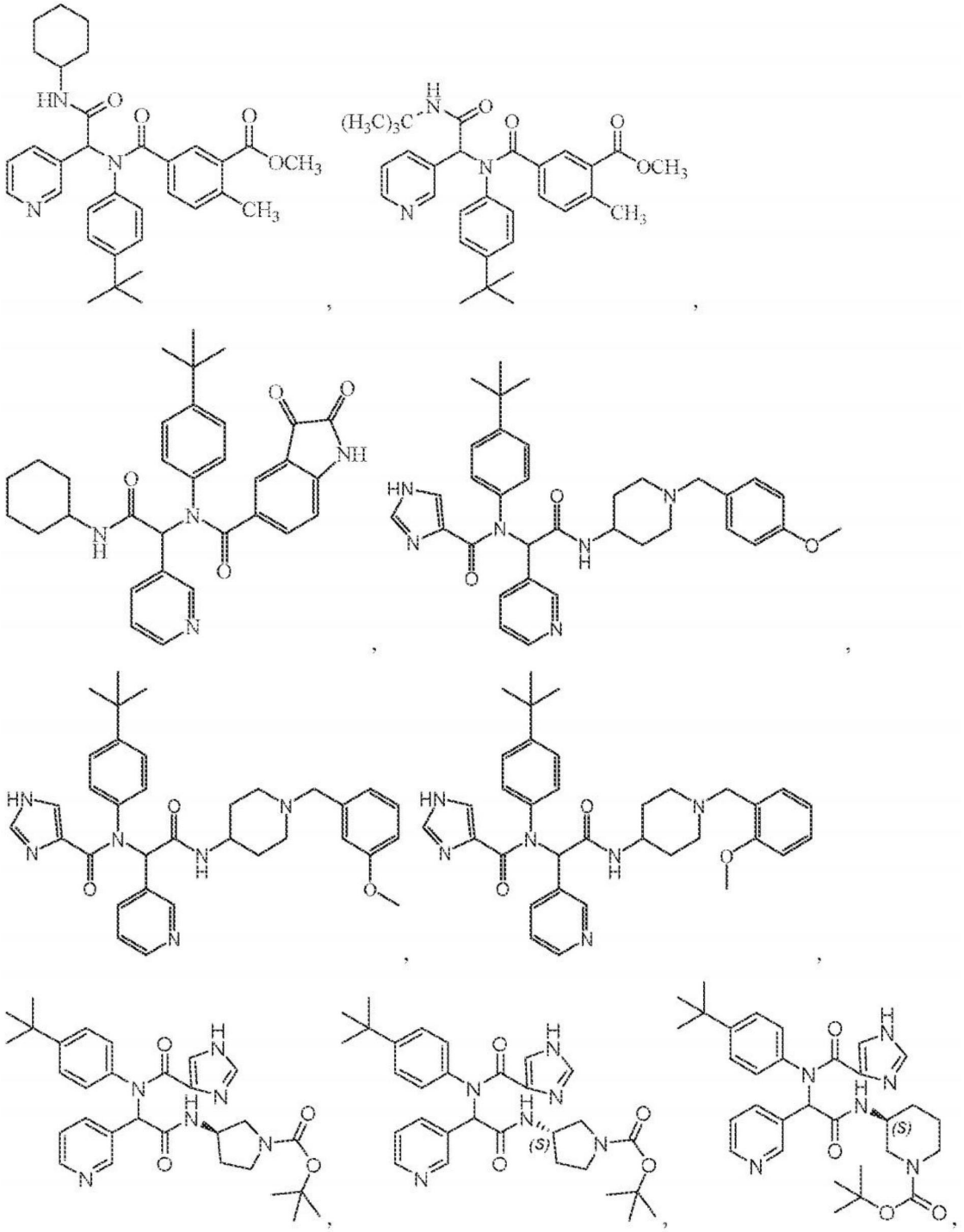
[0274]

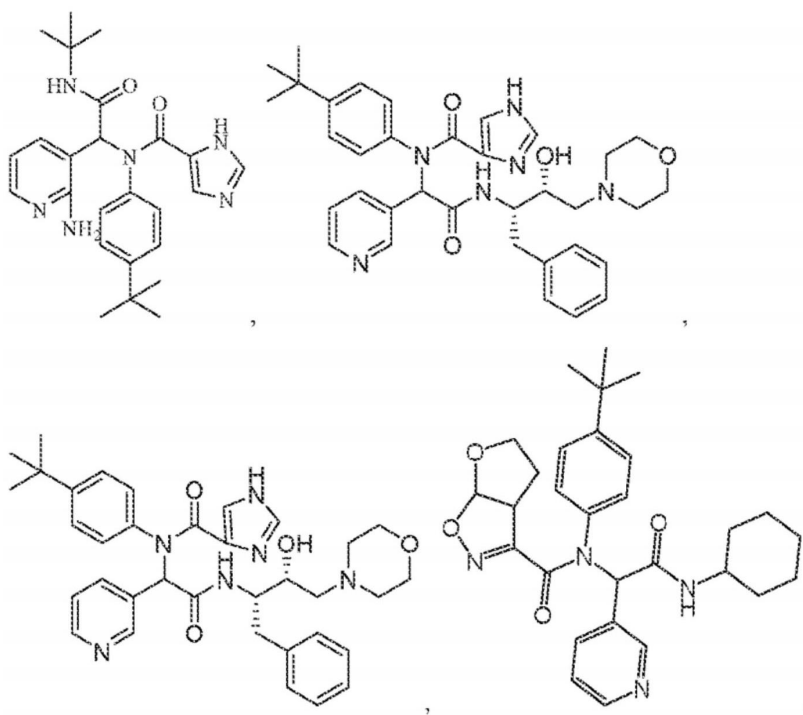




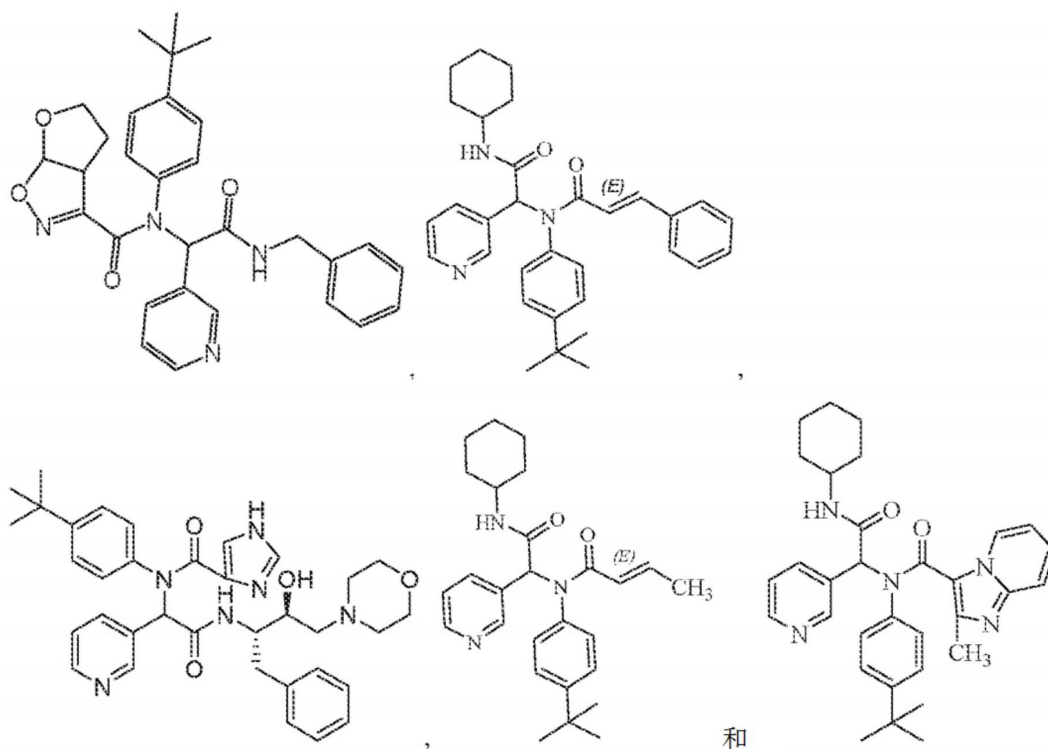
[0275]





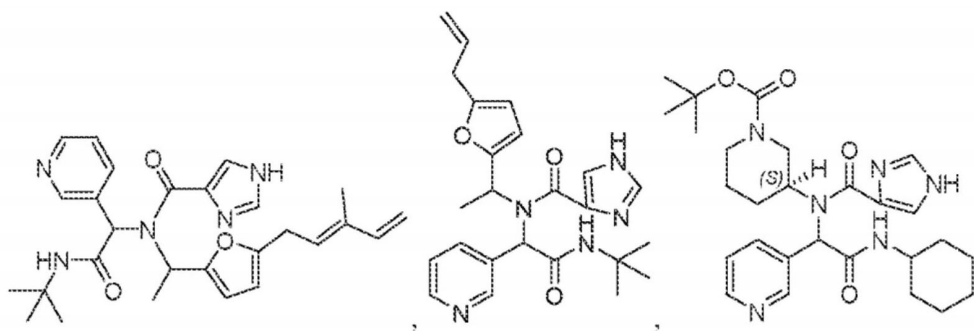


[0277]

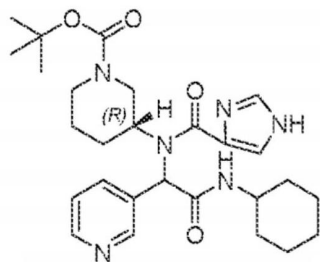


[0278] 式(I)化合物可选自：

[0279]

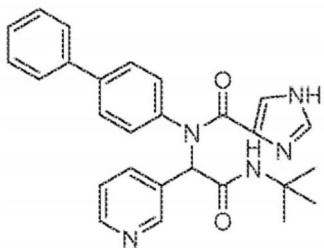


和



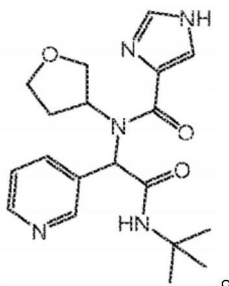
[0280] 式(I)化合物可以是

[0281]



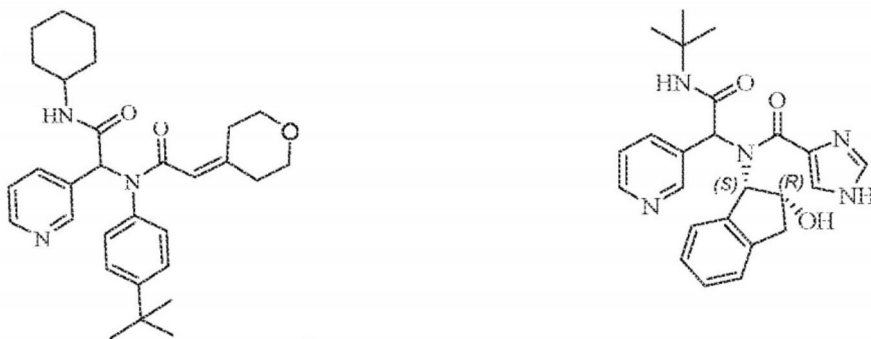
[0282] 式(I)化合物可以是

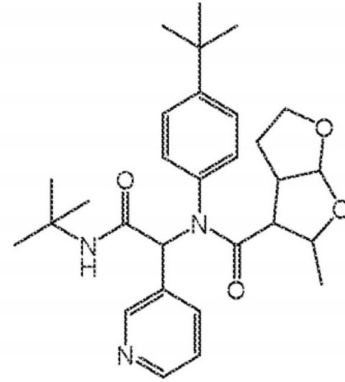
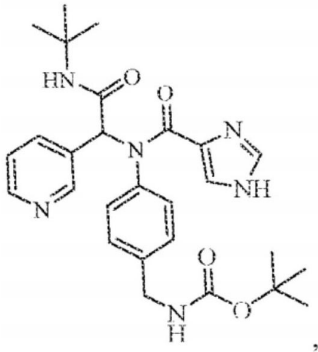
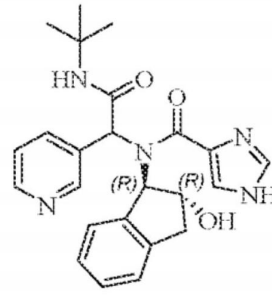
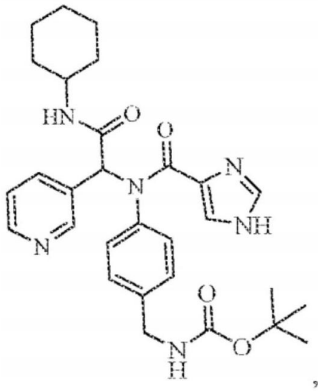
[0283]



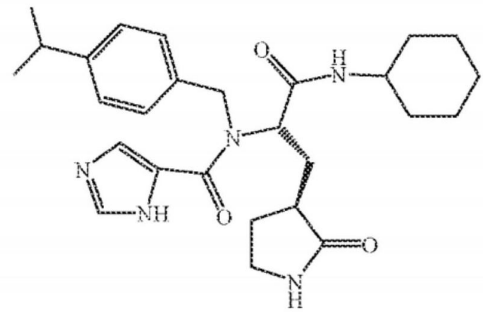
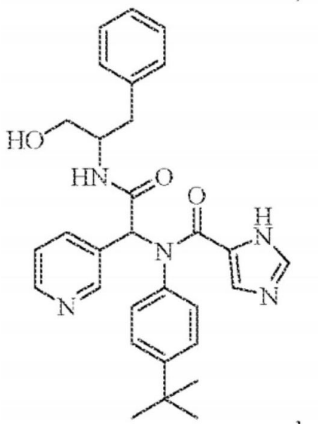
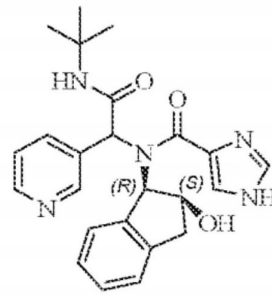
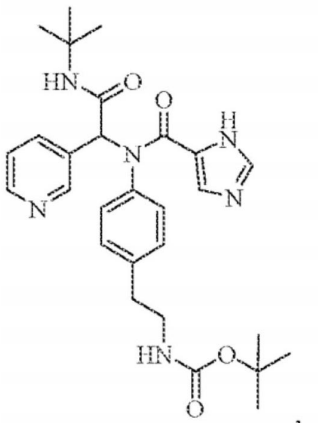
[0284] 式(I)化合物可选自：

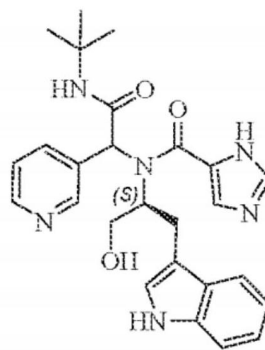
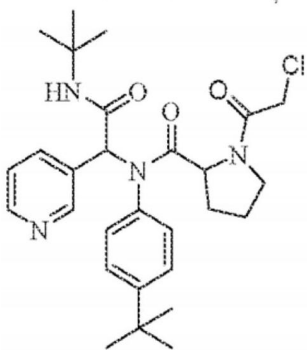
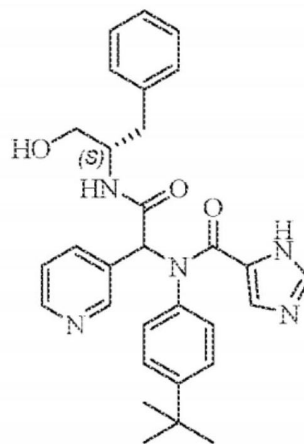
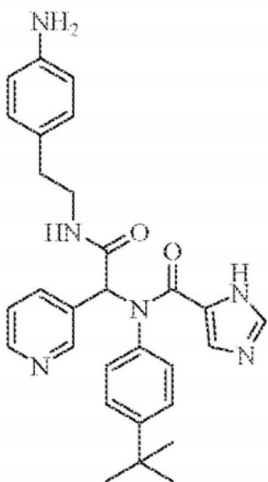
[0285]



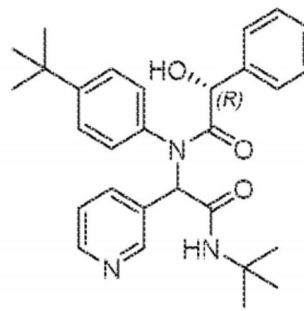
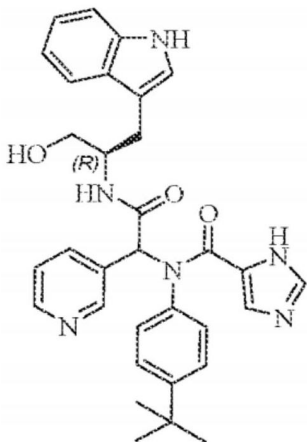
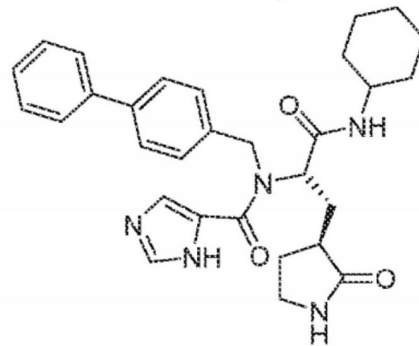
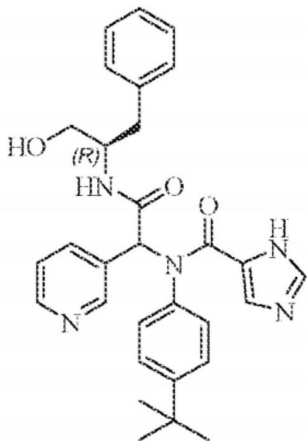


[0286]

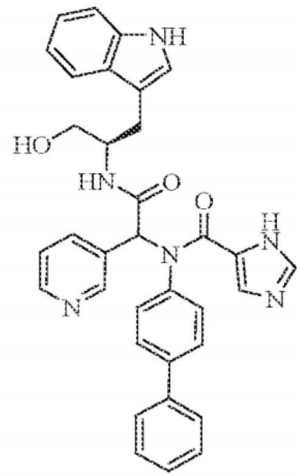
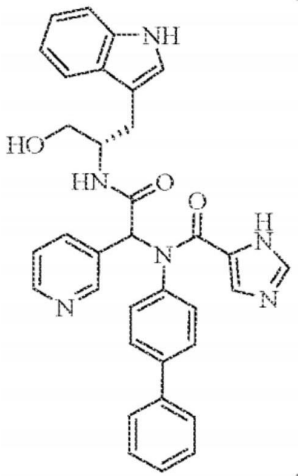
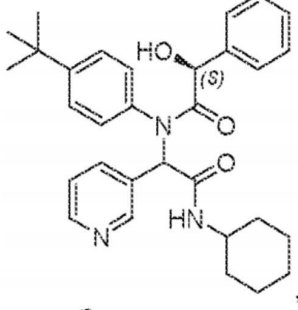
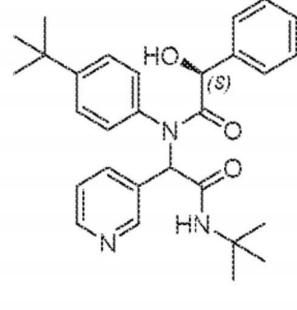
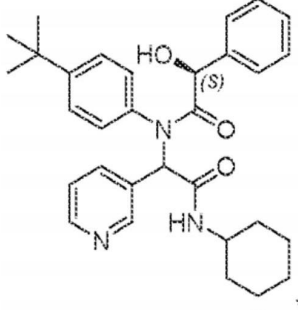
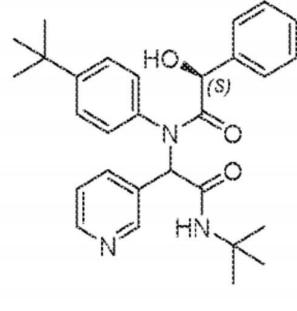
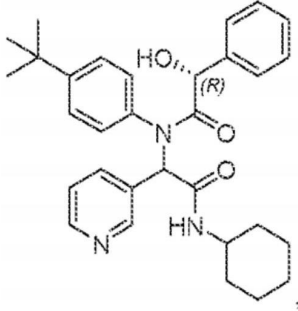
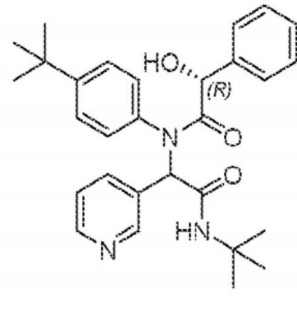
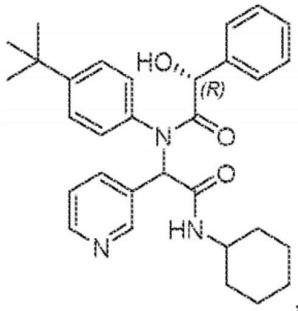


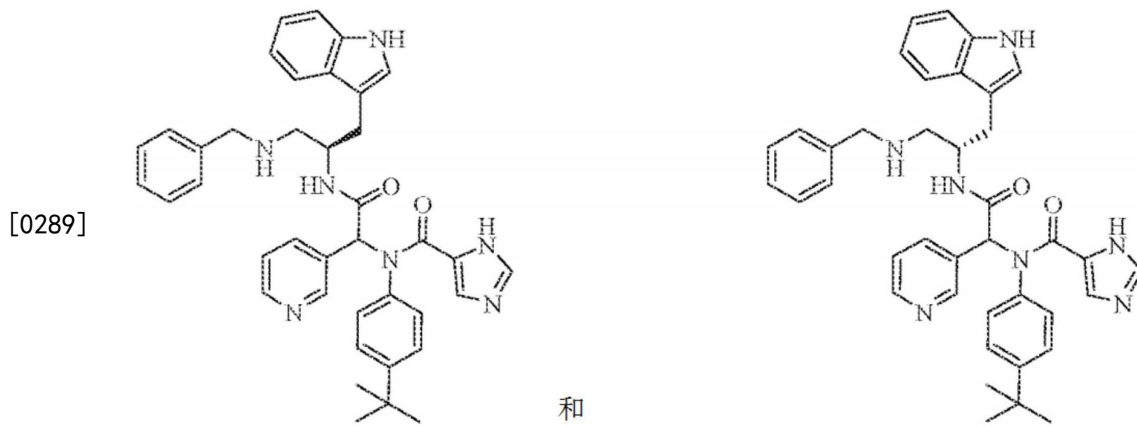


[0287]



[0288]





[0290] 治疗方法

[0291] 本公开内容涉及治疗严重急性呼吸综合征的方法,其包括向有此需要的对象施用治疗有效量的任一种上述化合物或包含该化合物的药物组合物的步骤。

[0292] 严重急性呼吸综合征可能是由于冠状病毒感染引起的。冠状病毒可以是COVID-19。

[0293] 因此,本公开内容提供了治疗与SARS-CoV-2相关的疾病或病症的方法,其包括向患有该疾病的对象施用治疗有效量的化合物或包含该化合物的药物组合物。

[0294] 药物组合物、施用途径和给药

[0295] 提供了包含化合物和可药用载体的药物组合物。药物组合物可包含多种化合物和可药用载体。药物组合物可包含化合物的可药用盐。

[0296] 药物组合物还可包含至少一种另外的药物活性剂。至少一种另外的药物活性剂可以是可用于治疗缺血-再灌注损伤的药剂。

[0297] 药物组合物可通过将一种或更多种化合物与可药用载体和任选的一种或更多种另外的药物活性剂组合来制备。

[0298] [01]如上所述,“有效量”是指足以实现期望的生物学效应的任何量。结合本文中提供的教导,通过在多种活性化合物中进行选择并权衡因素,例如效力、相对生物可利用度、患者体重、不良副作用的严重程度和施用方式,可计划有效的预防性或治疗性治疗方案,其不会引起明显的不期望的毒性,但对治疗特定对象是有效的。任何特定应用的有效量可根据这样的因素例如所治疗的疾病或病症、所施用的特定化合物、对象的大小或者疾病或病症的严重程度而变化。本领域普通技术人员可凭经验确定特定化合物和/或其他治疗剂的有效量,而无需过度实验。可使用最大剂量,即根据一些医学判断的最高安全剂量。可考虑每天多个剂量以达到化合物的适当的全身水平。适当的全身水平可例如通过测量患者的药物峰值或持续血浆水平来确定。“剂量(dose)”和“剂量(dosage)”在本文中可互换使用。本文中使用的“剂量单位形式”是指适合作为用于待治疗哺乳动物对象的单位剂量的物理分散单元;每个单元包含经计算与所需药物载体联合以产生期望治疗作用的预定量的活性化合物。本发明的剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于此:活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果,以及配制这样的活性化合物的领域中针对个体中治疗敏感性的固有限制。在用于在本文中所述的多种实施方案的化合物或该化合物的合适的药物组合物对其有效的哺乳动物(例如人)中治疗病症的治疗性用途中,本文中所述的多种实施

方案的化合物可以以有效量施用。适合于本发明的剂量可以是本文中所述的组合物、药物组合物或任何其他组合物。

[0299] 通常,对于人对象,化合物的每日经口剂量为约0.01毫克/kg/天至1,000毫克/kg/天。在每天一次或更多次施用中的0.5至50毫克/kg的经口剂量可产生治疗结果。根据施用方式,可适当调整剂量以达到局部或全身的期望的药物水平。例如,静脉内施用可从每天一个数量级到数个数量级以较低剂量变化。如果在这样的剂量下对象的响应不足,则可采用甚至更高的剂量(或通过不同的、更局部的递送途径实现的有效更高的剂量)直至患者耐受性允许的程度。考虑每天多个剂量以达到化合物的适当全身水平。

[0300] 对于任何化合物,治疗有效量可最初从动物模型中确定。治疗有效剂量也可从已经在人中测试过的化合物和已知表现出类似药理学活性的化合物例如其他相关活性剂的人数据中确定。对于肠胃外施用可能需要更高的剂量。可基于所施用化合物的相对生物可利用度和效力来调整施加的剂量。基于上述方法和如本领域公知的其他方法调整剂量以达到最大效力是完全在普通技术人员的能力范围内的。

[0301] 对于临床用途,任何化合物可以以等于或等同于0.2至2,000毫克(mg)化合物/千克(kg)对象体重/天的量施用。化合物可以以等于或等同于2至2,000mg化合物/kg对象体重/天的剂量施用。化合物可以以等于或等同于20至2,000mg化合物/kg对象体重/天的剂量施用。化合物可以以等于或等同于50至2,000mg化合物/kg对象体重/天的剂量施用。化合物可以以等于或等同于100至2,000mg化合物/kg对象体重/天的剂量施用。化合物可以以等于或等同于200至2,000mg化合物/kg对象体重/天的剂量施用。当待施用化合物的前体或前药时,其以等同于(即足以)递送上述量的化合物的量施用。

[0302] 化合物的制剂可以以治疗有效量施用于人对象。典型的剂量范围为约0.01 μ g/kg体重/天至约2mg/kg体重/天。待施用的药物剂量可取决于这样的变量,例如病症的类型和程度、特定对象的整体健康状况、所施用的特定化合物、用于配制该化合物的赋形剂以及其施用途径。常规实验可用于优化任何特定化合物的剂量和给药频率。

[0303] 化合物可以以约0.001 μ g/kg至大于约500mg/kg的浓度施用。例如,浓度可以是0.001 μ g/kg、0.01 μ g/kg、0.05 μ g/kg、0.1 μ g/kg、0.5 μ g/kg、1.0 μ g/kg、10.0 μ g/kg、50.0 μ g/kg、100.0 μ g/kg、500 μ g/kg、1.0mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg、25.0mg/kg、30.0mg/kg、35.0mg/kg、40.0mg/kg、45.0mg/kg、50.0mg/kg、60.0mg/kg、70.0mg/kg、80.0mg/kg、90.0mg/kg、100.0mg/kg、150.0mg/kg、200.0mg/kg、250.0mg/kg、300.0mg/kg、350.0mg/kg、400.0mg/kg、450.0mg/kg至大于约500.0mg/kg或其任何增量值。应理解,意在涵盖这些值和范围之间的所有值和范围。

[0304] 化合物可以以约0.2mg/kg/天至大于约100mg/kg/天的剂量施用。例如,剂量可以是0.2mg/kg/天至100mg/kg/天、0.2mg/kg/天至50mg/kg/天、0.2mg/kg/天至25mg/kg/天、0.2mg/kg/天至10mg/kg/天、0.2mg/kg/天至7.5mg/kg/天、0.2mg/kg/天至5mg/kg/天、0.25mg/kg/天至100mg/kg/天、0.25mg/kg/天至50mg/kg/天、0.25mg/kg/天至25mg/kg/天、0.25mg/kg/天至10mg/kg/天、0.25mg/kg/天至7.5mg/kg/天、0.25mg/kg/天至5mg/kg/天、0.5mg/kg/天至50mg/kg/天、0.5mg/kg/天至25mg/kg/天、0.5mg/kg/天至20mg/kg/天、0.5mg/kg/天至15mg/kg/天、0.5mg/kg/天至10mg/kg/天、0.5mg/kg/天至7.5mg/kg/天、0.5mg/kg/天至5mg/kg/天、0.75mg/kg/天至50mg/kg/天、0.75mg/kg/天至25mg/kg/天、

0.75mg/kg/天至20mg/kg/天、0.75mg/kg/天至15mg/kg/天、0.75mg/kg/天至10mg/kg/天、0.75mg/kg/天至7.5mg/kg/天、0.75mg/kg/天至5mg/kg/天、1.0mg/kg/天至50mg/kg/天、1.0mg/kg/天至25mg/kg/天、1.0mg/kg/天至20mg/kg/天、1.0mg/kg/天至15mg/kg/天、1.0mg/kg/天至10mg/kg/天、1.0mg/kg/天至7.5mg/kg/天、1.0mg/kg/天至5mg/kg/天、2mg/kg/天至50mg/kg/天、2mg/kg/天至25mg/kg/天、2mg/kg/天至20mg/kg/天、2mg/kg/天至15mg/kg/天、2mg/kg/天至10mg/kg/天、2mg/kg/天至7.5mg/kg/天或2mg/kg/天至5mg/kg/天。

[0305] 化合物可以以约0.25mg/kg/天至约25mg/kg/天的剂量施用。例如,剂量可以是0.25mg/kg/天、0.5mg/kg/天、0.75mg/kg/天、1.0mg/kg/天、1.25mg/kg/天、1.5mg/kg/天、1.75mg/kg/天、2.0mg/kg/天、2.25mg/kg/天、2.5mg/kg/天、2.75mg/kg/天、3.0mg/kg/天、3.25mg/kg/天、3.5mg/kg/天、3.75mg/kg/天、4.0mg/kg/天、4.25mg/kg/天、4.5mg/kg/天、4.75mg/kg/天、5mg/kg/天、5.5mg/kg/天、6.0mg/kg/天、6.5mg/kg/天、7.0mg/kg/天、7.5mg/kg/天、8.0mg/kg/天、8.5mg/kg/天、9.0mg/kg/天、9.5mg/kg/天、10mg/kg/天、11mg/kg/天、12mg/kg/天、13mg/kg/天、14mg/kg/天、15mg/kg/天、16mg/kg/天、17mg/kg/天、18mg/kg/天、19mg/kg/天、20mg/kg/天、21mg/kg/天、22mg/kg/天、23mg/kg/天、24mg/kg/天、25mg/kg/天、26mg/kg/天、27mg/kg/天、28mg/kg/天、29mg/kg/天、30mg/kg/天、31mg/kg/天、32mg/kg/天、33mg/kg/天、34mg/kg/天、35mg/kg/天、36mg/kg/天、37mg/kg/天、38mg/kg/天、39mg/kg/天、40mg/kg/天、41mg/kg/天、42mg/kg/天、43mg/kg/天、44mg/kg/天、45mg/kg/天、46mg/kg/天、47mg/kg/天、48mg/kg/天、49mg/kg/天或50mg/kg/天。

[0306] 化合物或其前体可以以0.01 μ M至大于或等于500 μ M的浓度施用。例如,剂量可以是0.01 μ M、0.02 μ M、0.05 μ M、0.1 μ M、0.15 μ M、0.2 μ M、0.5 μ M、0.7 μ M、1.0 μ M、3.0 μ M、5.0 μ M、7.0 μ M、10.0 μ M、15.0 μ M、20.0 μ M、25.0 μ M、30.0 μ M、35.0 μ M、40.0 μ M、45.0 μ M、50.0 μ M、60.0 μ M、70.0 μ M、80.0 μ M、90.0 μ M、100.0 μ M、150.0 μ M、200.0 μ M、250.0 μ M、300.0 μ M、350.0 μ M、400.0 μ M、450.0 μ M至大于约500.0 μ M或其任何增量值。应理解,意在涵盖这些值和范围之间的所有值和范围。

[0307] 化合物或其前体可以以0.10 μ g/mL至500.0 μ g/mL的浓度施用。例如,浓度可以是0.10 μ g/mL、0.50 μ g/mL、1 μ g/mL、2.0 μ g/mL、5.0 μ g/mL、10.0 μ g/mL、20 μ g/mL、25 μ g/mL、30 μ g/mL、35 μ g/mL、40 μ g/mL、45 μ g/mL、50 μ g/mL、60.0 μ g/mL、70.0 μ g/mL、80.0 μ g/mL、90.0 μ g/mL、100.0 μ g/mL、150.0 μ g/mL、200.0 μ g/mL、250.0 μ g/mL、250.0微克/mL、300.0 μ g/mL、350.0 μ g/mL、400.0 μ g/mL、450.0 μ g/mL,至大于约500.0 μ g/mL或其任何增量值。应理解,意在涵盖这些值和范围之间的所有值和范围。

[0308] 制剂可在可药用溶液中施用,所述可药用溶液可常规地包含可药用浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、辅料和任选的其他治疗成分。

[0309] 为了用于治疗,可通过将化合物递送至期望表面的任何方式将有效量的化合物施用于对象。施用药物组合物可通过本领域技术人员已知的任何方式完成。施用途径包括但不限于静脉内、肌内、腹膜内、膀胱内(膀胱)、经口、皮下、直接注射(例如,进入肿瘤或脓肿)、黏膜(例如,眼表面)、吸入和表面。

[0310] 对于静脉内和其他肠胃外施用途径,可将化合物配制成冻干制剂、脂质体嵌入或包封的活性化合物的冻干制剂、水性悬浮液中的脂质复合物、或盐复合物。冻干制剂通常在施用之前不久在合适的水溶液中(例如,在无菌水或盐水中)重构。

[0311] 对于经口施用,可通过将活性化合物与本领域公知的可药用载体组合来容易地配制化合物。这样的载体使得化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液剂(slurry)、混悬剂等,用于被待治疗的对象经口摄取。用于经口使用的药物制剂可作为固体赋形剂获得,任选地研磨所得混合物,并且如果期望的话,在添加合适的助剂之后加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别是填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果期望的话,可添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐(例如藻酸钠)。任选地,经口制剂也可在盐水溶液或用于中和和内部酸性条件的缓冲液(例如,EDTA)中配制,或者可在没有任何载体的情况下施用。

[0312] 还考虑了化合物的经口剂型。可对化合物进行化学修饰,使得衍生物的经口递送是有效的。通常来说,所考虑的化学修饰是至少一个部分与化合物本身的连接,其中所述部分允许(a)抑制酸水解;和(b)从胃或肠摄取到血流中。还期望提高化合物的整体稳定性并增加体内循环时间。这样的部分的一些实例包括:聚乙二醇、乙二醇和丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、以及聚脯氨酸。Abuchowski和Davis,“Soluble Polymer-Enzyme Adducts”In:Enzymes as Drugs,Hocenberg和Roberts,编辑,Wiley-Interscience,New York,N.Y.,第367至383页(1981);Newmark et al.,J Appl Biochem 4:185-189(1982)。可使用的另一些聚合物是聚-1,3-二氧杂环戊环和聚-1,3,6-三氧杂环辛烷。对于药物用途,如上表明,聚乙二醇部分是合适的。

[0313] 化合物释放的位置可以是胃、小肠(十二指肠、空肠或回肠)或大肠。本领域的技术人员可获得不会在胃中溶解但会在十二指肠或肠中的其他地方释放物质的制剂。释放可通过保护化合物或通过胃环境外(例如在肠中)释放化合物来避免胃环境的有害影响。

[0314] 为了确保完全的胃抵抗性,在至少pH 5.0下不可渗透的包衣是必要的。用作肠溶包衣的较常见惰性成分的一些实例是乙酸纤维素偏苯三酸酯(cellulose acetate trimellitate,CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(hydroxypropylmethylcellulose phthalate,HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(polyvinyl acetate phthalate,PVAP)、Eudragit®L30D、Aquateric®、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(cellulose acetate phthalate,CAP)、Eudragit®L、Eudragit®S和虫胶(shellac)。这些包衣可用作混合膜。

[0315] 也可在片剂上使用包衣或包衣混合物,其并非意在针对胃提供保护。这可包括糖包衣或使片剂更容易吞咽的包衣。胶囊剂可由用于递送干的治疗剂(例如粉末)的硬壳(例如明胶)组成;对于液体形式,可使用软明胶壳。扁囊剂(cachet)的壳材料可以是厚的淀粉纸或其他可食用的纸。对于丸剂、锭剂、模制片剂或片剂研磨物(tablet triturate),可使用湿法聚集(moist massing)技术。

[0316] 治疗剂可作为细碎多颗粒以约1mm粒度的颗粒剂或丸粒剂(pellet)的形式包含在制剂中。用于胶囊剂施用的材料的制剂也可以是散剂、轻压塞(lightly compressed plug)或甚至是片剂。治疗剂可通过压缩来制备。

[0317] 着色剂和矫味剂均可包含在内。例如,可配制化合物(例如通过脂质体或微球包

封),并随后进一步包含在可食用产品中,例如包含着着色剂和矫味剂的冷藏饮料中。

[0318] 可用惰性材料稀释治疗剂或提高治疗剂的体积。这些稀释剂可包括碳水化合物,尤其是甘露糖醇、 α -乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、经修饰右旋糖酐和淀粉。某些无机盐也可用作填充剂,包括三磷酸钙、碳酸镁和氯化钠。一些市售稀释剂是Fast-Flo®、Emdex®、STA-Rx 1500、Emcompress®和Avicel®。

[0319] 崩解剂可包含在将治疗剂配制成固体剂型的制剂中。用作崩解剂的材料包括但不限于淀粉,包括基于淀粉的商业崩解剂Explotab®。羟基乙酸淀粉钠、AmberLite™、羧甲基纤维素钠、超支链淀粉、藻酸钠、明胶、橘皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵和膨润土均可使用。崩解剂的另一种形式是不溶性阳离子交换树脂。粉末胶(powdered gum)可用作崩解剂和黏合剂,并且这些可包括粉末胶,例如琼脂、刺梧桐胶(Karaya)或西黄蓍胶。藻酸及其钠盐也可用作崩解剂。

[0320] 黏合剂可用于将治疗剂保持在一起以形成硬片剂,并且包括来自天然产物的材料,例如阿拉伯胶、西黄蓍胶、淀粉和明胶。另一些包括甲基纤维素(methyl cellulose, MC)、乙基纤维素(ethyl cellulose, EC)和羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose, CMC)。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)二者均可在醇溶液中用于使治疗剂粒化。

[0321] 抗摩擦剂(anti-frictional agent)可包含在治疗剂的制剂中,以阻止在配制过程期间黏冲(sticking)。润滑剂可用作治疗剂与模壁之间的层,并且这些可包括但不限于:硬脂酸(包括其镁盐和钙盐)、聚四氟乙烯(PTFE)、液体石蜡、植物油和蜡。也可使用可溶性润滑剂,例如十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、多种分子量的聚乙二醇、Carbowax 4000和6000。

[0322] 可添加在配制期间可改善药物流动特性并在压缩期间帮助重排的助流剂。助流剂可包括淀粉、滑石、致热二氧化硅和水合硅铝酸盐。

[0323] 为了帮助将治疗剂溶解到水性环境中,可添加表面活性剂作为润湿剂。表面活性剂可包括阴离子洗涤剂,例如十二烷基硫酸钠、二辛基钠磺基琥珀酸盐和二辛基钠磺酸盐。并且可使用的阳离子洗涤剂可包括苯扎氯铵和苜索氯铵。可包含在制剂中作为表面活性剂的潜在非离子型洗涤剂包括聚桂醇400;聚氧乙烯40硬脂酸酯(polyoxyl 40stearate);聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)10、50和60;单硬脂酸甘油酯;聚山梨酸酯40、60、65和80;蔗糖脂肪酸酯;甲基纤维素和羧甲基纤维素。这些表面活性剂可单独或作为混合物以不同比例存在于化合物或衍生物的制剂中。

[0324] 可经口使用的药物制剂包括由明胶制成的推入-配合胶囊剂(push-fit capsule),以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊剂。推入-配合胶囊剂可包含活性成分与填充剂(例如乳糖)、黏合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂的混合。在软胶囊剂中,可将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可添加稳定剂。也可使用配制用于经口施用的微球。这样的微球在本领域中已被很好地定义。用于经口施用的所有制剂应是适合于这样的施用的剂量。

[0325] 对于经颊施用,组合物可采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0326] 对于表面施用,化合物可配制成如本领域公知的溶液剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、混悬剂等。全身性制剂包括被设计用于通过注射(例如皮下、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射)施用的那些,以及被设计用于经皮、经黏膜、经口或经肺施用的那些。

[0327] 还考虑了药物组合物的经鼻递送。经鼻递送允许药物组合物在将治疗产品施用给鼻之后直接进入血流,而不需要将该产品沉积在肺中。用于经鼻递送的制剂包括具有葡聚糖或环糊精的制剂。

[0328] 当期望全身递送化合物时,所述化合物可配制成用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。用于注射的制剂可在添加防腐剂的情况下以单位剂型的形式(例如在安瓿中或在多剂量容器中)存在。组合物可采用例如在油性或水性载剂中的混悬剂、溶液剂或乳剂的形式,并且可包含配制剂,例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

[0329] 用于肠胃外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,可将活性化合物的混悬剂制备为合适的油性注射混悬剂。合适的亲脂性溶剂或载剂包括脂肪油(例如芝麻油)、或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射混悬剂可包含提高混悬剂黏度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地,混悬剂还可包含合适的稳定剂或提高化合物的溶解度以允许制备高度浓缩溶液剂的试剂。

[0330] 或者,活性化合物可以是粉末形式,以用于在使用之前与合适的载剂(例如无菌无热原水)构建。

[0331] 化合物还可配制成直肠或阴道组合物,例如栓剂或保留灌肠剂(retention enema),例如包含常规栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0332] 除上述制剂之外,还可将化合物配制成储存制剂(depot preparation)。这样的长效制剂可使用合适的聚合物或疏水性材料(例如作为可接受油中的乳剂)或离子交换树脂来配制,或配制为微溶性(sparingly soluble)衍生物(例如微溶性盐)。

[0333] 药物组合物还可包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的一些实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,例如聚乙二醇。

[0334] 合适的液体或固体药物制剂形式为,例如,用于吸入的水性或盐水溶液;微囊化的、包封的(encapsulated)、包衣于微观金颗粒(microscopic gold particle)上的、包含在脂质体中的、雾化的(nebulized)气雾剂;用于植入到皮肤中的、或干燥至尖锐物体上以被划进皮肤中的丸粒剂。药物组合物还包括颗粒剂、散剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、乳膏剂、滴剂或具有活性化合物延长性释放的制剂,在其制剂中,习惯上使用上述赋形剂和添加剂和/或辅料,例如崩解剂、黏合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂或增溶剂。药物组合物适用于多种药物递送系统。对于药物递送方法的简要综述,参见Langer R, Science 249:1527-1533(1990)。

[0335] 化合物和任选的一种或更多种其他治疗剂可以作为本身(纯的)或以可药用盐的形式施用。当在药物中使用时,盐应是可药用的,但可方便地使用非可药用的盐以制备其可药用盐。这样的盐包括但不限于由以下酸制备的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。同样,这样的盐可制备为碱金属或碱土盐,例如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0336] 合适的缓冲剂包括:乙酸和盐(1%至2%w/v);柠檬酸和盐(1%至3%w/v);硼酸和

盐(0.5%至2.5%w/v);以及磷酸和盐(0.8%至2%w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003%至0.03%w/v);氯丁醇(0.3%至0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01%至0.25%w/v)和硫柳汞(0.004%至0.02%w/v)。

[0337] 药物组合物含有包含在可药用载体中的有效量的如本文中所述的化合物和任选的一种或更多种其他治疗剂。术语“可药用载体”意指适合施用于人或其他脊椎动物的一种或更多种相容性的固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质。术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分,活性成分与其组合以促进应用。药物组合物的组分还可与化合物混合,以及与彼此混合,以使得不存在会显著损害期望的药物效力的相互作用的方式。

[0338] 治疗剂(具体地包括但不限于化合物)可以作为颗粒提供。“颗粒”意指可全部或部分由所述化合物或如本文中所述的其他治疗剂组成的纳米粒或微粒(或在一些情况下更大的颗粒)。颗粒可在被包衣(包括但不限于肠溶包衣)包围的核芯中包含治疗剂。治疗剂也可分散在整个颗粒中。治疗剂也可被吸附到颗粒中。颗粒可具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放及其任意组合等。除了治疗剂之外,颗粒还可包含药学和医学领域中常规使用的那些材料中的任一种,包括但不限于可侵蚀的、不可侵蚀的、可生物降解的或非可生物降解的材料或其组合。颗粒可以是包含为溶液或半固体状态的化合物的微胶囊。颗粒实际上可以是任何形状。

[0339] 非可生物降解和可生物降解的聚合物材料二者均可用于制备用于递送治疗剂的颗粒。这样的聚合物可以是天然或合成聚合物。基于期望释放的时间段来选择聚合物。特别令人感兴趣的生物黏附聚合物包括在Sawhney et al., *Macromolecules* 26:581-587 (1993)中描述的可生物侵蚀的水凝胶,其教导特别地通过引用并入本文。这些包括聚透明质酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酞、聚丙烯酸、藻酸盐、壳聚糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)和聚(丙烯酸十八酯)。

[0340] 治疗剂可包含在控制释放系统中。术语“控制释放”意在指任何包含药物的制剂,其中药物从制剂中释放的方式和谱受到控制。这指的是立即释放制剂和非立即释放制剂,其中非立即释放制剂包括但不限于持续释放和延迟释放制剂。术语“持续释放”(也称为“延长释放”)以其常规意义使用,是指在延长的时间段内提供药物的逐渐释放并且可导致延长时间段内基本上恒定的药物血液水平的药物制剂。术语“延迟释放”以其常规意义使用,是指其中在制剂施用与药物从其中释放之间存在时间延迟的药物制剂。“延迟释放”可涉及或不涉及药物在延长时间段内的逐渐释放,并因此可以是或可以不是“持续释放”。

[0341] 长期持续释放植入物(implant)的使用可特别适合于治疗慢性病症。“长期”释放在此意指构建和布置植入物以递送治疗水平的活性成分持续至少7天,并且多至30至60天。长期持续释放植入物是本领域普通技术人员公知的并且包括一些上述释放系统。

[0342] 定义

[0343] 为了方便起见,在此收集了说明书、实施例和所附权利要求书中采用的一些术语。这些定义应根据本公开内容的其余部分来阅读并且如本领域技术人员所理解。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解相同含义。

[0344] 本文中使用的没有数量词修饰的名词是指一个/种或多于一个/种(即,至少一个/种)语法对象。举例来说,“元素”意指一个/种元素或多于一个/种元素。

[0345] 说明书和权利要求书中的短语“和/或”应理解为意指如此连接的要素中的“之一或两者”,即要素在一些情况下共同存在,而在另一些情况下分别存在。用“和/或”列举的多个要素应以相同方式理解,即如此连接的要素中的“一个或更多个”。除了由“和/或”子句具体地所指明的要素之外,其他要素可任选地存在,无论与具体地所指明的那些要素相关或不相关。因此,作为一个非限制性实例,当与开放式语言例如“包括”结合使用时,提及“A和/或B”可仅指A(任选地包括除B之外的要素);或仅指B(任选地包括除A之外的要素);或者指A和B二者(任选地包括其他要素);等。

[0346] 在说明书和权利要求书中,“或/或者”应理解为具有与如上所定义的“和/或”相同的含义。例如,当分离列表中的项目时,“或/或者”或者“和/或”应理解为包括,即包括多个要素或要素列表中的至少一个,但也包括其中的多于一个,并且任选地包括另外的未列举项目。仅明确指出相反的术语,例如“仅之一”或“恰好之一”,或者当在权利要求书中使用时“由……组成”,将指的是包括多个要素或要素列表中的恰好一个要素。一般而言,当前面有排他性术语例如“任一”、“之一”、“仅之一”、或“恰好之一”时,术语“或/或者”应理解为表示排他性选择(即,“一个或另一个但不是两个”)。当在权利要求书中使用时,“基本上由……组成”将具有其在专利法领域中所使用的普通含义。

[0347] 在说明书和权利要求书中,短语“至少一个/种”在提及一个或更多个要素的列表时应理解为意指从要素列表中的任一个或更多个要素中选择的至少一个要素,但并不一定包括要素列表中具体列举的每个要素中的至少一个,也不排除要素列表中要素的任何组合。该定义还允许可任选地存在除在短语“至少一个”所提及的要素列表中具体指出的要素之外的要素,无论其与具体指出的那些要素相关或不相关。因此,作为一个非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等同地,“A或B中的至少一个”,或等同地,“A和/或B中的至少一个”)可指至少一个A,任选地包括多于一个A,但不存在B(并且任选地包括除B之外的要素);或指至少一个B,任选地包括多于一个B,但不存在A(并且任选地包括除A之外的要素);或指至少一个A,任选地包括多于一个A,以及至少一个B,任选地包括多于一个B(并且任选地包括其他要素);等等。

[0348] 还应理解,除非明确指出相反,否则在本文要求保护的包括多于一个步骤或动作的任何方法中,方法的步骤或动作的顺序不一定限于叙述该方法的步骤或动作的顺序。

[0349] 在权利要求书以及以上说明书中,所有过渡性短语例如“包含”、“包括”、“携有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“由……构成”等都应理解为开放式的,即,意指包括但不限于。

[0350] 术语“手性”是指在镜像配偶体(mirror image partner)上具有非重叠性特性的分子,而术语“非手性”是指在其镜像配偶体上是可重叠的分子。“*”表示某些手性中心。

[0351] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。

[0352] “非对映体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、谱特性和反应性。非对映体的混合物可在高分辨率分析程序(例如,电泳和色谱)下分离。

[0353] “对映体”是指化合物的两种立体异构体,其彼此是非重叠的镜像。

[0354] 本文中使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及 Eliel,E.and Wilen,S.,Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。本发明的化合物可包含不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。其旨在,本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映体、对映体和阻转异构体、以及其混合物(例如外消旋混合物)形成本发明的一部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即其具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L、或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的迹象,其中(-)或l意指化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们是彼此的镜像之外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也称为对映体,并且这样的异构体的混合物通常称为对映体混合物。对映体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可在化学反应或过程中没有立体选择性或立体定向性的情况下出现。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映体种类的等摩尔混合物,其没有光学活性。

[0355] 组合物中包含的多种化合物可以作为特定的几何或立体异构形式存在。本公开内容考虑了所有这样的化合物,包括顺式和反式异构体、R-和S-对映体、非对映体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物和其其他混合物,一样落在本公开内容的范围之内。另外的不对称碳原子可存在于取代基例如烷基中。所有这样的异构体,以及其混合物,都旨在包括在本公开内容中。

[0356] 例如,如果期望化合物的特定对映体,则其可通过不对称合成或通过手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映体混合物,并且进行助剂基团裂解以提供纯的期望对映体。或者,在分子包含碱性官能团例如氨基,或者酸性官能团例如羧基的情况下,用合适的光学活性酸或碱形成非对映体盐,随后通过本领域中公知的分级结晶或色谱手段来分解由此形成的非对映体,并随后回收纯的对映体。

[0357] 本文中描述的结构还意在包括仅在存在一个或更多个同位素富集原子的情况下不同的化合物。例如,通过用氘或氚替代氢,或用¹³C-或¹⁴C-富集碳替代碳产生的化合物在本公开内容的范围内。

[0358] 短语“可药用赋形剂”或“可药用载体”意指可药用的材料、组合物或载剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料,其涉及将主题化学物质从身体的一个器官或部位携带或运输至身体的另一器官或部位。每种载体在与制剂的其他成分相容、对患者无害、以及基本上无热原性的意义上必须是“可用的”。可用作可药用载体的材料的一些实例包括:(1)糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;(4)西黄蓍粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,例如花生油、棉籽油、红花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,例如丙二醇;(11)多元醇类,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原水;(17)等张盐水;(18)林格液;(19)乙醇;(20)磷酸缓冲溶液;以及(21)药物制剂中采用的其他无毒相容性物质。药物

组合物是无热原的,即当施用于患者时不会诱导显著的温度升高。

[0359] 术语“可药用盐”是指化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使经纯化的化合物以其游离碱形式与合适的有机或无机酸单独反应,并分离由此形成的盐来制备。一些代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。(参见,例如,Berge et al.(1977)“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.66:1-19。)

[0360] 在另一些情况下,可用于方法中的化合物可包含一个或更多个酸性官能团,并因此可与可药用碱形成可药用盐。在这些情况下,术语“可药用盐”是指化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使经纯化的化合物以其游离酸形式与合适的碱(例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)、与氨或者与可药用有机伯胺、仲胺或叔胺单独反应来制备。一些代表性的碱或碱土盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的一些代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等(参见,例如,Berge et al.,同上)。

[0361] 就治疗用途而言,化合物的“治疗有效量”(或“有效量”)是指制剂中该化合物的量,其当作为期望剂量方案的一部分施用(施用于哺乳动物,例如人)时,根据待治疗障碍或病症或者美容目的的临床可接受标准,减轻症状、改善病症或减慢疾病病症的发作,例如以适用于任何医学治疗的合理的收益/风险比。

[0362] 术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的并且包括向患者施用一种或更多种本公开内容的化合物。如果其在不期望的病症(例如宿主动物的疾病或其他不期望的状态)的临床表现之前施用,则治疗是预防性的(即,其保护宿主免于发生不期望的病症),而如果其在不期望的病症表现之后施用,则治疗是治疗性的(即,其旨在减少、减轻或稳定现有的不期望的病症或其副作用)。

[0363] 术语“患者”或“对象”是指患有疾病、障碍或病症的哺乳动物。患者或对象可以是灵长类、犬类、猫科动物或马科动物。患者或对象可以是鸟类。鸟类可以是驯养的鸟(domesticated bird),例如鸡。鸟类可以是禽类(fowl)。患者或对象可以是人。

[0364] 脂族链包含以下所定义的烷基、烯基和炔基类别。直的脂族链仅限于非支化的碳链部分。术语“脂族基团”是指直链、支链或环状脂族烃基,并且包括饱和与不饱和的脂族基团,例如烷基、烯基或炔基。

[0365] “烷基”是指完全饱和的环状或无环、支化或非支化的碳链部分,其具有指定的碳原子数目,或者如果未进行指定则具有至多30个碳原子。例如,1至8个碳原子的烷基是指部分例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基,以及作为这些部分的位置异构体的部分。10至30个碳原子的烷基包括癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十一烷基、二十二烷基、二十三烷基和二十四烷基。直链或支链烷基在其主链中可具有30个或更少的碳原子(例如,针对直链的 C_1-C_{30} ,针对支链的 C_3-C_{30}),或者20个或更少。烷基可以是经取代的或未经取代的。

[0366] 术语“亚烷基”是指具有指定的碳数目,例如2至12个碳原子的烷基,其在其最长碳

链上包含与化合物其余部分连接的两个点。亚烷基的一些非限制性实例包括亚甲基- $(\text{CH}_2)-$ 、亚乙基- $(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 、正亚丙基- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 、异亚丙基- $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 等。亚烷基可以是环状或无环、支化或非支化的碳链部分,并且可任选地被一个或更多个取代基取代。

[0367] “环烷基”意指各自具有3至12个碳原子的单环或双环或桥环或螺环或多环的饱和碳环。在多个方面中,环烷基在其环结构中具有3至10个碳原子,或在环结构中具有3至6个碳。环烷基可以是经取代的或未经取代的。

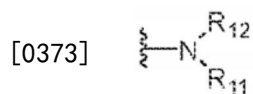
[0368] 除非另外指定碳的数目,否则“低级烷基”意指如上所定义但在其主链结构中具有1至10个碳或1至6个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。同样,“低级烯基”和“低级炔基”具有类似的链长。本文中指定为烷基的取代基可以是低级烷基。

[0369] “烯基”是指任何环状或无环、支化或非支化的不饱和碳链部分,其具有指定的碳原子数目,或者如果未指定对碳原子数目的限制则至多26个碳原子;并且在该部分中具有一个或更多个双键。6至26个碳原子的烯基例示为己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基(dodeny1)、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基、十六碳烯基、十七碳烯基、十八碳烯基、十九碳烯基、二十碳烯基、二十一碳烯基、二十二碳烯基、二十三碳烯基和二十四碳烯基,以其多种异构形式,其中不饱和键可位于该部分中的任何位置并且可具有关于双键的(Z)或(E)构型。

[0370] “炔基”是指在烯基范围但在该部分中具有一个或更多个三键的烃基部分。

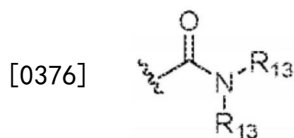
[0371] 术语“烷基硫基”是指如上定义的烷基,其具有与其连接的硫部分。“烷基硫基”部分可由 $-(\text{S})-$ 烷基、 $-(\text{S})-$ 烯基、 $-(\text{S})-$ 炔基和 $-(\text{S})-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^1$ 中的一种表示,其中下文限定了 m 和 R^1 。一些代表性的烷基硫基包括甲基硫基、乙基硫基等。术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxy)”是指如下定义的烷基,其具有与其连接的氧部分。一些代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此,使烷基成为醚的烷基取代基是烷氧基或类似于烷氧基,例如可由 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-O-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{10}$ 中的一种表示,其中下文描述了 m 和 R_{10} 。

[0372] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的并且指未经取代的胺和经取代的胺二者,例如可由下式表示的部分:




[0374] 其中, R_{11} 和 R_{12} 各自独立地表示氢、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{10}$,或者 R_{11} 和 R_{12} 与其所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环; R_{10} 表示烯基、芳基、环烷基、环烯基、杂环基或多环基(polycycly1);并且 m 是零或者1至8的整数。在一些情况下, R_{11} 或 R_{12} 中仅一者可以是羰基,例如 R_{11} 、 R_{12} ,并且与氮一起不形成酰亚胺。 R_{11} 和 R_{12} 可各自独立地表示氢、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{10}$ 。因此,术语“烷基胺基”意指如上定义的胺基,其具有与其连接的经取代或未经取代的烷基,即, R_{11} 和 R_{12} 中至少一者是烷基。氨基或烷基胺基是碱性的,意味着其具有 $\text{pK}_a > 7.00$ 的共轭酸,即这些官能团的质子化形式的 pK_a 相对于水高于约7.00。





[0375] 术语“酰胺”是指以下基团:



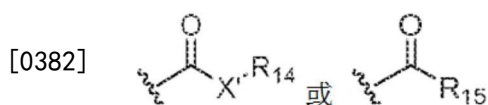
[0377] 其中各 R_{13} 独立地表示氢或烃基,或者两个 R_{13} 与其所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0378] 术语“芳基”包括3至12元经取代或未经取代的单环芳族基团,其中环的每个原子是碳(即,碳环芳基)或其中一个或更多个原子是杂原子(即,杂芳基)。在多个方面中,芳基包括5至12元环或6至10元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环环系统,其中两个或更多个碳对于两个相邻的环是共用的,其中至少一个环是芳族的,例如另一些环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。碳环芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。杂芳基包括经取代或未经取代的芳族3至12元环结构、5至12元环或5至10元环,其环结构包含1至4个杂原子。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、唑、噁唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。芳基和杂芳基可以是单环、双环或多环的。芳基的每个实例可以是独立地任选经取代的,即未经取代的(“未经取代的芳基”)或者用一个或更多个取代基例如1至5个取代基、1至4个取代基、1至3个取代基、1至2个取代基或仅1个取代基取代的(“经取代的芳基”)。芳族环可在一个或更多个环位置被一个或更多个取代基取代,所述取代基例如卤素、叠氮化物、烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷基硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(例如三氟甲基)、氰基等。例如,芳基可以是未经取代的 C_5 - C_{12} 芳基或经取代的 C_5 - C_{10} 芳基。

[0379] 术语“卤代”、“卤化物”或“卤素”意指卤素并且包括例如以下但不限于此:放射性和非放射性两种形式的氟、氯、溴、碘等。卤代可选自氟、氯和溴。

[0380] 术语“杂环基”或“杂环基团”是指3至12元环结构、5至12元环或5至10元环,其环结构包含1至4个杂原子。杂环可以是单环、双环、螺环或多环。杂环可以是饱和的或不饱和的。杂环基包括,例如,噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、咕吨、吩噻、吡咯、咪唑、吡唑、异噁唑、异唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶啉、喹啉、喹啉、噌啉、蝶啶、咪唑、咪啉、菲啉、吡啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋喃、吩噻、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺例如氮杂环丁酮和吡咯烷酮、磺内酰胺、磺内酯等。杂环可以在一个或更多个位置被如上所述的这样的取代基取代,所述取代基如例如卤素、烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、氨基磺酰基、亚磺酰基、醚、烷基硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等。

[0381] 术语“羰基”是本领域公认的并且包括如可由下式表示的这样的部分:



[0383] 其中 X' 是键或表示氧、氮或硫,并且 R_{14} 表示氢、烷基、烯基、 $-(CH_2)_m-R_{10}$ 或可药用

盐, R_{15} 表示氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_{10}$, 其中 m 和 R_{10} 如上所限定。在 X' 是氧并且 R_{14} 或 R_{15} 不是氢的情况下, 该式表示“酯”。在 X' 是氧并且 R_{14} 如上所限定的情况下, 该部分在本文中被称为羧基, 并且特别地, 当 R_{14} 是氢时, 该式表示“羧酸”。在 X' 是氧, 并且 R_{15} 是氢的情况下, 该式表示“甲酸(formate)”。通常, 在上式的氧原子被硫取代的情况下, 该式表示“硫代羰基”基团。在 X' 是硫并且 R_{14} 或 R_{15} 不是氢的情况下, 该式表示“硫酯”基团。在 X' 是硫并且 R_{14} 是氢的情况下, 该式表示“硫代羧酸”基团。在 X' 是硫并且 R_{15} 是氢的情况下, 该式表示“硫代甲酸(thioformate)”基团。另一方面, 在 X' 是键并且 R_{14} 不是氢的情况下, 上式表示“酮”基团。在 X' 是键并且 R_{14} 是氢的情况下, 上式表示“醛”基团。

[0384] 术语“硝基”意指 $-NO_2$; 术语“巯基”意指 $-SH$; 术语“羟基”意指 $-OH$; 术语“磺酰基”意指 $-SO_2-$; 术语“叠氮基”意指 $-N_3$; 术语“氰基”意指 $-CN$; 术语“异氰酸基”意指 $-NCO$; 术语“硫氰基”意指 $-SCN$; 术语“异硫氰基”意指 $-NCS$; 并且术语“氰氧基”意指 $-OCN$ 。

[0385] 每个表达(例如烷基、 m 、 n 等)当其在任何结构中出现超过一次时, 其定义旨在独立于其在同一结构中其他地方的定义。

[0386] 术语“经取代”是指在主链的一个或更多个碳上具有取代氢的取代基的部分。应当理解, “取代”或“经取代”包括隐含的前提, 即这样的取代是根据经取代原子和取代基的允许化合价的, 并且取代产生稳定的化合物, 例如, 其不会自发地进行转化例如重排、环化、消除等。预期术语“经取代”包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面, 允许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支化和非支化的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。对于合适的有机化合物, 允许的取代基可以是一个或更多个并且可以相同或不同。杂原子例如氮可具有氢取代基和/或任何允许的本文中所述的满足杂原子化合价的有机化合物的取代基。取代基可包括本文中所述的任何取代基, 例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰胺基、脘、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳基、或者芳族或杂芳族部分。经取代烷基上的取代基可选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羰基、氰基或羟基。经取代烷基上的取代基可选自氟、羰基、氰基或羟基。本领域技术人员将理解, 如果合适, 取代基本身可被取代。除非特别说明为“未经取代的”, 否则本文中提及的化学部分被理解为包括经取代的变体。例如, 提及“芳基”基团或部分隐含地包括经取代的变体和未经取代的变体二者。

[0387] 化学元素根据以下确定: 元素周期表(Periodic Table of the Element), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第67版, 1986-87, 封内。

[0388] 说明书中提及的所有专利、专利申请公开、期刊文章、教科书和其他出版物均表示本公开内容所属领域的技术人员的技术水平。所有这样的出版物均通过引用并入本文, 其程度如同每个单独的出版物被具体地且单独地指示通过引用并入。

[0389] 本文中举例说明性地描述的本发明可在不存在本文中未具体公开的任何要素或限制的情况下适当地实践。因此, 例如, 本文中的每种情况中, 术语“包含/包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任一个可用其他两个术语中的任一个替换。同样地, 除非上下文另有明确规定, 否则未用数量词修饰的名词包括一个/种或更多个/种。因此, 例如, 提及“方法”包括一种或更多种方法和/或步骤类型, 其在本文中描述和/或其在本领域普通技术人员阅读本公开内容之后对他们将变得明显。

[0390] 已使用的术语和表达被用作描述性术语而不是限制性术语。在该方面,如果某些术语在“定义”下进行了限定,并且在“发明详述”中的其他地方另有限定、描述或讨论,则所有这样的限定、描述和讨论都旨在归属于这样的术语。使用这样的术语和表达也无意排除所示和描述的特征或其部分的任何等同物。此外,虽然在“发明详述”中使用了例如“定义”的子标题,但这样的使用仅为了便于参考,并非旨在将一节中所作的任何公开内容仅限于该节;相反,在一个子标题下所作的任何公开内容旨在构成各自和每个其他子标题下的公开内容。

[0391] 相关领域中的普通技术人员将理解,鉴于普通技术人员已知的信息,对本文中所述的组合物和方法的其他合适的修改和改编从本文中公开的公开内容的描述中容易地显现,并且可在不脱离本公开内容的范围的情况下做出。现在已经详细描述了本公开内容,通过参考以下实施例将更清楚地理解本公开内容,所述实施例仅出于举例说明的目的而包括在本文中,并不旨在限制本公开内容。

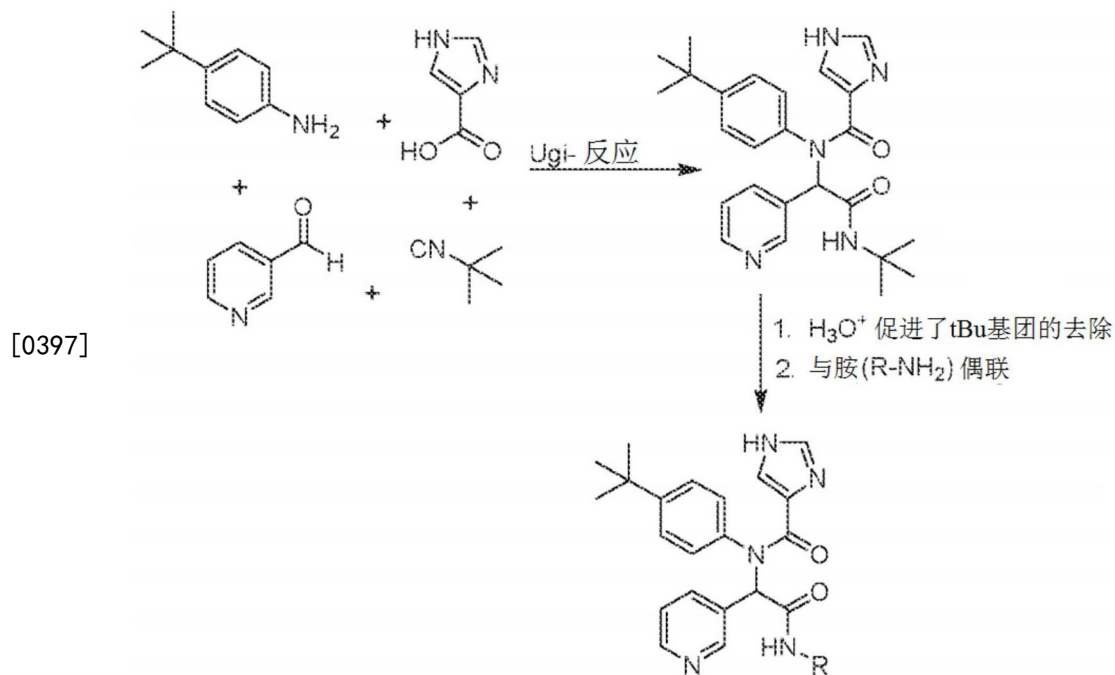
[0392] 实施例

[0393] 本发明可通过参考以下实施例来更好地理解,所述实施例以举例说明的方式提供。本发明不限于本文中给出的实施例。

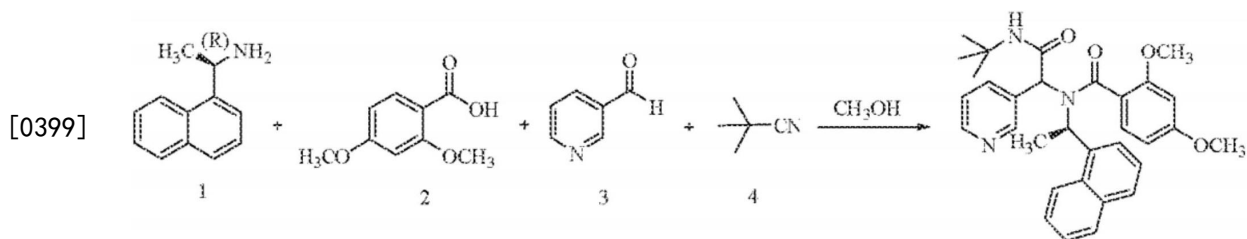
[0394] 合成程序

[0395] 本发明的化合物可如方案1中所述合成。

[0396] 方案1



[0398] 2,4-二甲氧基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基)乙基)-N-(R)-1-(萘-1-基)乙基)苯甲酰胺-乙烷:



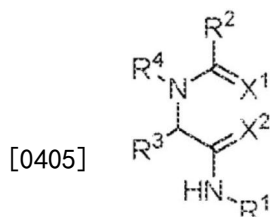
[0400] 向2,4-二甲氧基苯甲酸(1.0当量)在甲醇中的搅拌溶液中,添加(R)-1-(萘-1-基)乙-1-胺(1.0当量)和烟碱醛(1.0当量)和新戊腈(pivalonitrile)(1.0当量),并将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。在该时间之后,将混合物在减压下浓缩。将剩余物用NaHCO₃(5mL)稀释,将混合物用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并将其溶剂蒸发。将粗产物通过硅胶上柱色谱(EtOAc和己烷)进行纯化。这提供了两种非对映异构体。

[0401] 非对映体1:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.1(s,2H),7.8-7.3(m,9H),7.0(m,1H),6.6(m,3H),5.7(m,1H),5.3(brs,1H),4.5(brs,1H),4.0(brs,3H),3.85(s,3H),2.1(brs,3H),1.35(brs,9H);LRMS-ESI(m/z):526.2和[M+H]⁺。

[0402] 非对映体2:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.6(s,1H),8.5(brs,1H),7.8-7.3(m,10H),6.6(m,2H),6.45(m,1H),5.6(m,1H),5.0(m,1H),4.0(s,3H),3.9(s,3H),3.85,1.85(brs,3H),0.75(brs,9H);LRMS-ESI(m/z):526.2和[M+H]⁺。

[0403] 编号的实施方案

[0404] 实施方案1涉及式(I)化合物:



(I)

[0406] 或其可药用盐,

[0407] 其中:

[0408] R¹是烷基、环烷基、芳基、杂环基、8至10元双环基、9至10元三环基、-C(H)R^{1a}R^{1b}、亚烷基-芳基或N(R^{1c})烷基;

[0409] R^{1a}是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂;

[0410] R^{1b}是烷基、亚烷基-OR^{1c}、-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂;

[0411] 各R^{1c}独立地是H或烷基,或者两个R^{1c}的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环;

[0412] R²是烯基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂环基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、杂环基、芳基、8至10元双环基或9至10元三环基;

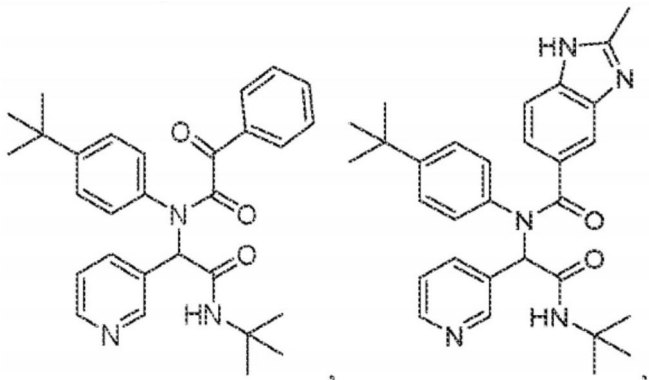
[0413] R³是烷基、亚烷基-杂环基、杂环基、芳基、环烷基或8至10元杂双环基;

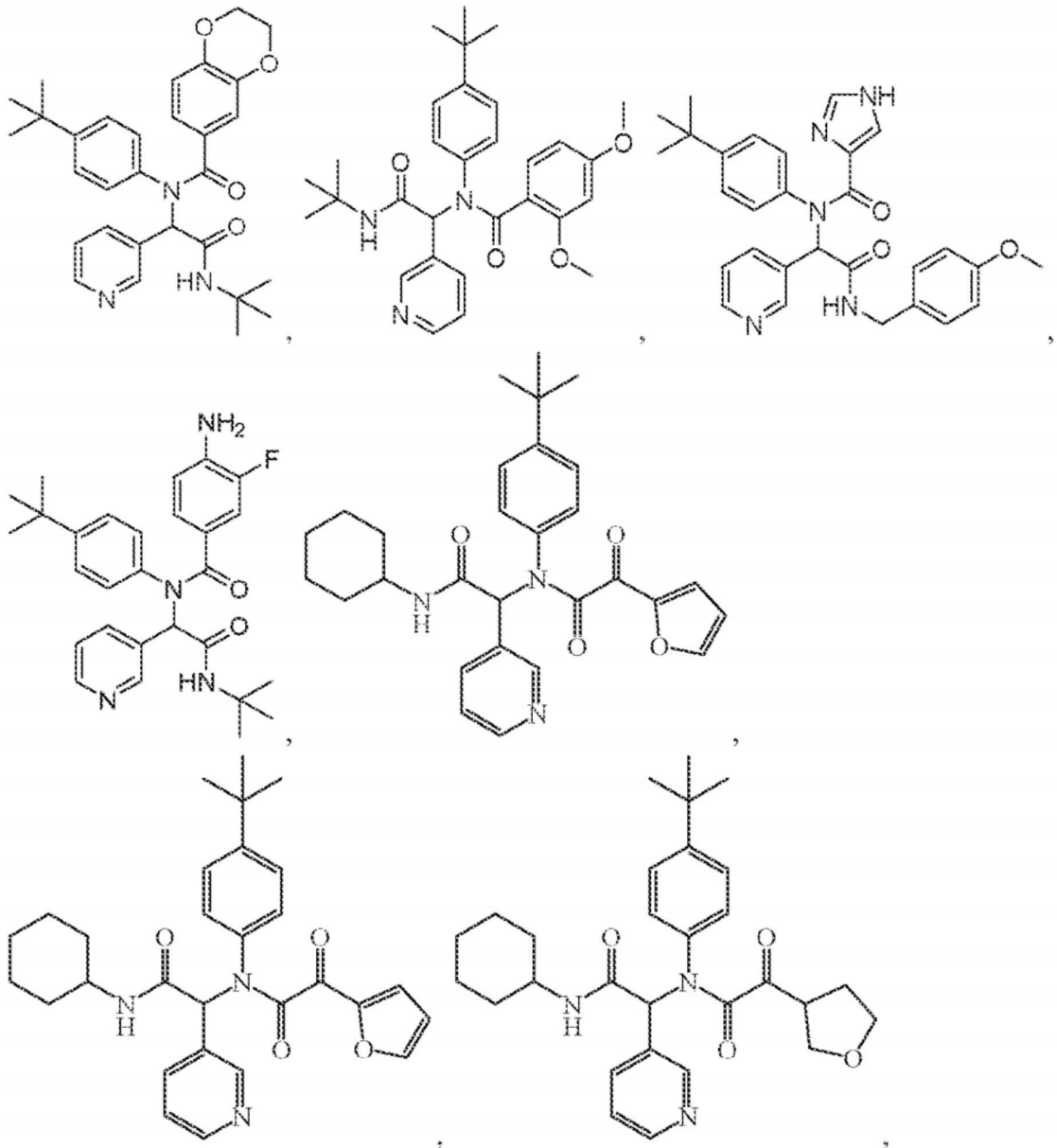
[0414] R⁴是芳基、亚烷基-芳基、杂环基、亚烷基-杂环基、8至10元双环基或9至10元三环基;

[0415] X¹和X²独立地是O或-CR⁵R⁶;并且

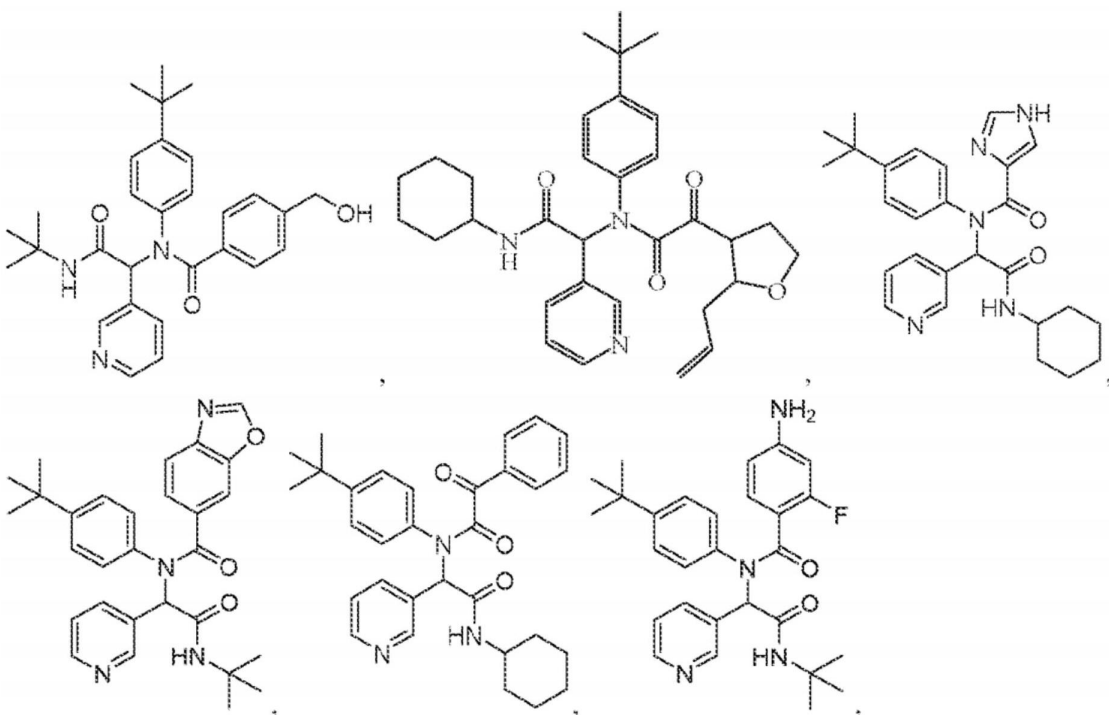
- [0416] R^5 和 R^6 独立地是H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基或亚烷基-杂环烷基。
- [0417] 实施方案2涉及实施方案1所述的化合物,其中 R^1 是-杂环基。
- [0418] 实施方案3涉及实施方案1所述的化合物,其中 R^1 是8至10元双环基。
- [0419] 实施方案4涉及实施方案1所述的化合物,其中 R^1 是9至10元三环基。
- [0420] 实施方案5涉及实施方案1所述的化合物,其中 R^1 是-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 。实施方案6涉及实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、亚烷基-芳基、亚烷基-杂芳基、亚烷基-环烷基、亚烷基-杂环烷基或亚烷基-N(R^{1c})₂。
- [0421] 实施方案7涉及实施方案1至6中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 是烷基、亚烷基-OR^{1c}或亚烷基-N(R^{1c})₂。
- [0422] 实施方案8涉及实施方案6或7中任一项所述的化合物,其中 R^{1c} 独立地是H或烷基。
- [0423] 实施方案9涉及实施方案6或7中任一项所述的化合物,其中所述两个 R^{1c} 的情况可与其所连接的N一起形成5至6元环。
- [0424] 实施方案10涉及实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中 R^2 是杂环基。
- [0425] 实施方案11涉及实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中 R^2 是芳基。
- [0426] 实施方案12涉及实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中 R^2 是8至10元双环基。
- [0427] 实施方案13涉及实施方案1至9中任一项所述的化合物,其中 R^2 是9至10元三环基。
- [0428] 实施方案14涉及实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中 R^3 是经取代的芳基。
- [0429] 实施方案15涉及实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中 R^3 是经取代的环烷基。
- [0430] 实施方案16涉及实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中 R^3 是8至10元杂双环基。
- [0431] 实施方案17涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

[0432]

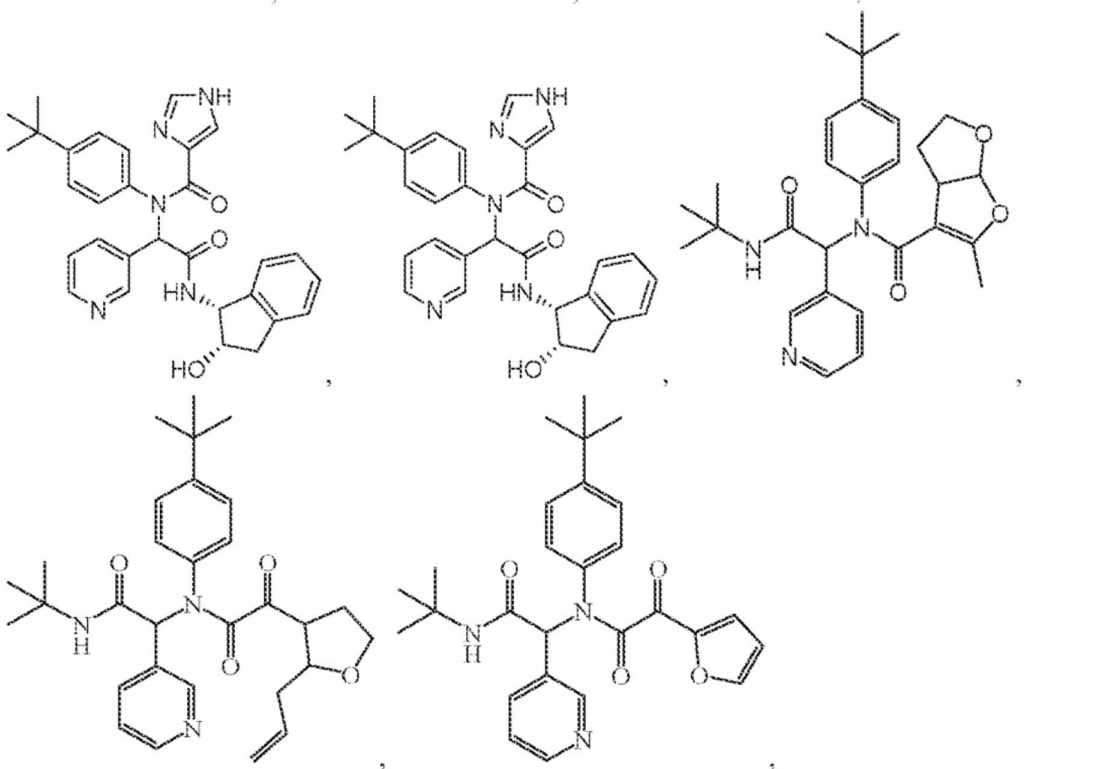




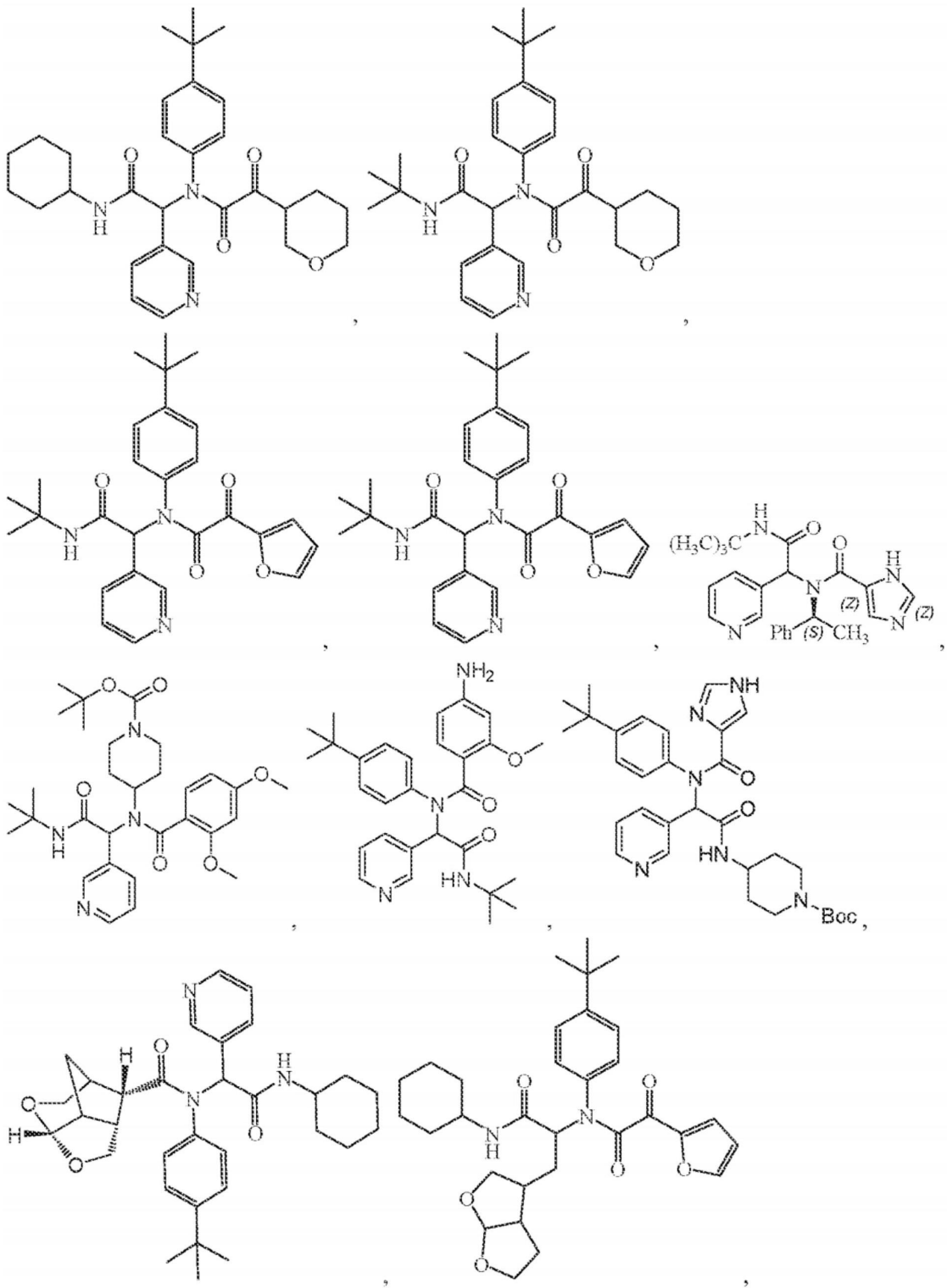
[0433]

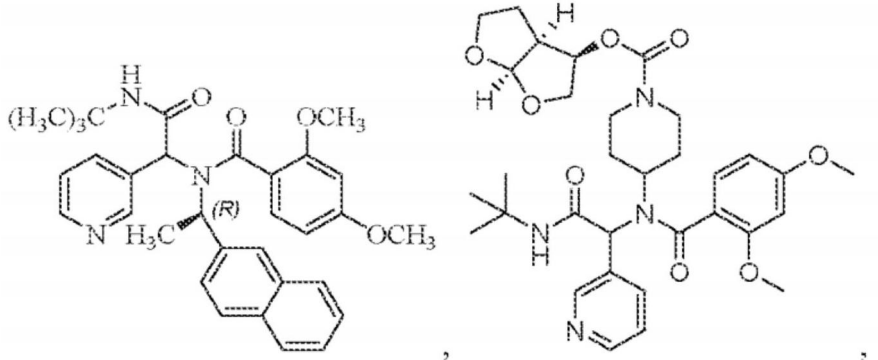
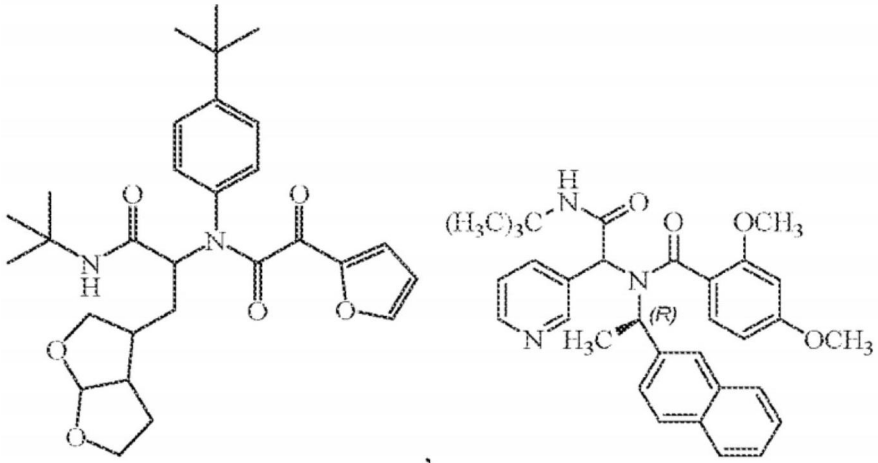


[0434]

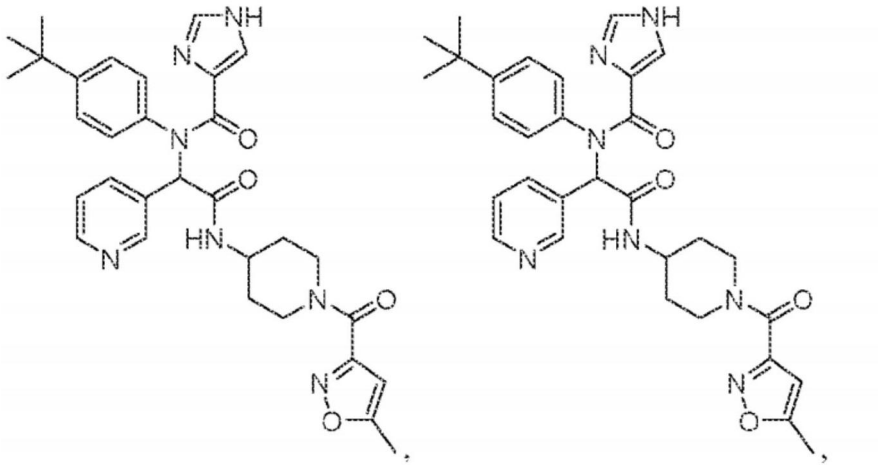
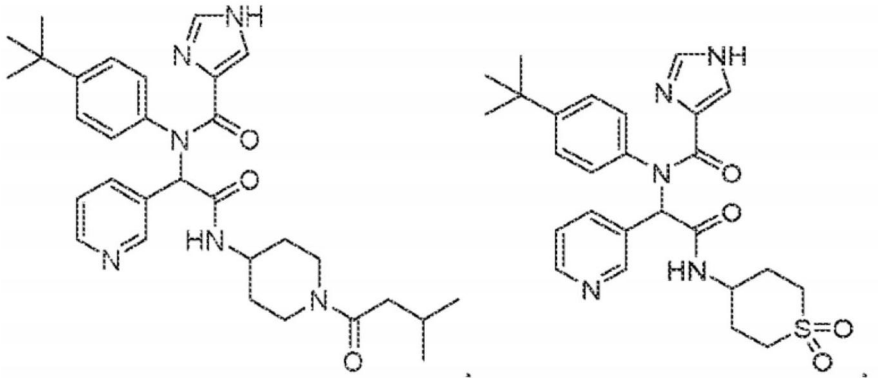


[0435]

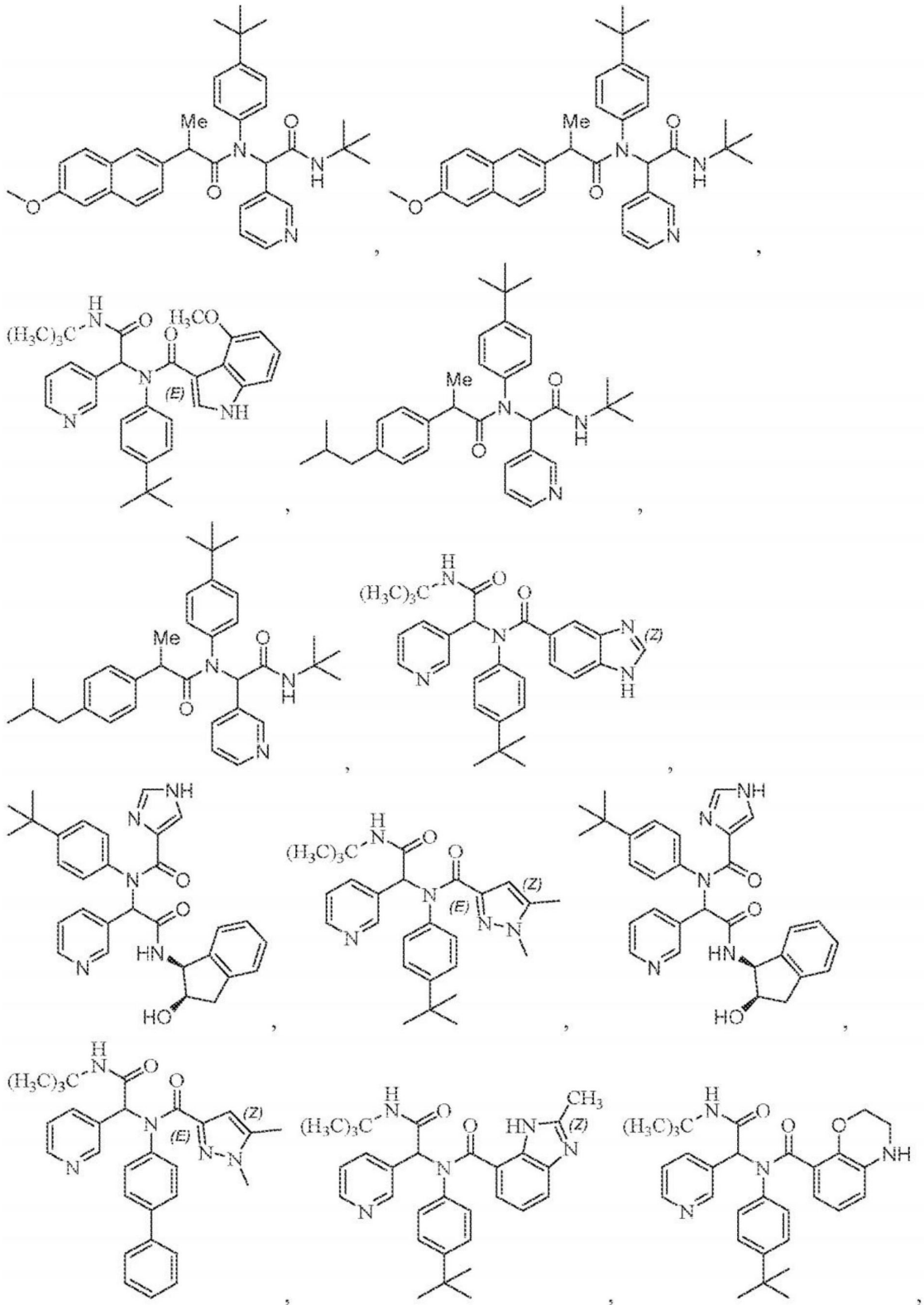




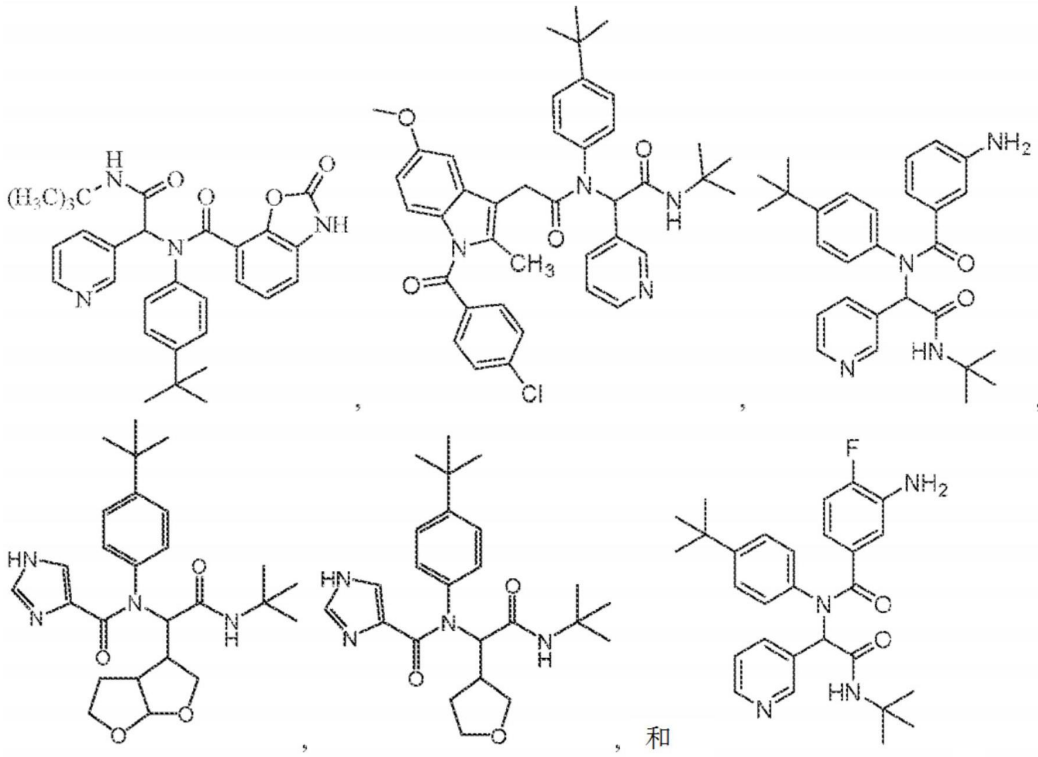
[0436]



[0437]

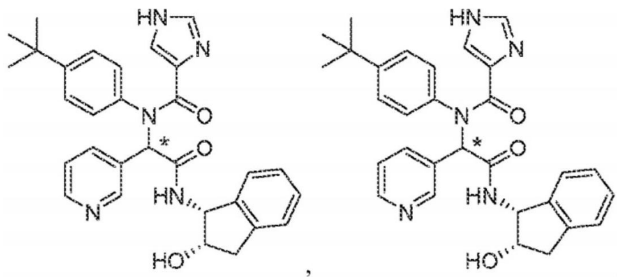


[0438]

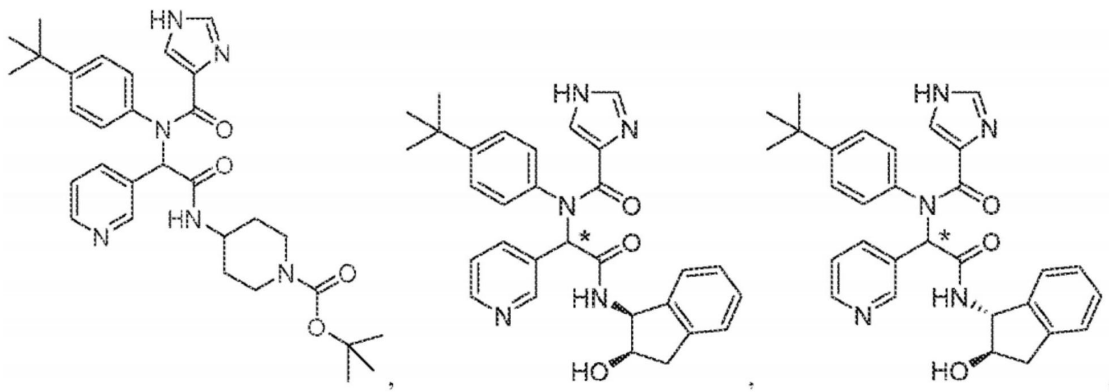


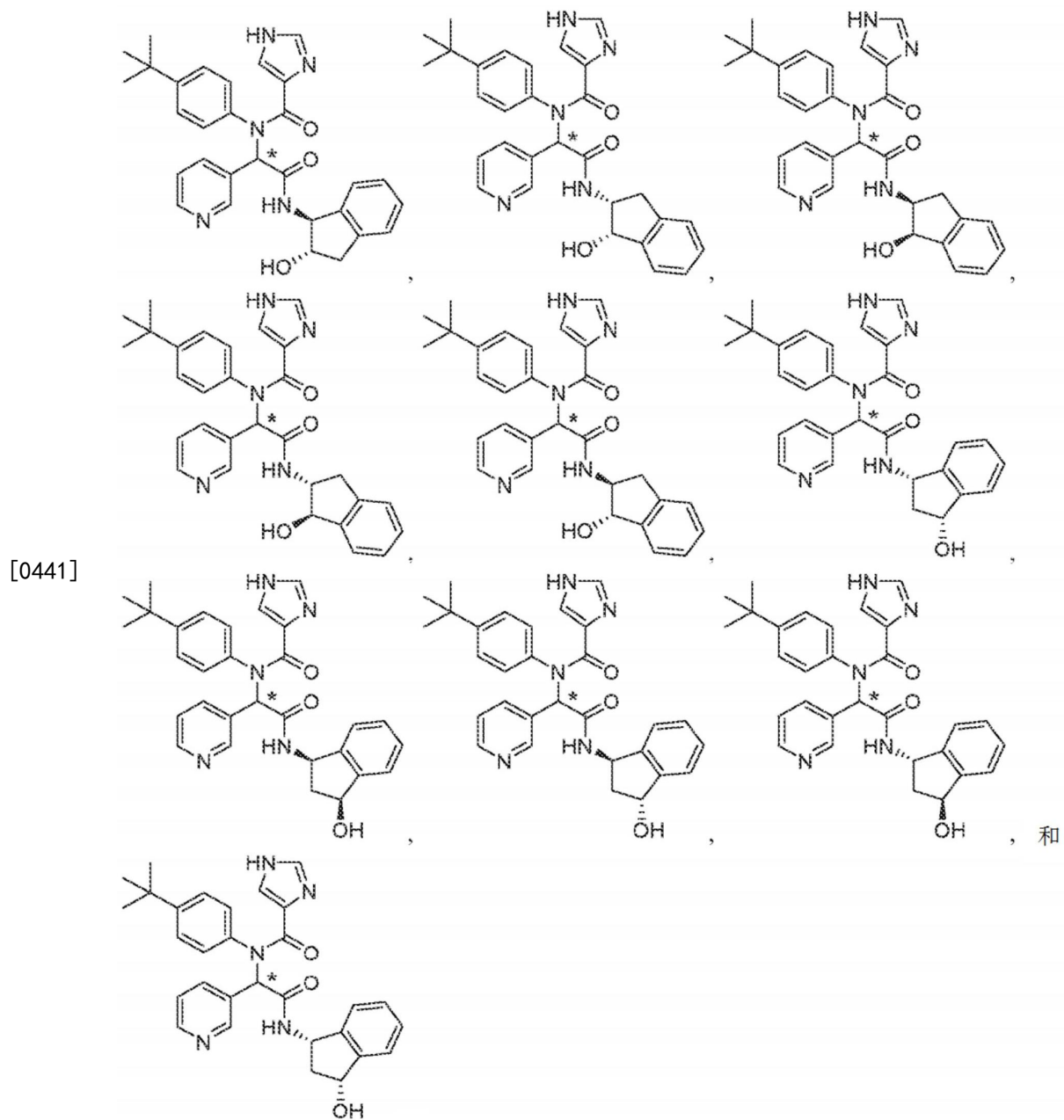
[0439]

实施方案18涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

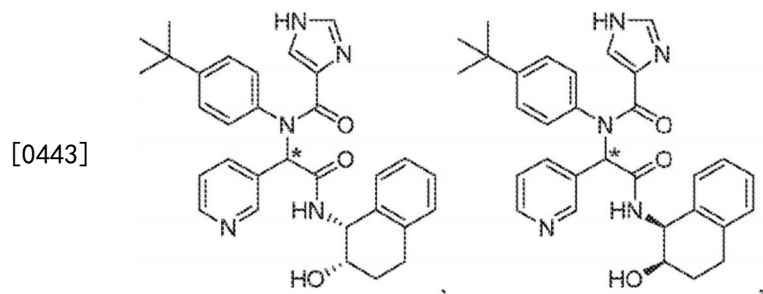


[0440]

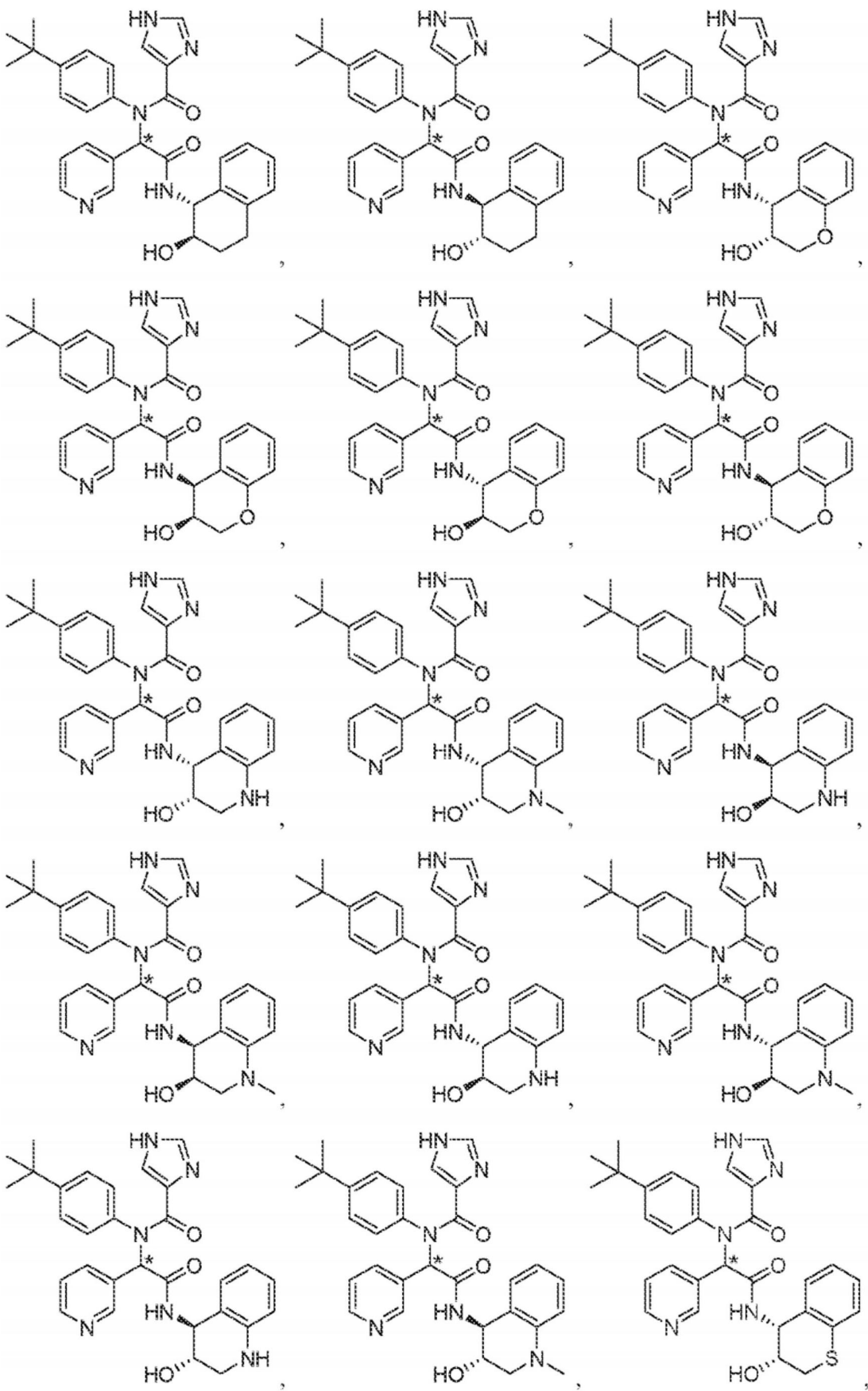


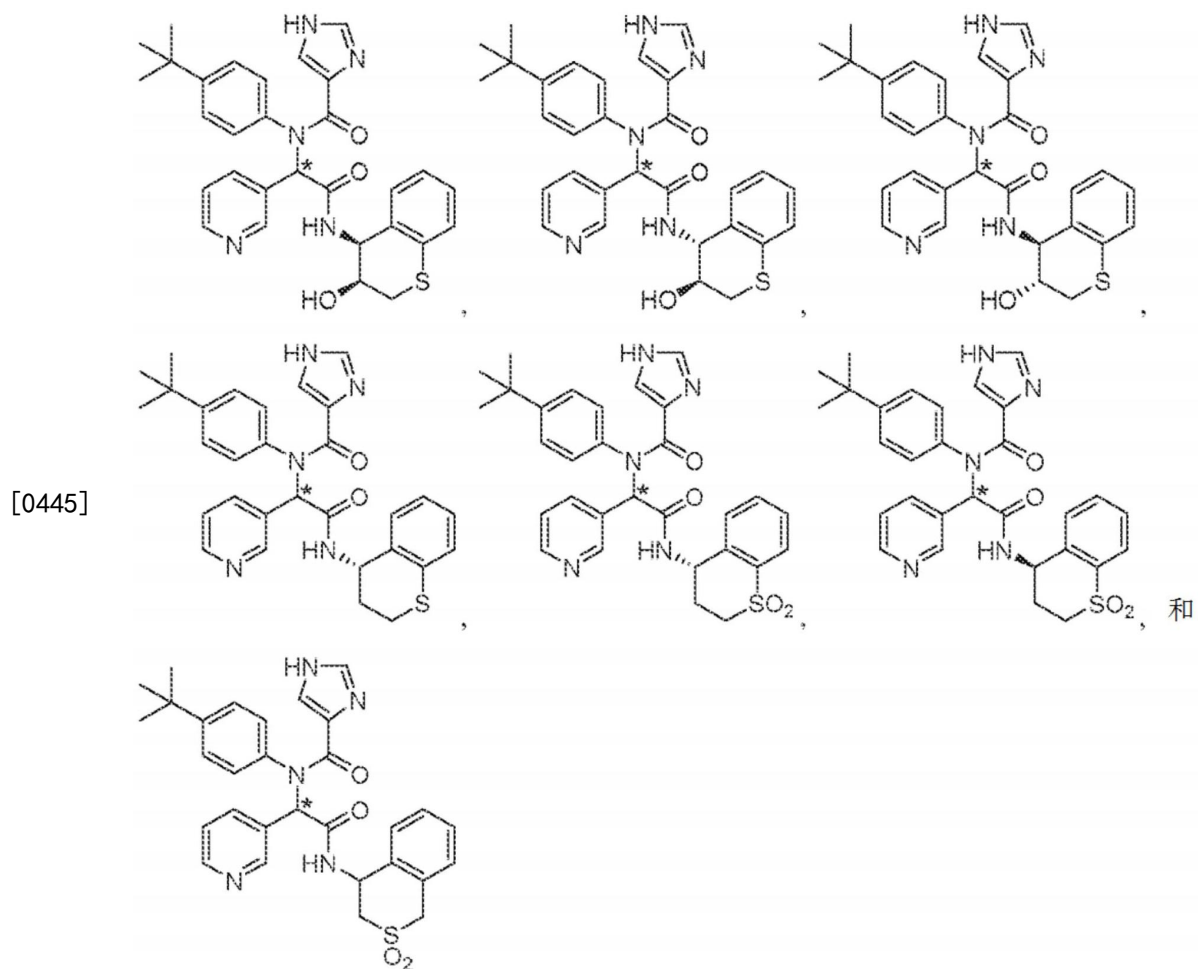


[0442] 实施方案19涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

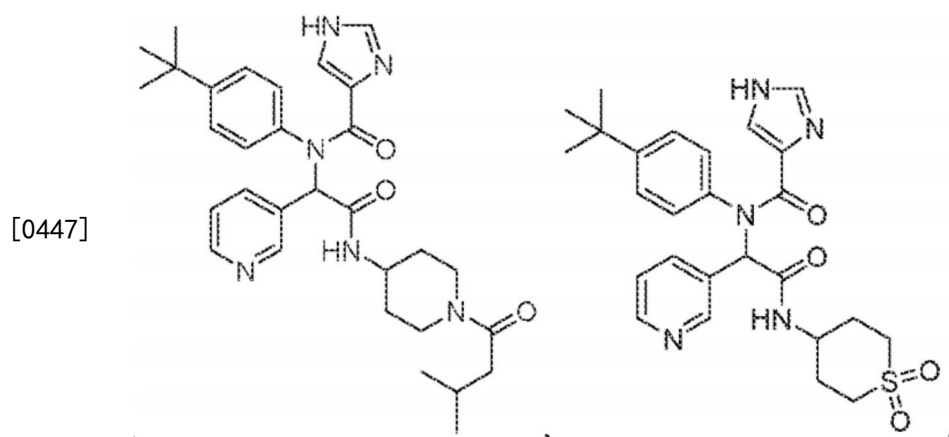


[0444]

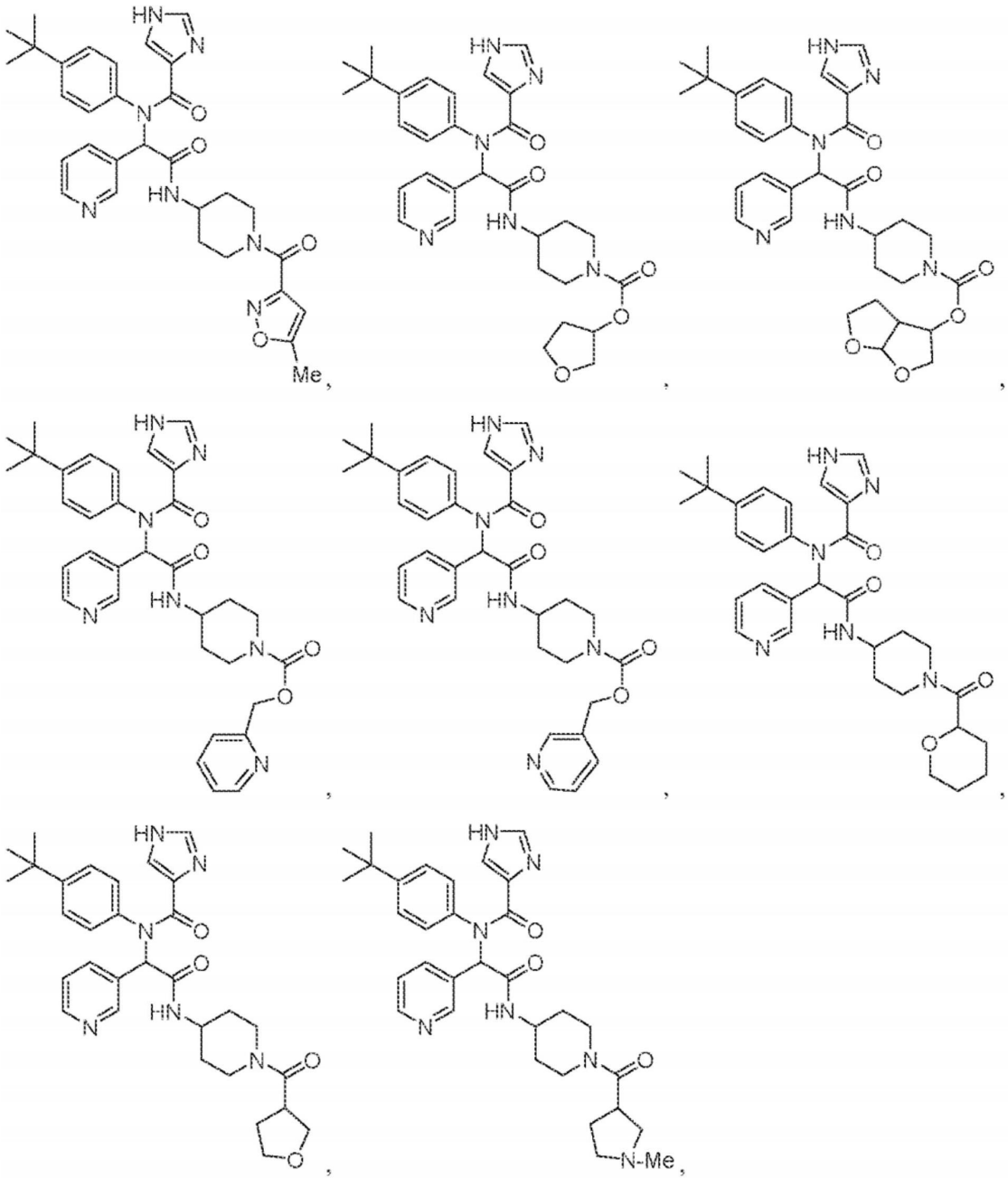


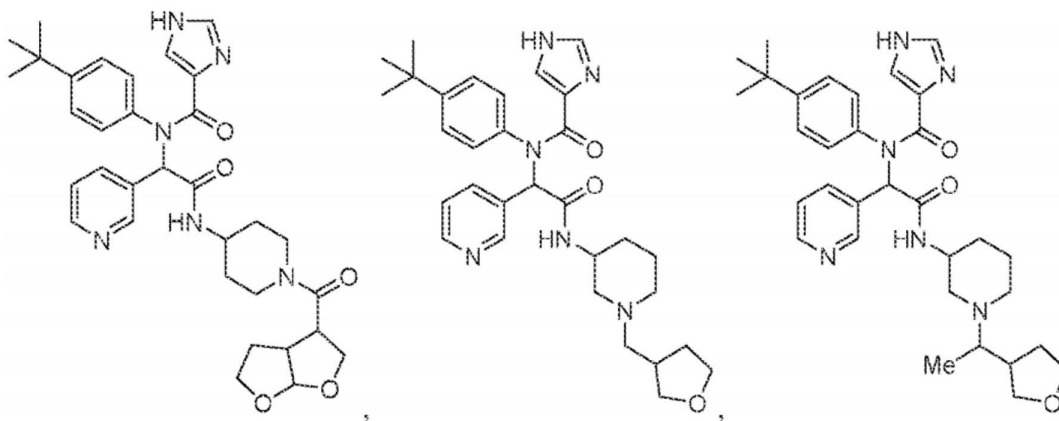


[0446] 实施方案20涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

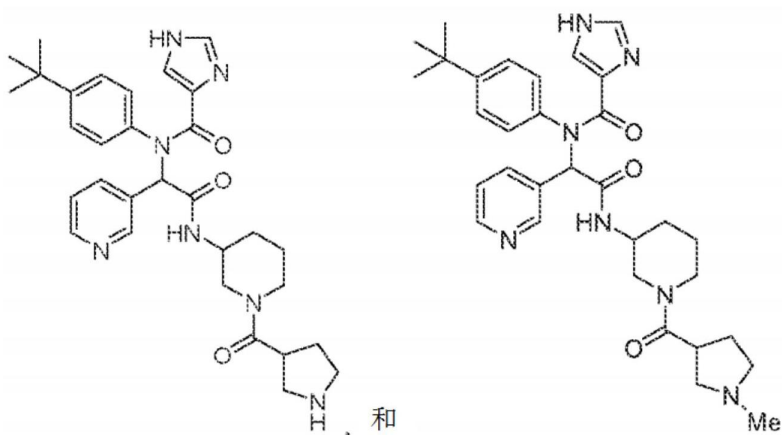
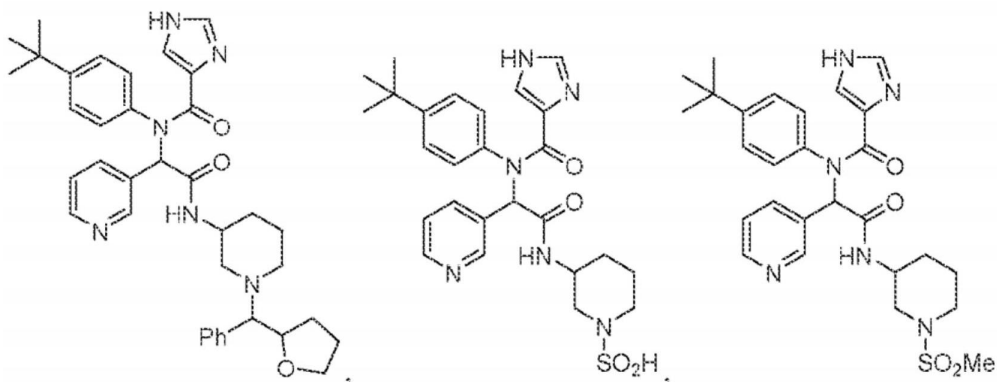


[0448]



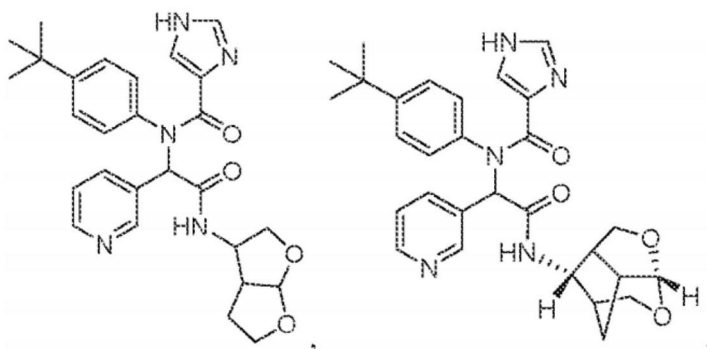


[0449]

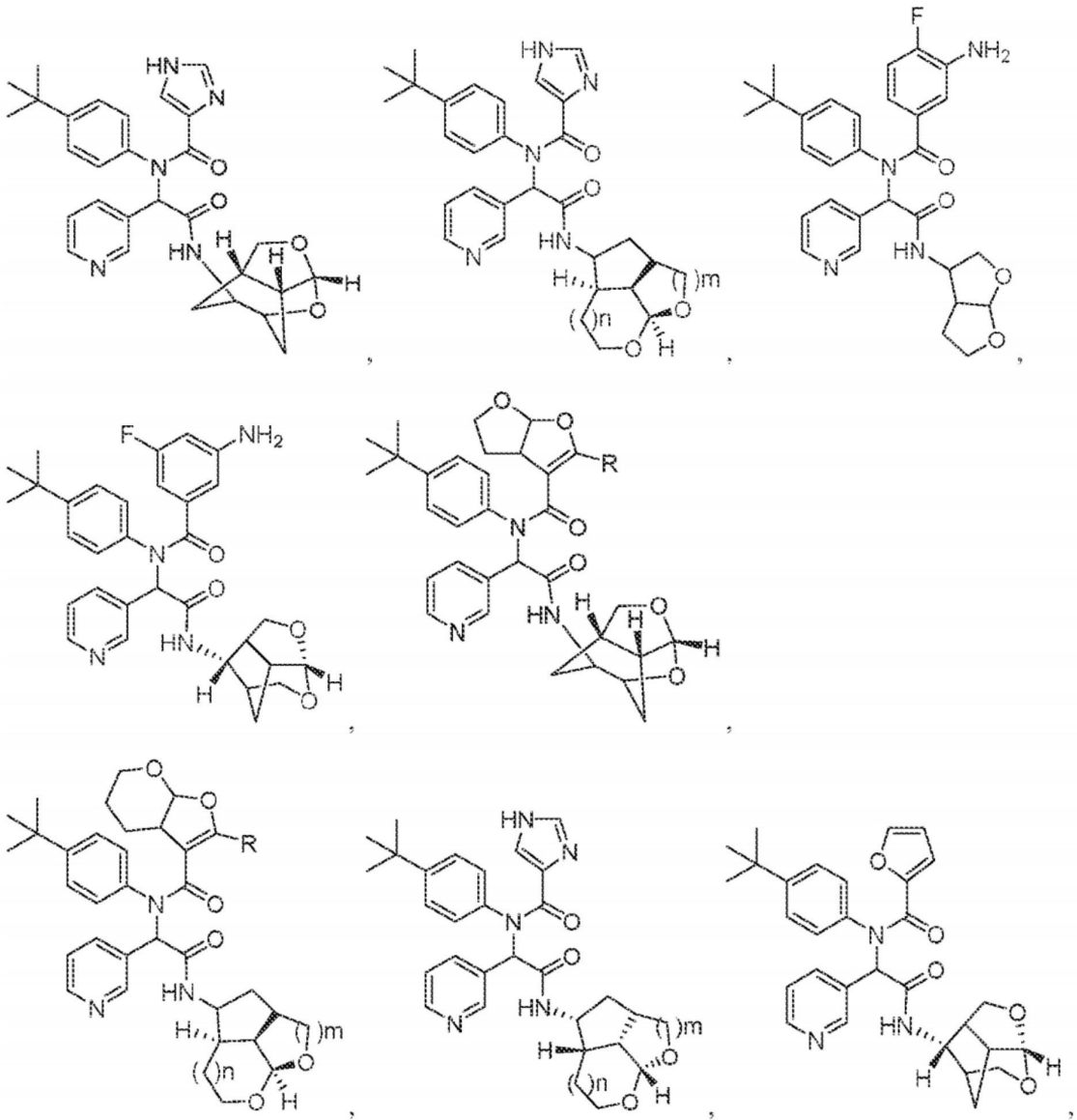


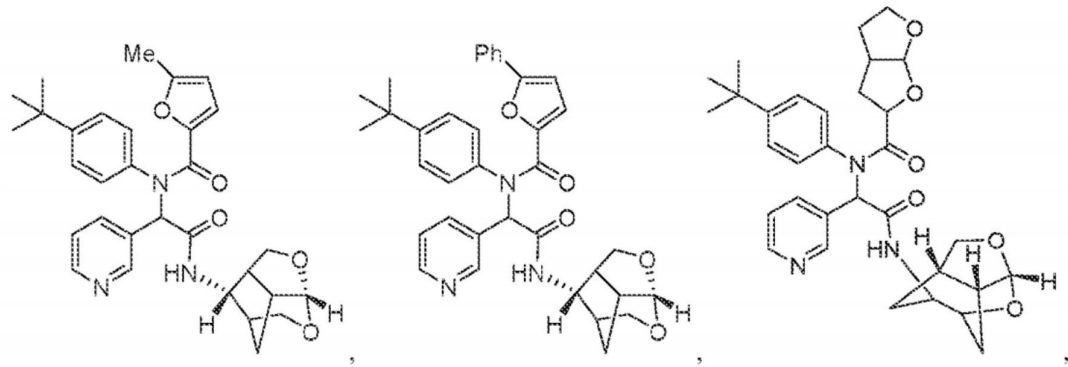
[0450] 实施方案21涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

[0451]

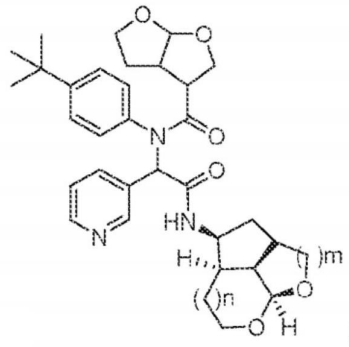


[0452]





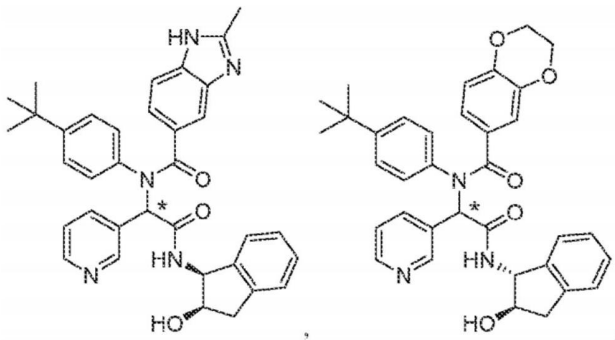
[0453]



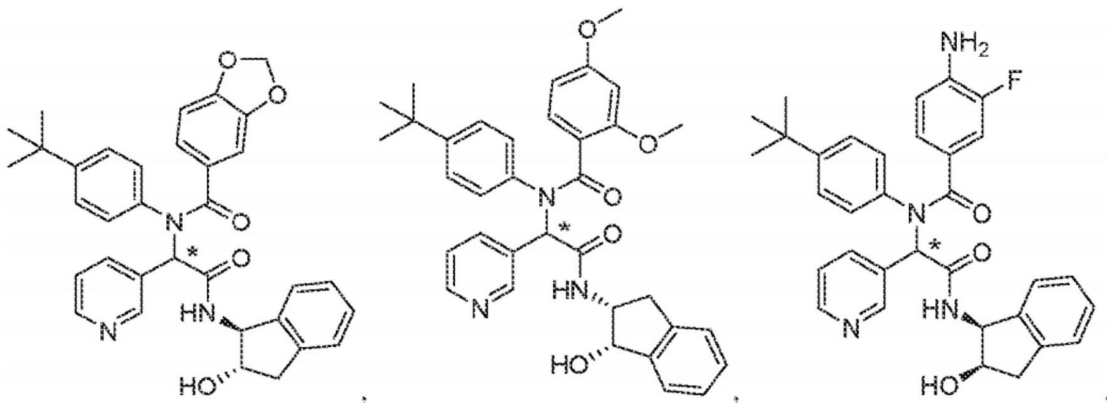
和

[0454] 其中m是0或1,并且n是0或1。

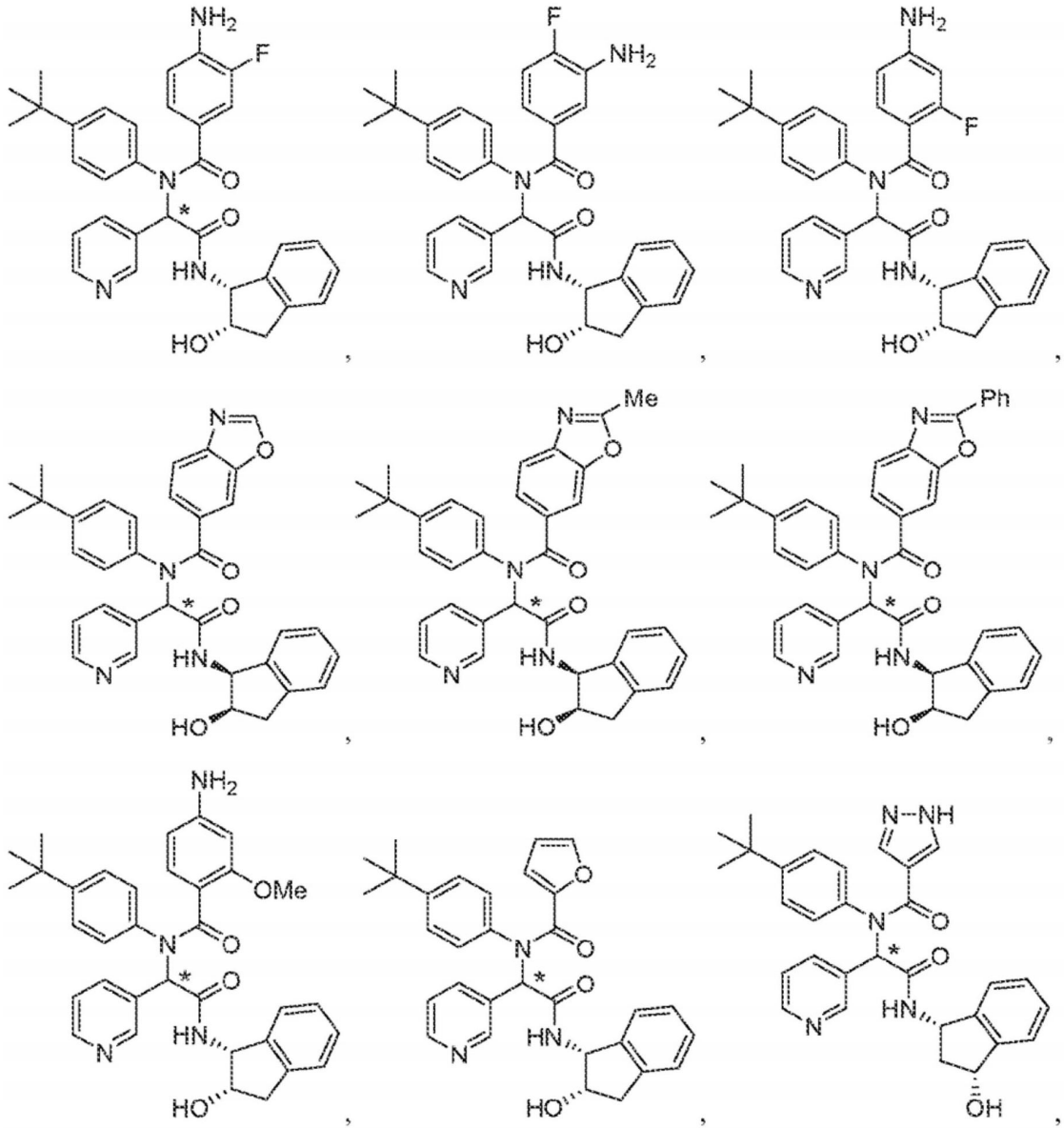
[0455] 实施方案22涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

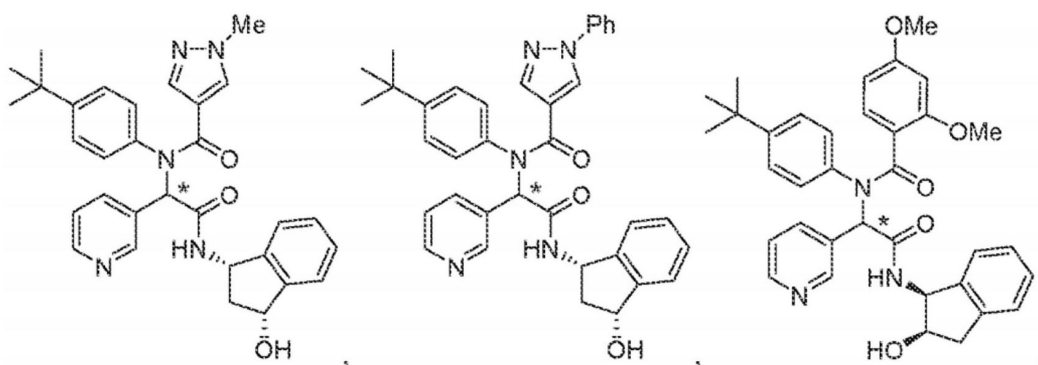


[0456]

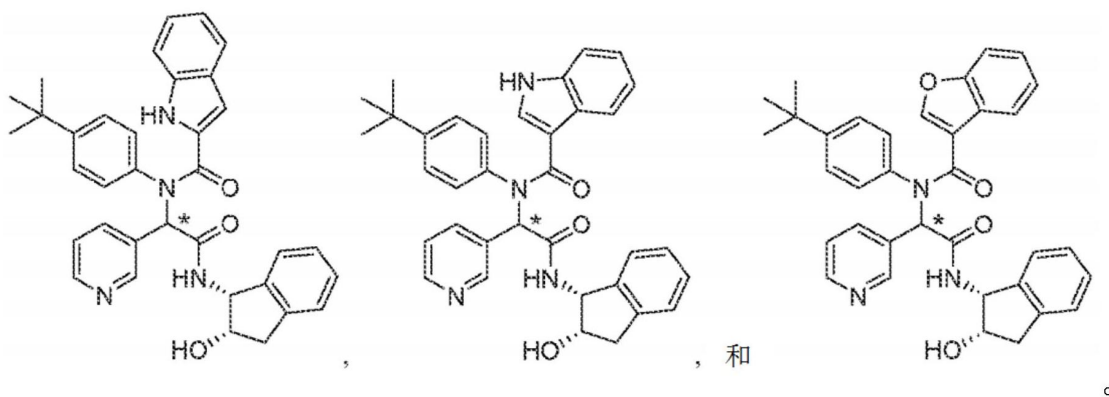


[0457]

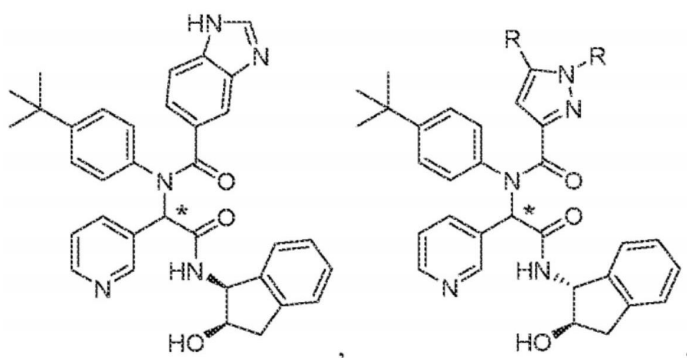




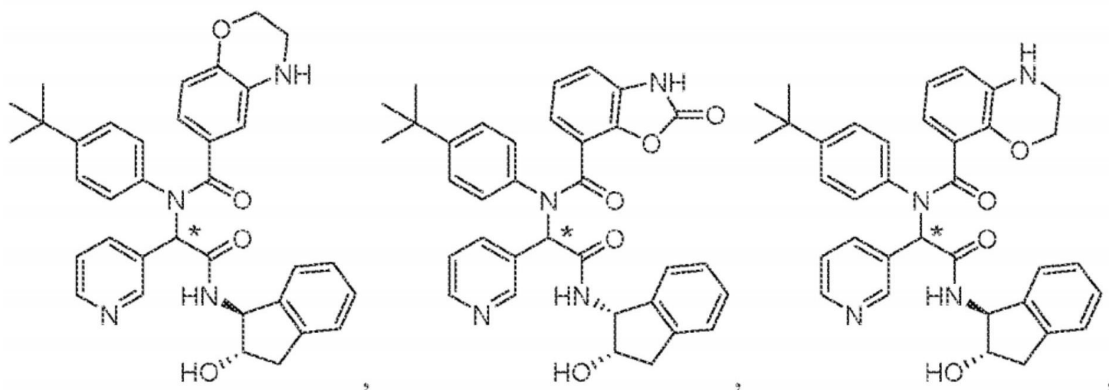
[0458]



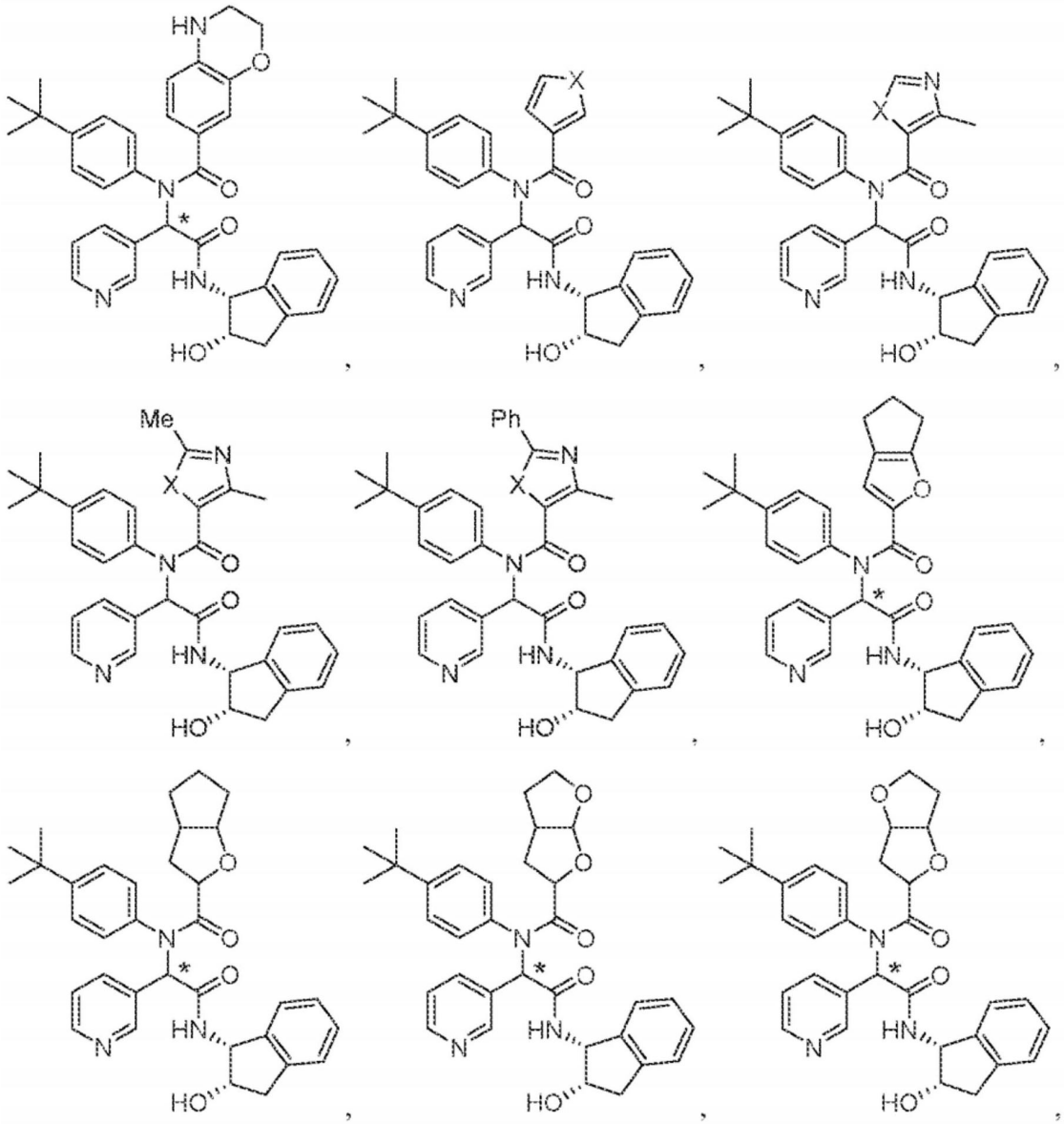
[0459] 实施方案23涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

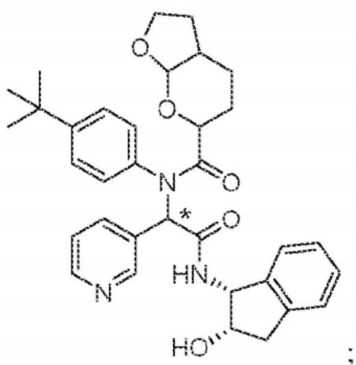
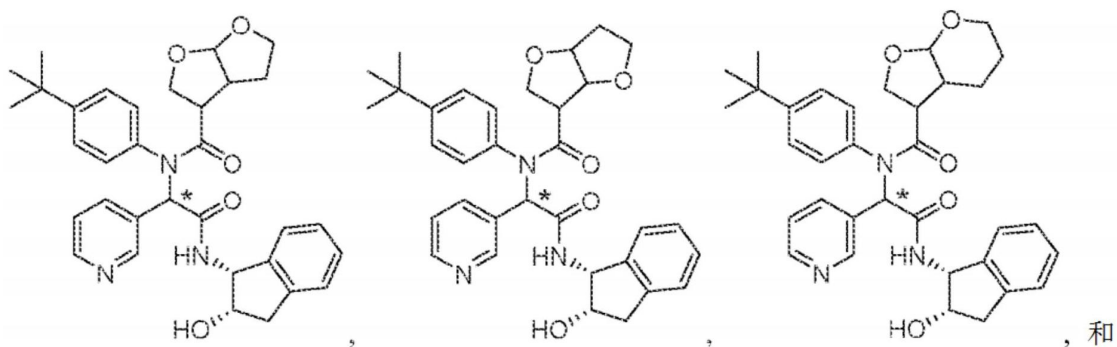


[0460]



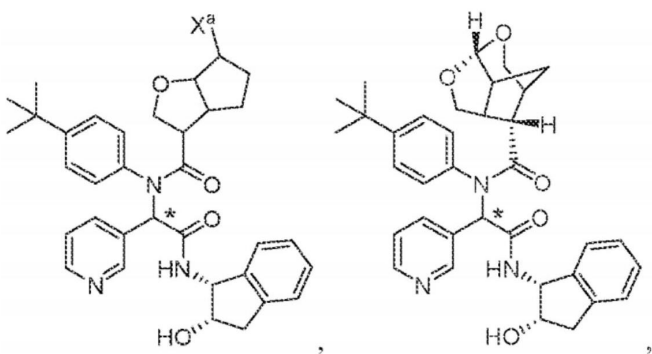
[0461]



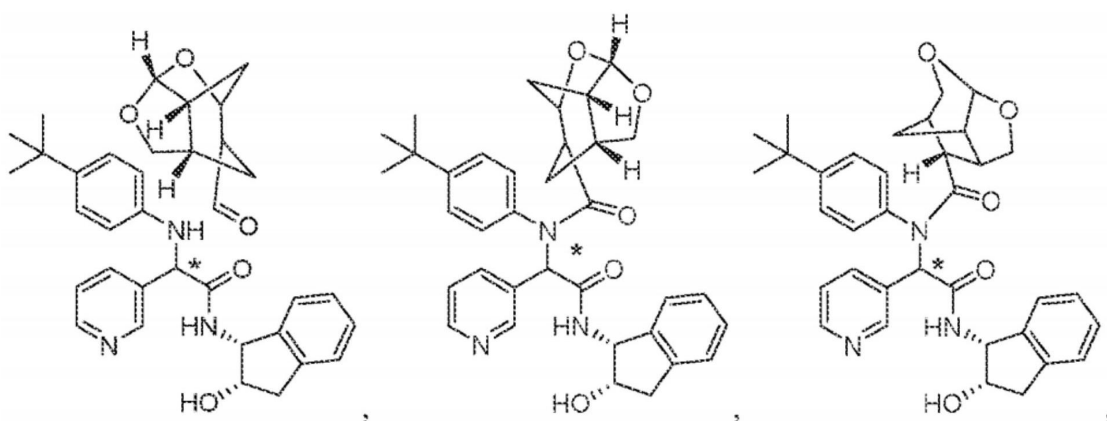


[0463] 其中X是O、S或-N(Me)。

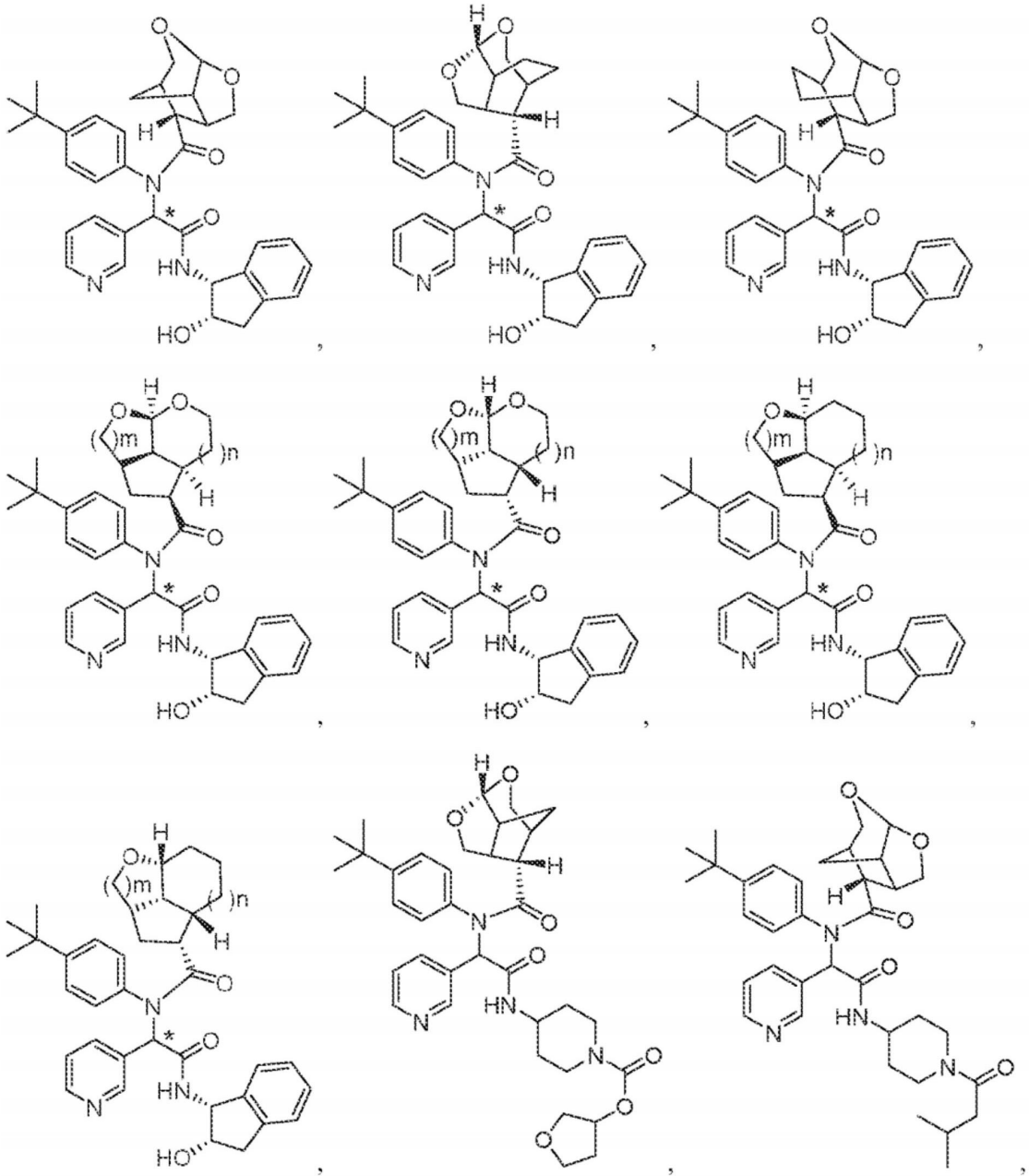
[0464] 实施方案24涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



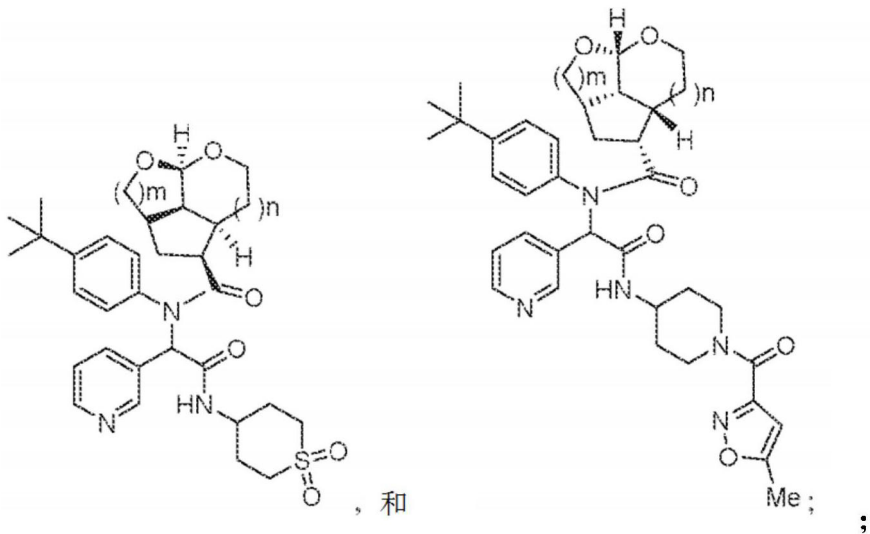
[0465]



[0466]

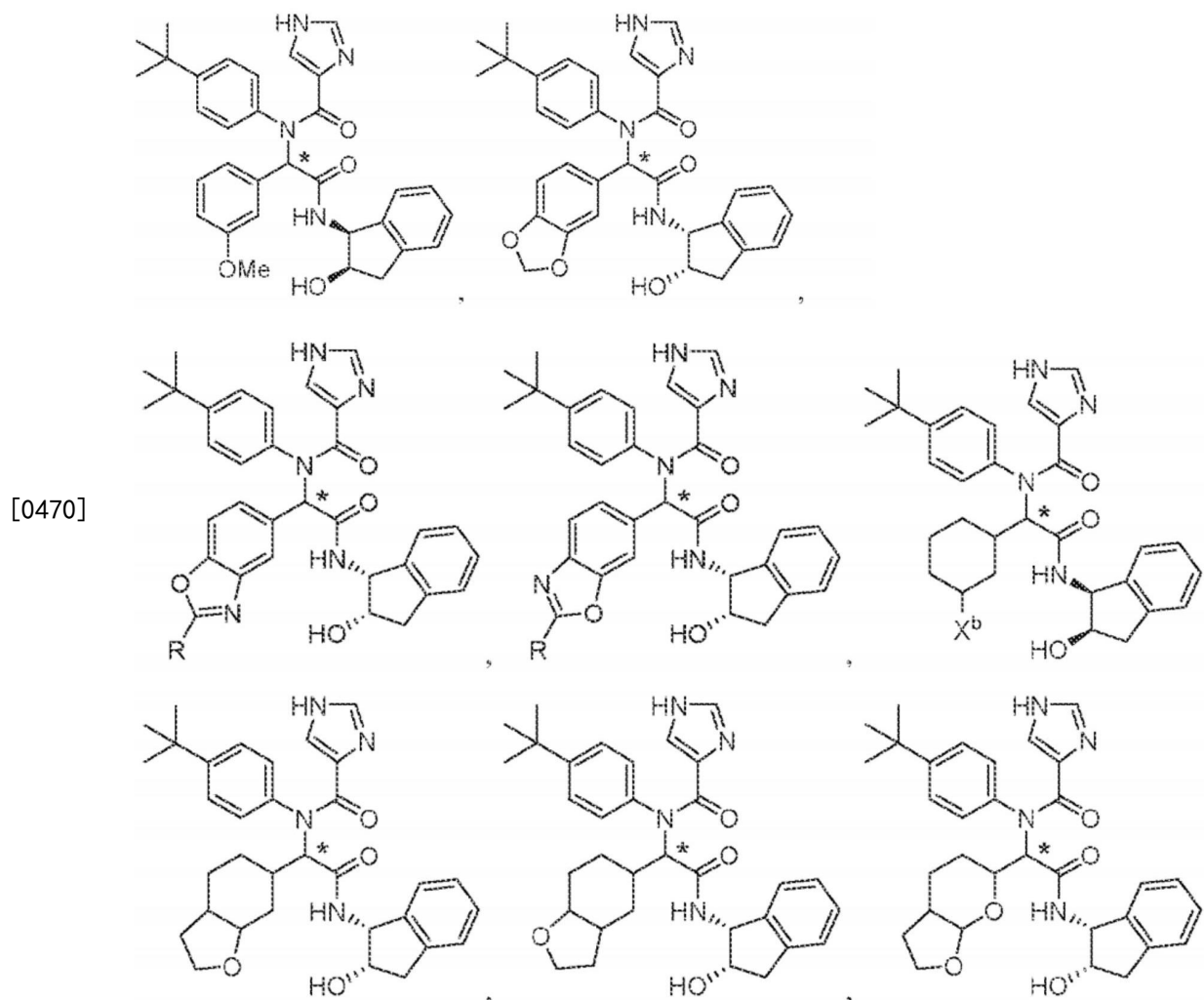


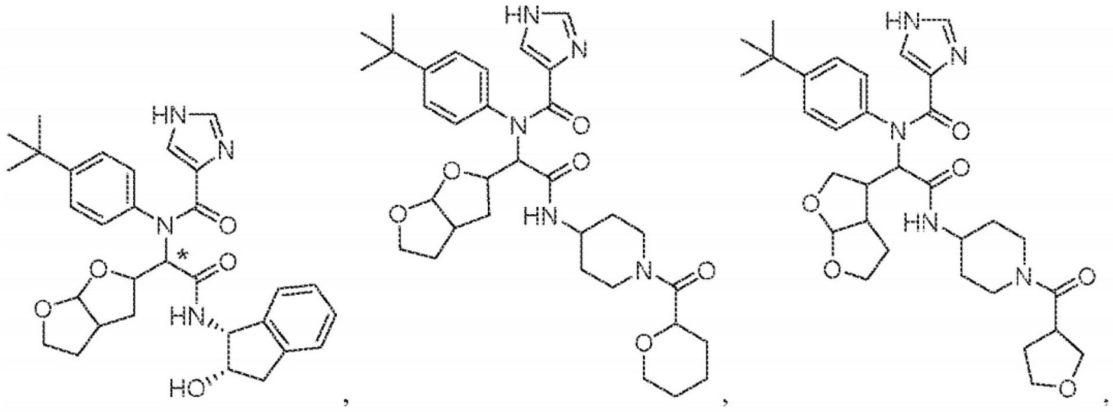
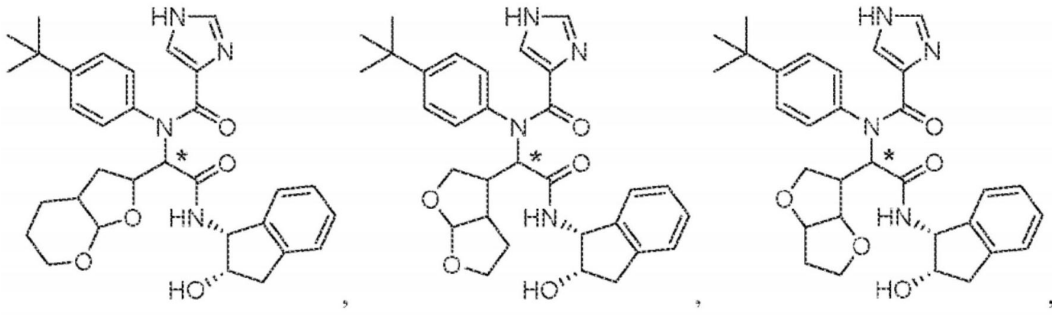
[0467]



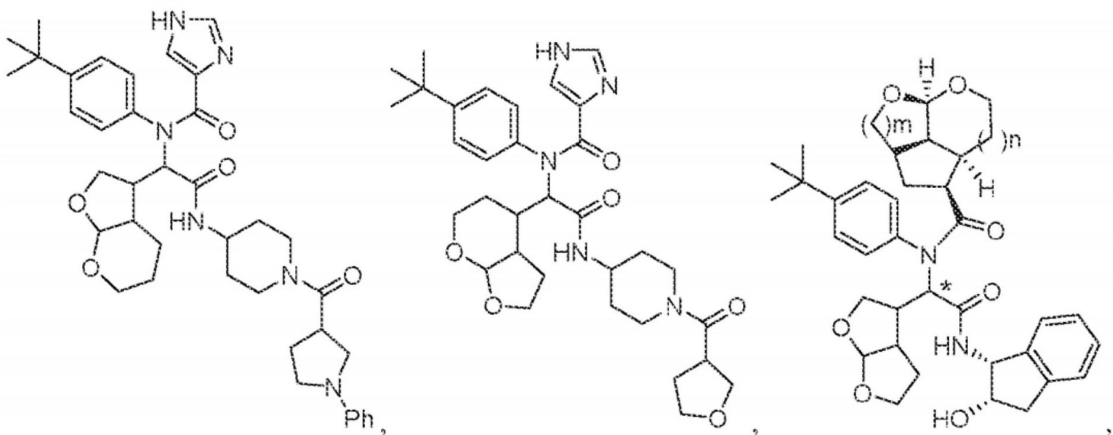
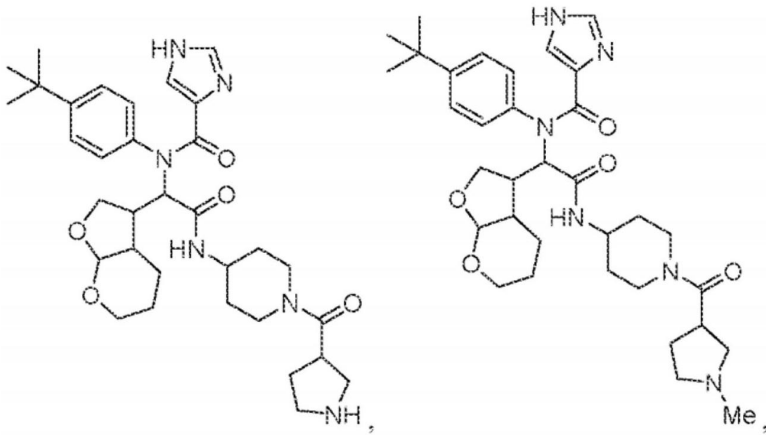
[0468] 其中 X^a 是Me、OH、OMe或-N(H)Me, m 是0或1, 并且 n 是0或1。

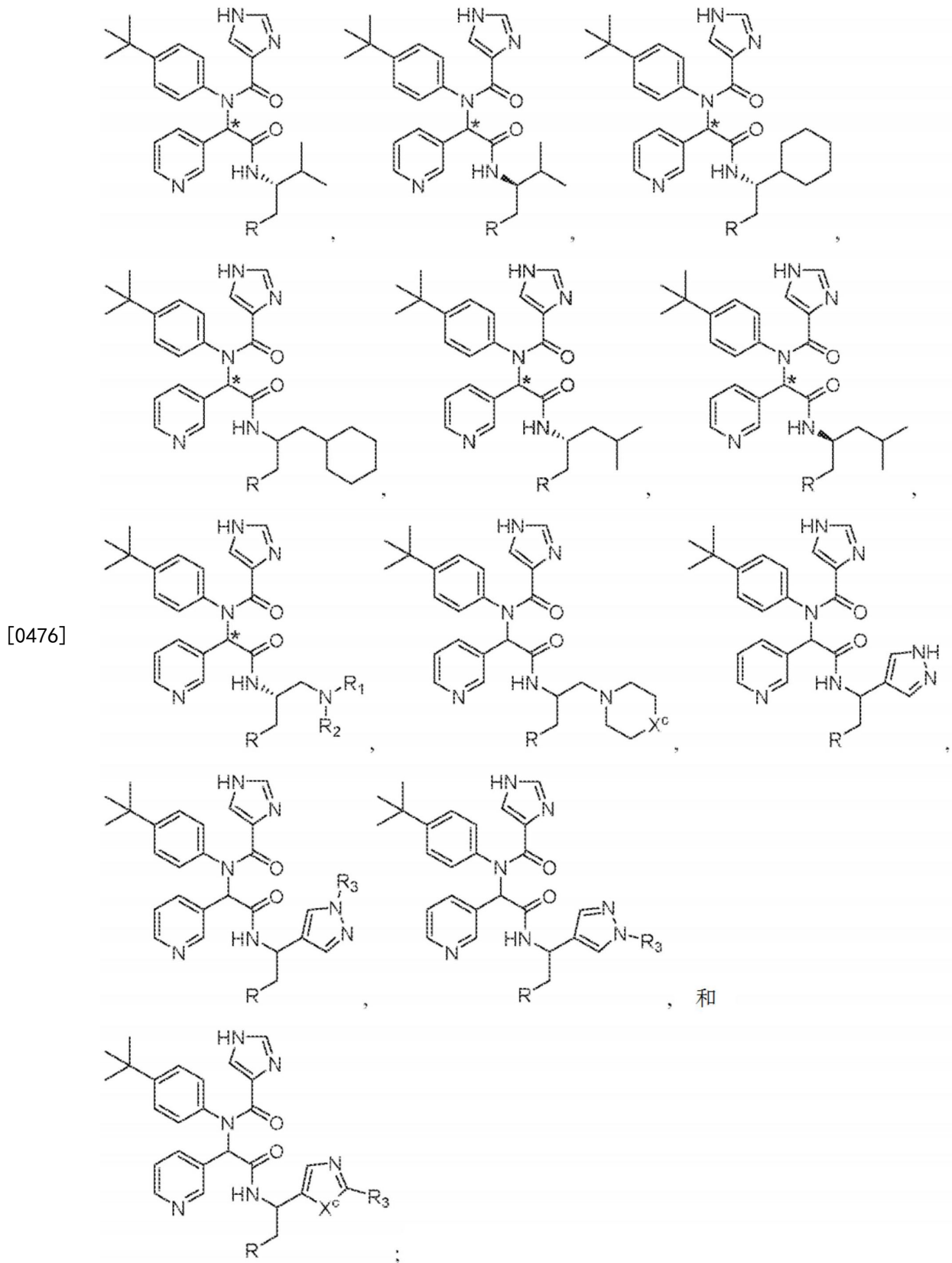
[0469] 实施方案25涉及实施方案1所述的化合物, 其中所述式(I)化合物选自:





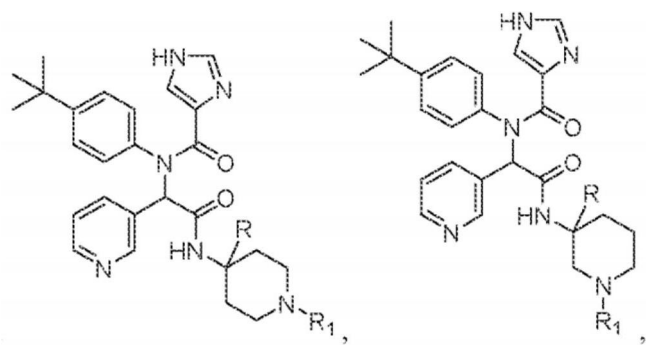
[0471]



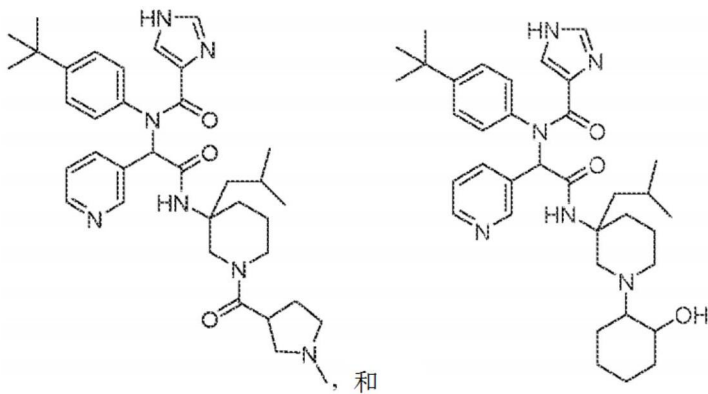


[0477] 其中R是H、OR、OR₁、-NH₂、-N(H)R₁、-NR₁R₂；R₁和R₂独立地是H、Me或环；X是O或S；并且R₃是烷基或芳基。

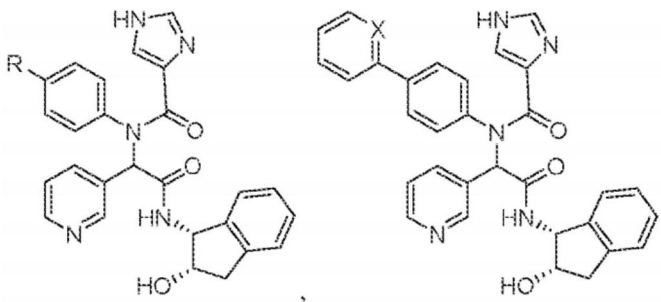
[0478] 实施方案27涉及实施方案1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：



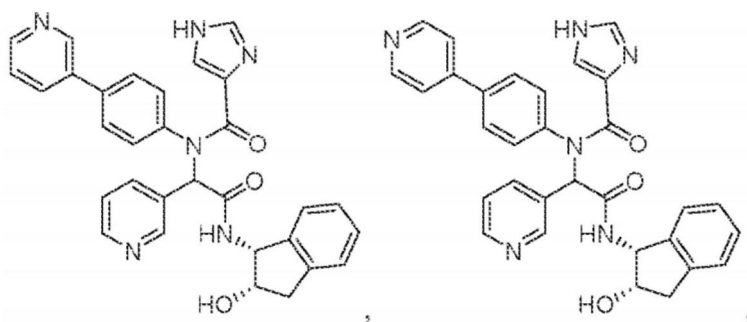
[0479]

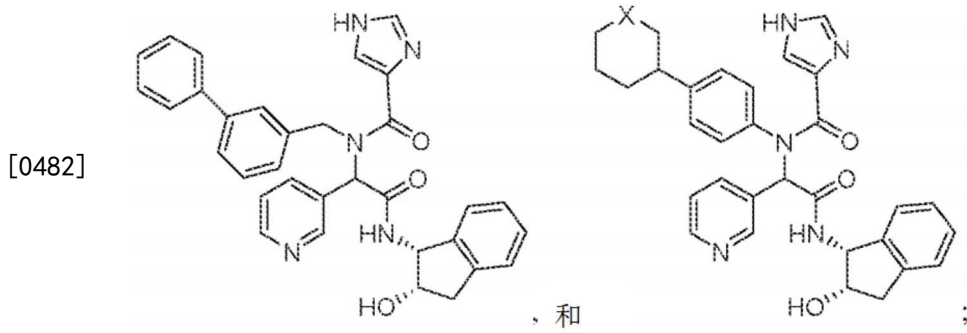


[0480] 实施方案28涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:



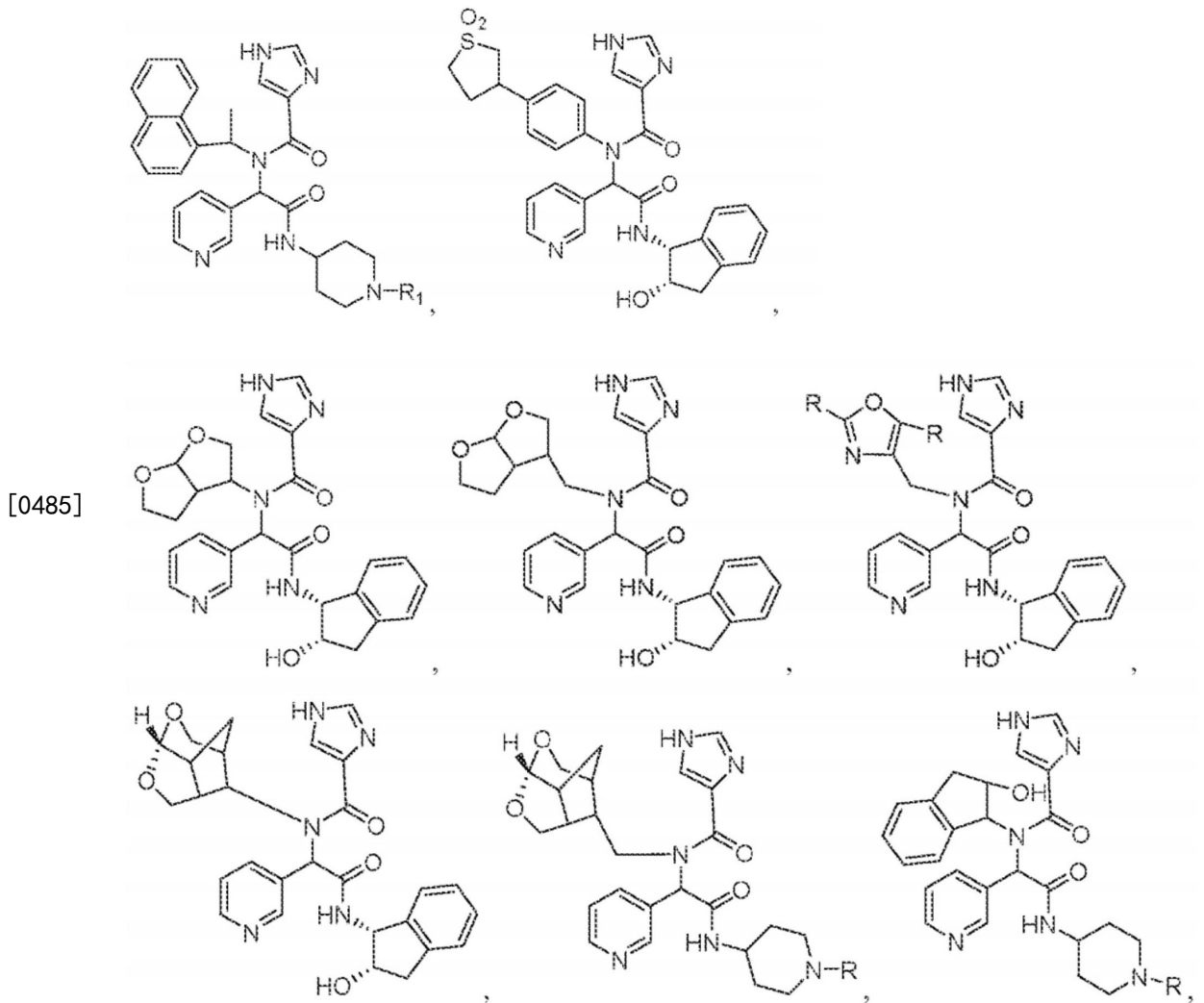
[0481]

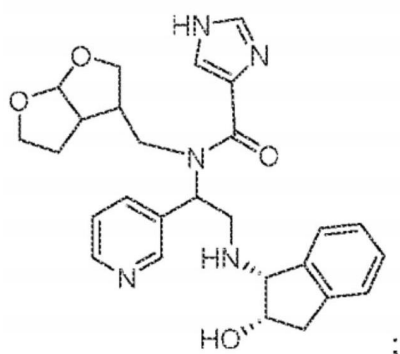
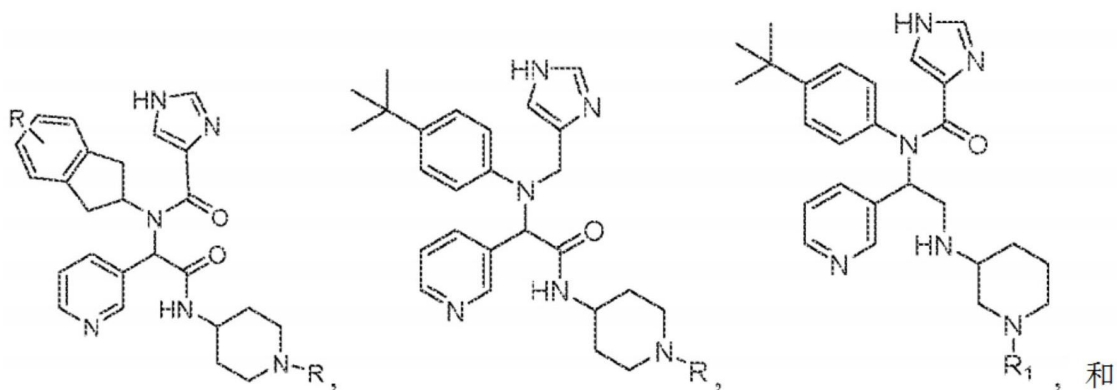




[0483] 其中R是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环或杂环，并且X是CH₂、O、SO₂或胺。

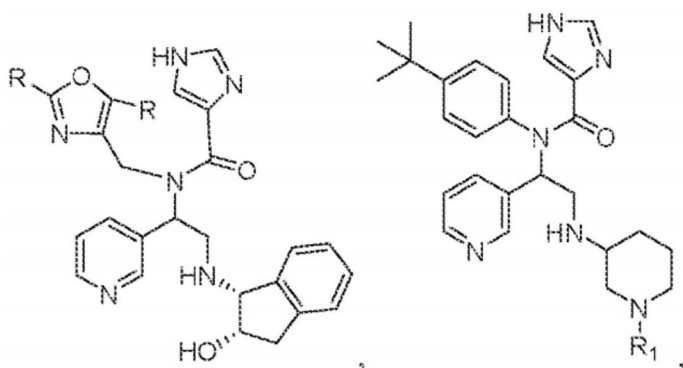
[0484] 实施方案29涉及实施方案1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：



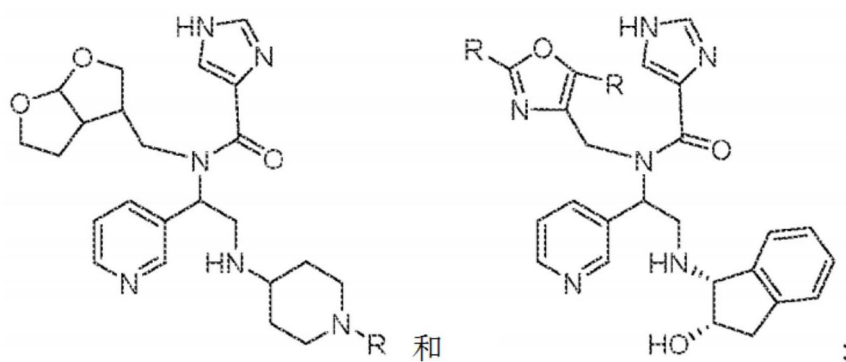


[0487] 其中R₁是*i*-Pr、*i*-Bu、碳环和杂环，并且R是烷基或烷氧基甲基。

[0488] 实施方案30涉及实施方案1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：



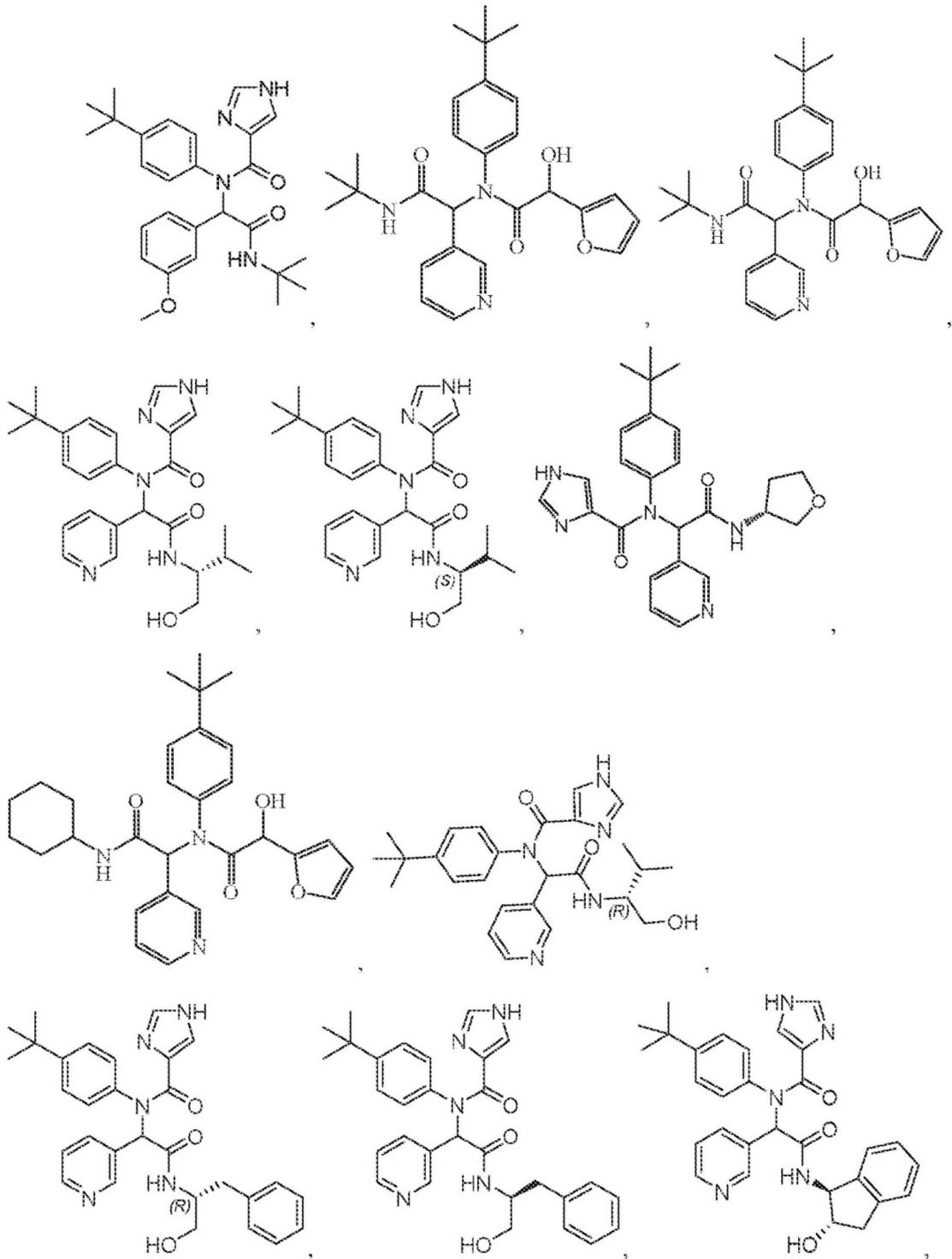
[0489]

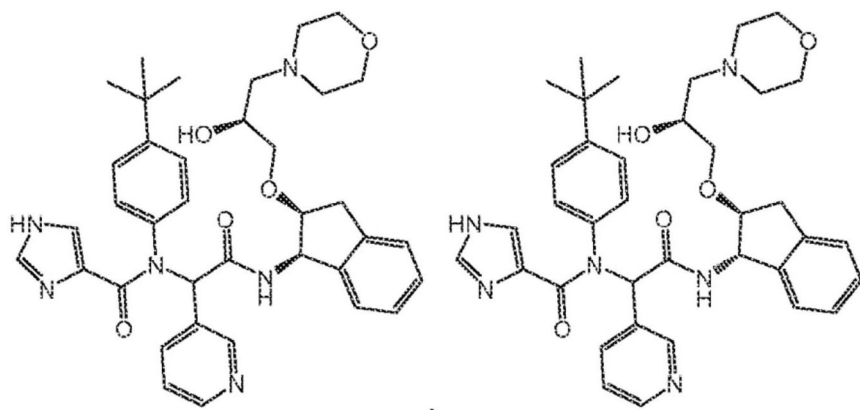
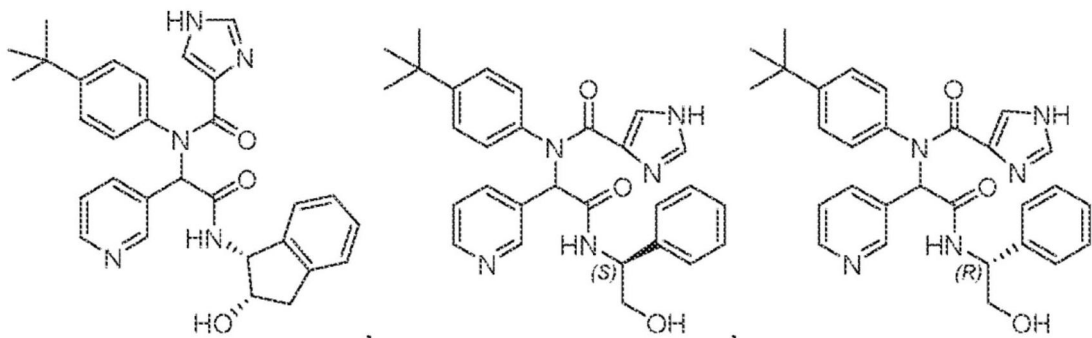


[0490] 其中R是烷基，并且R₁是烷基、烷基芳基、酰胺或氨基甲酸酯。

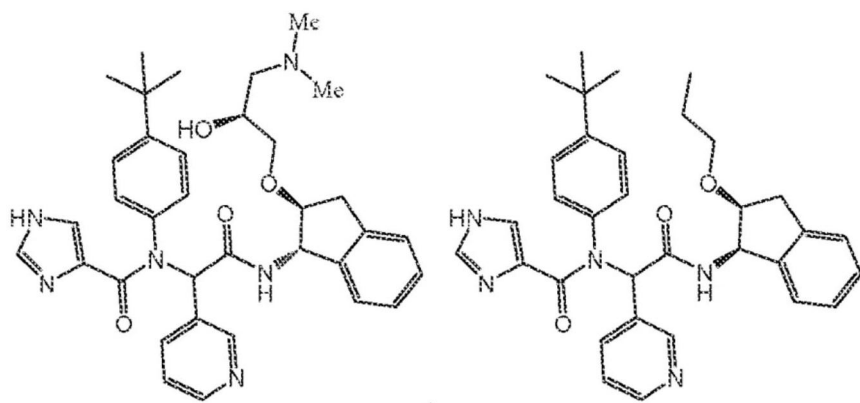
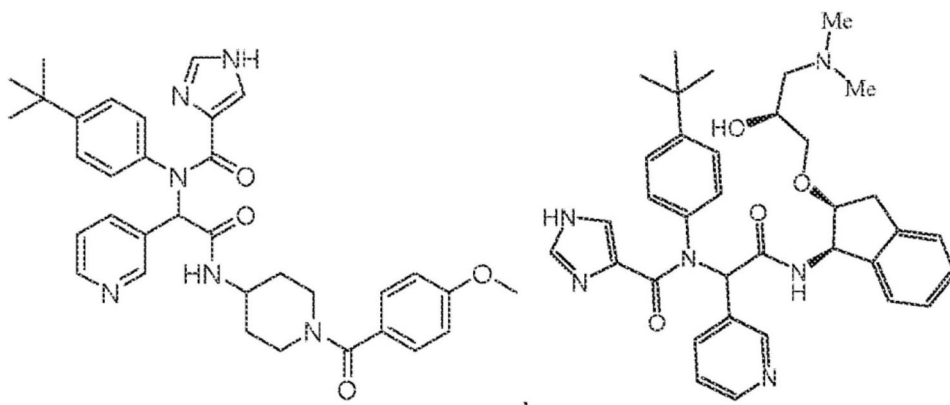
[0491] 实施方案31涉及实施方案1所述的化合物，其中所述式(I)化合物选自：

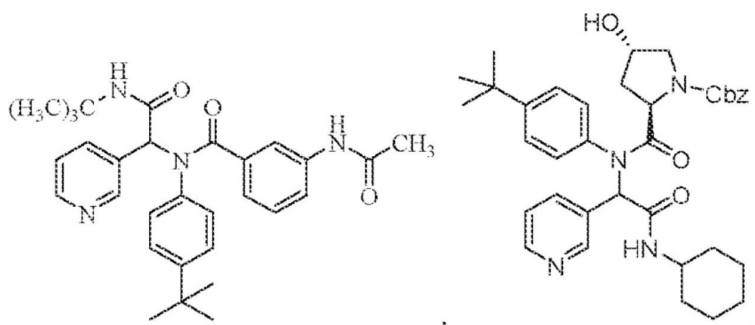
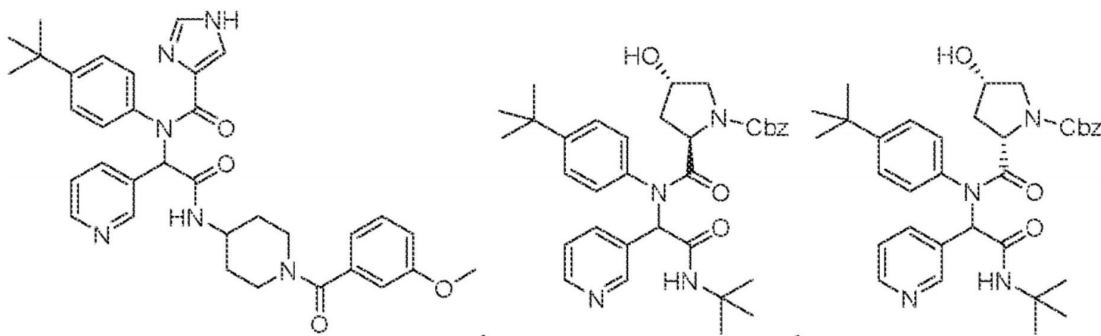
[0492]



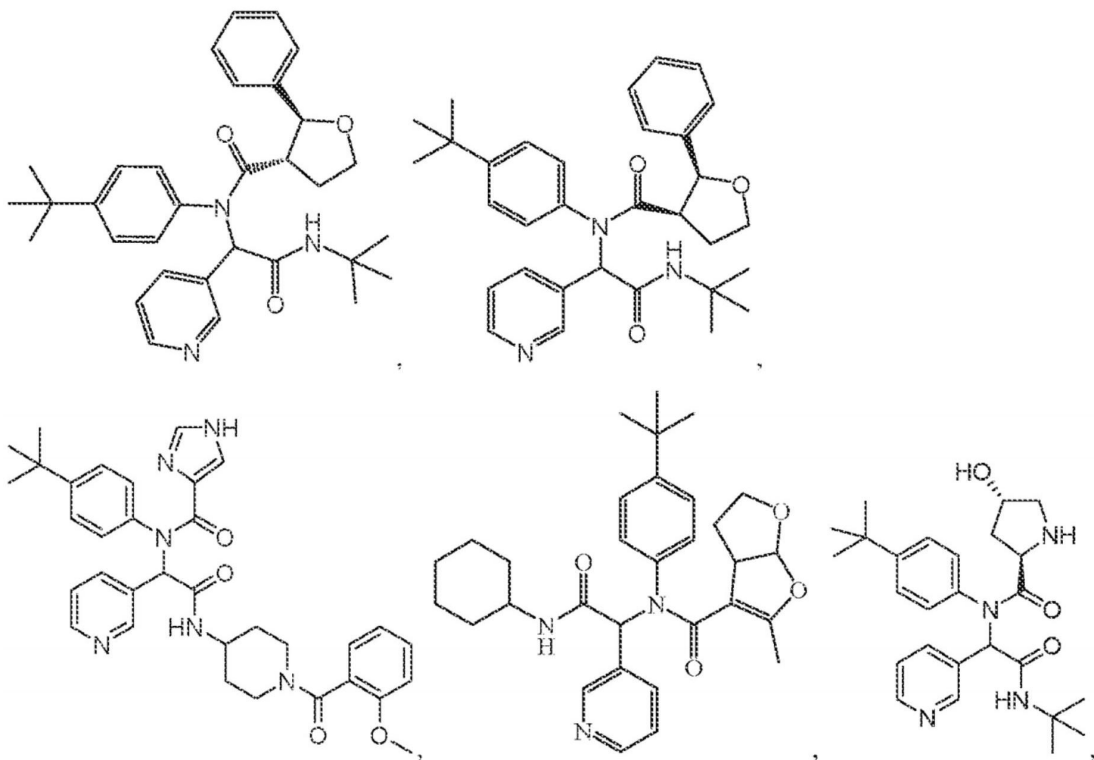


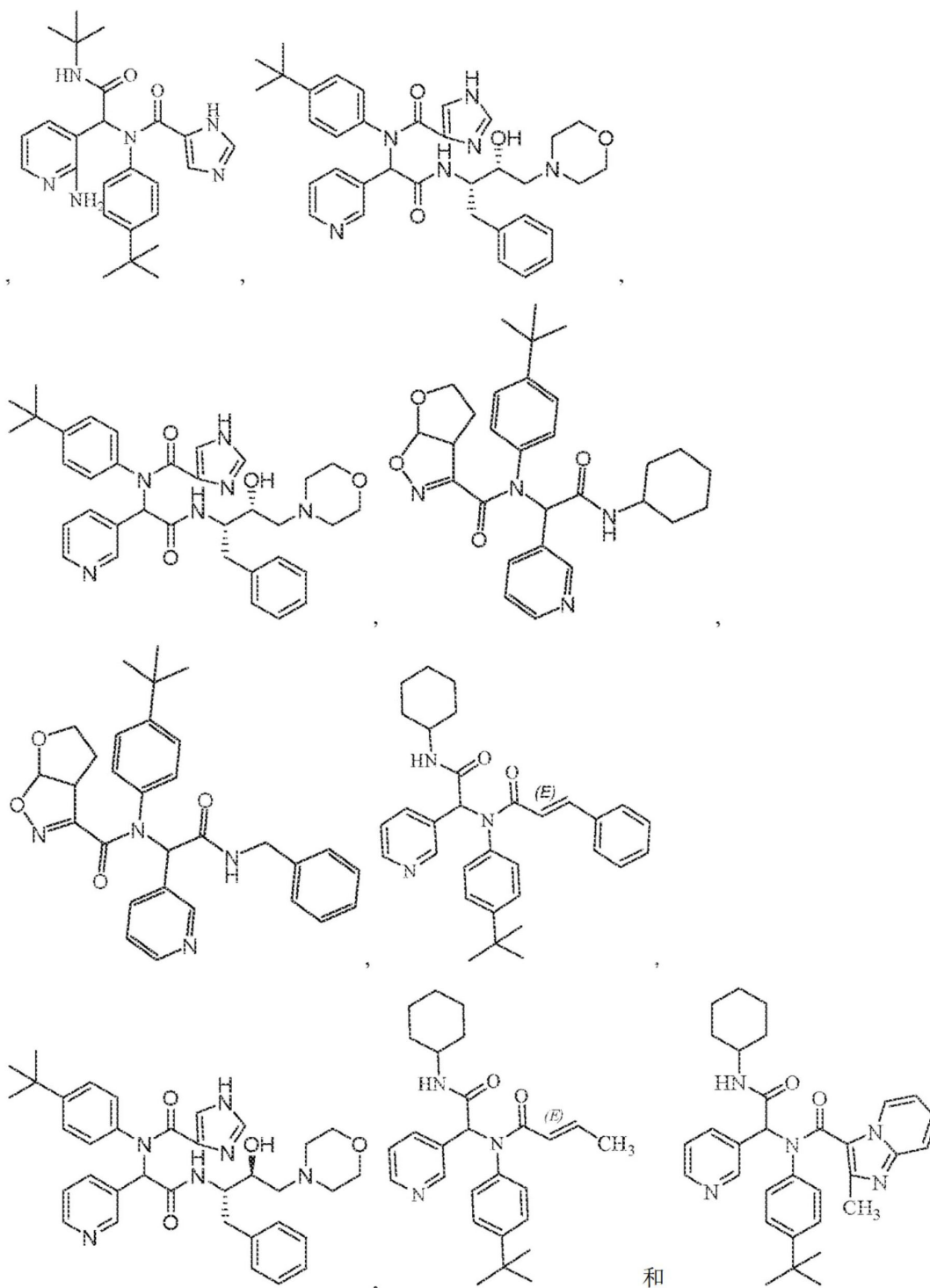
[0493]





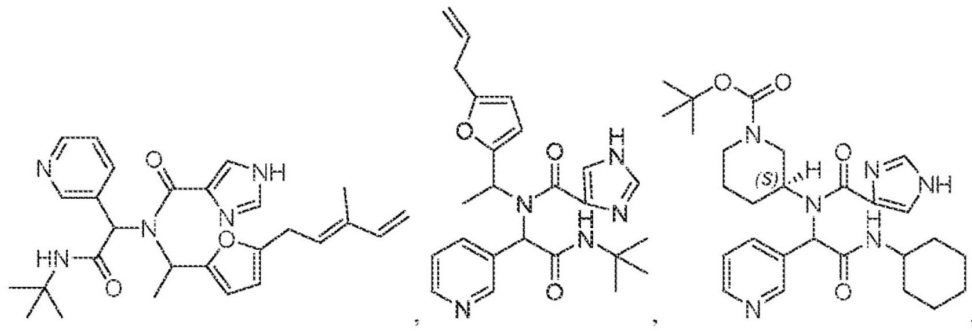
[0494]



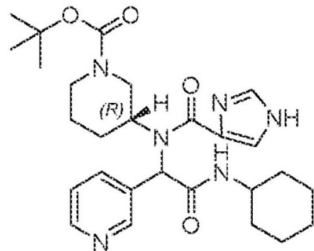


[0497] 实施方案32涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

[0498]

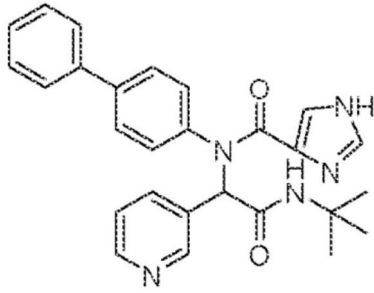


和



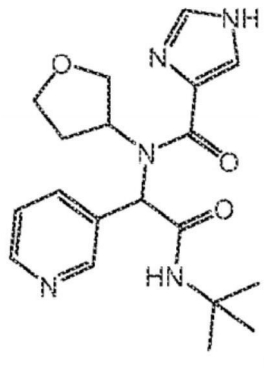
[0499] 实施方案33涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物是:

[0500]

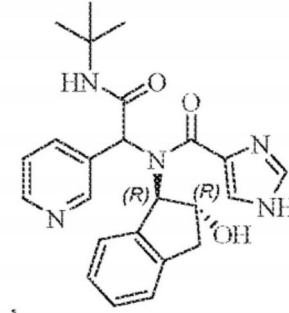
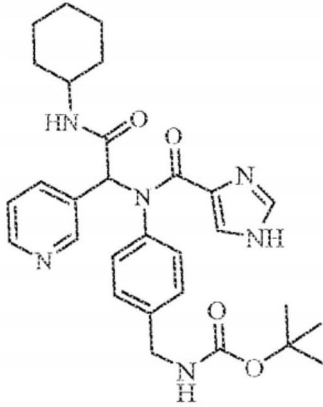
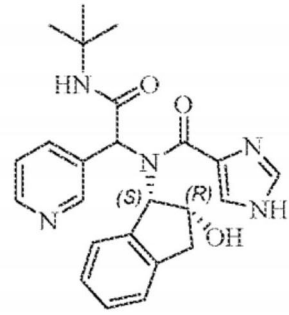
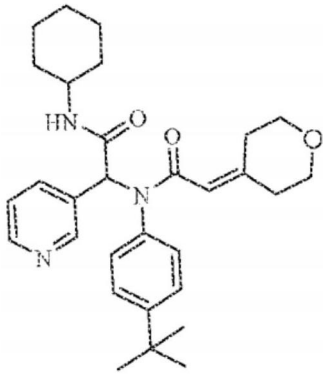


[0501] 实施方案34涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物是:

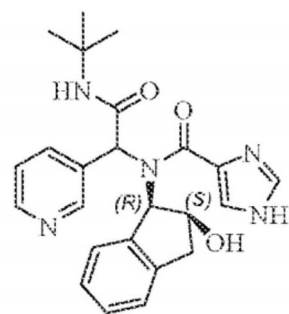
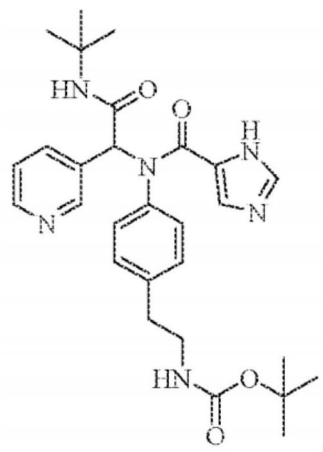
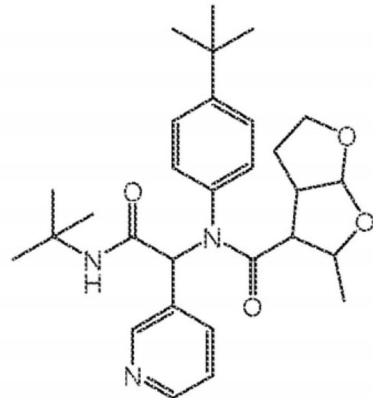
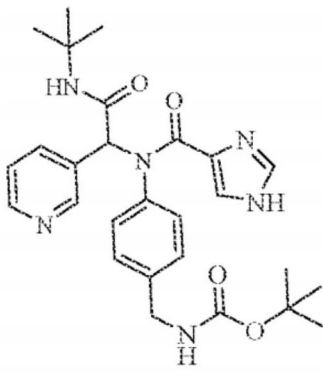
[0502]

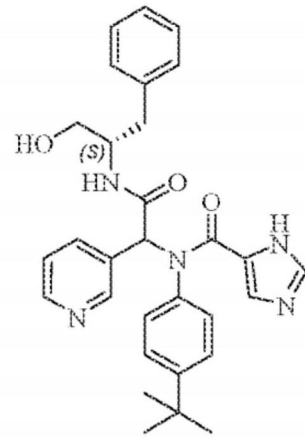
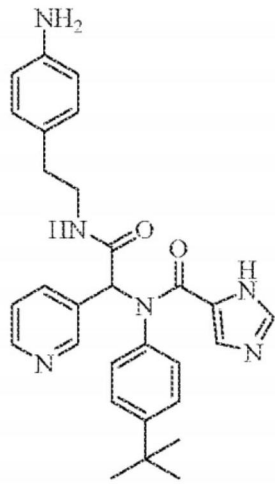
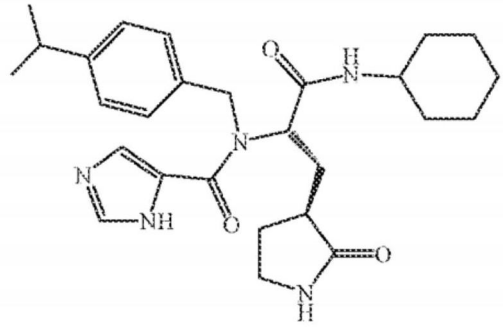
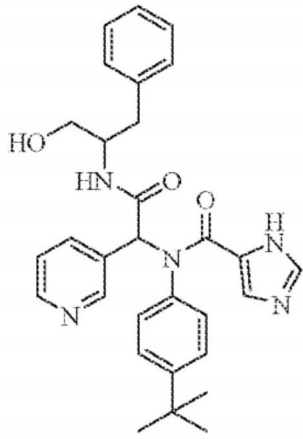


[0503] 实施方案35涉及实施方案1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自:

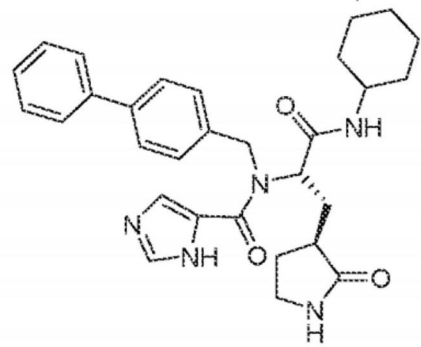
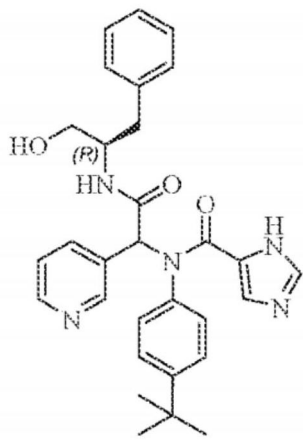
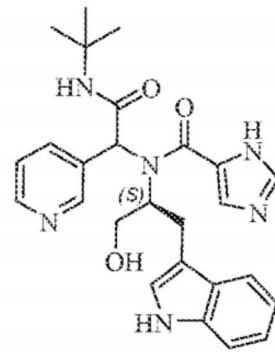
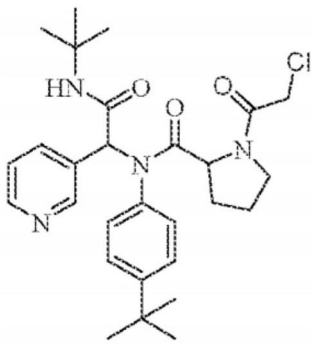


[0504]

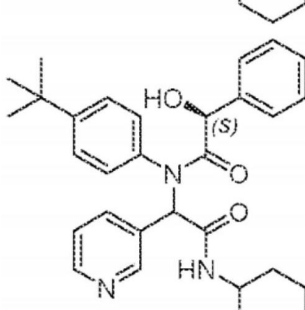
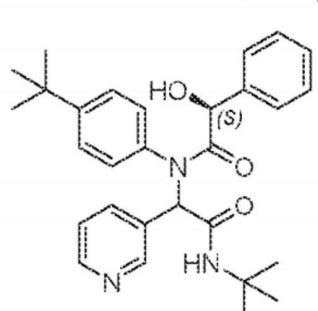
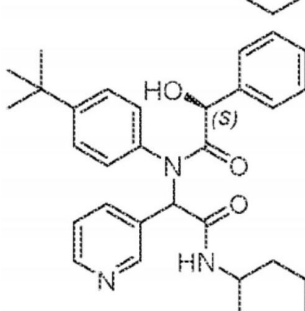
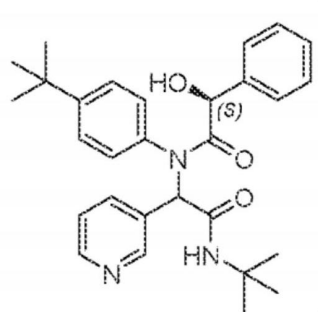
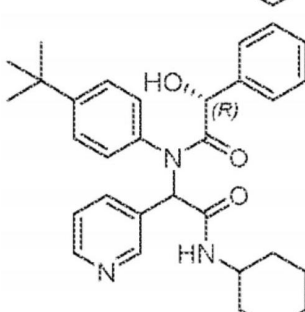
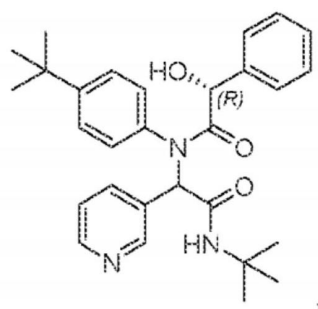
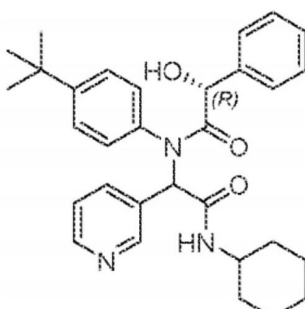
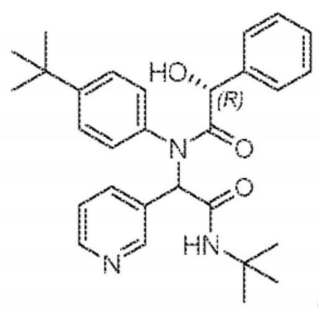
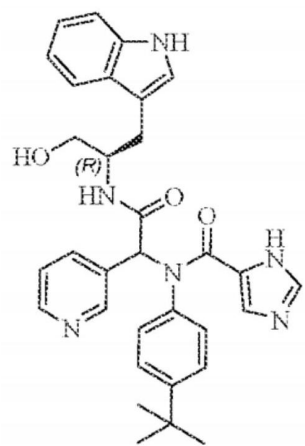


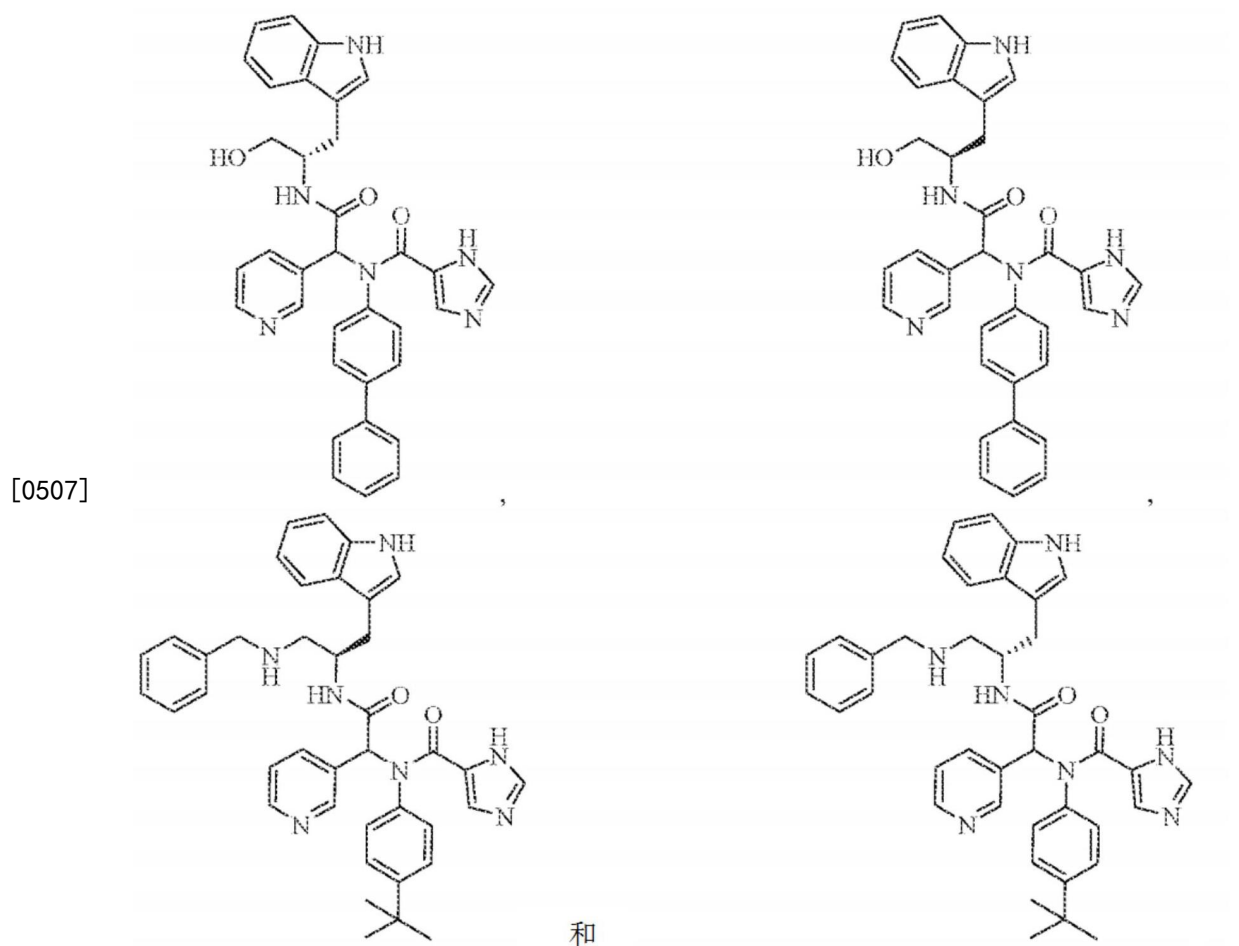


[0505]



[0506]





[0508] 实施方案36涉及药物组合物,其包含治疗有效量的一种或更多种实施方案1至35中任一项所述的化合物以及至少一种可药用载体。

[0509] 实施方案37涉及用于治疗严重急性呼吸综合征的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的一种或更多种实施方案1至35中任一项所述的化合物或者实施方案36所述的药物组合物,由此治疗所述患者的严重急性呼吸综合征。

[0510] 实施方案38涉及实施方案37所述的方法,其中所述严重急性呼吸综合征是COVID-19。