(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116419754 A
(43)申请公布日 2023.07.11

(21)申请号 202180072511.2
(22)申请日 2021.08.25
(30)优先权数据
2020903051 2020.08.26 AU
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2021/050978 2021.08.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/040741 EN 2022.03.03
(71)申请人 科威里克斯医疗有限公司
地址 澳大利亚维多利亚
(72)发明人 塞巴斯蒂安·马里奥·马尔库乔
大卫·亚历山大·沃登·莫顿
西门·彼得·图克
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 尹浩明 王春伟
(51)Int.Cl.
A61K 31/437(2006.01)

权利要求书7页 说明书40页 附图5页
按照条约第19条修改的权利要求书7页

(54)发明名称

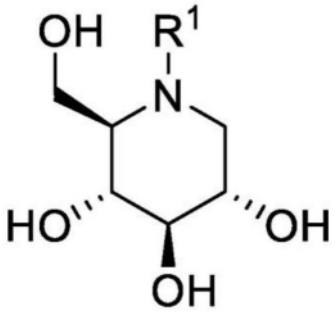
用于治疗和预防肺部感染的葡萄糖苷酶抑制剂

(57)摘要

本发明一般地涉及葡萄糖苷酶抑制剂及其在治疗或预防肺部疾病中的用途。特别地,本发明涉及用于治疗或预防细菌性或病毒性呼吸道感染,包括SARS-CoV-2的α-葡萄糖苷酶抑制剂的用途。

CN 116419754 A

1.一种用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的方法，其包括向对象肺部施用治疗有效量的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物：



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

2.根据权利要求1所述的方法，其中呼吸道感染是冠状病毒感染的病毒性感染。

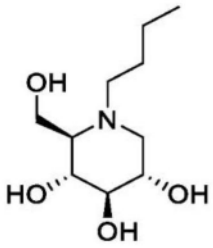
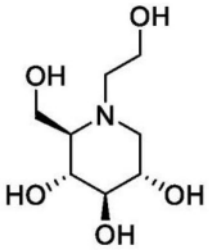
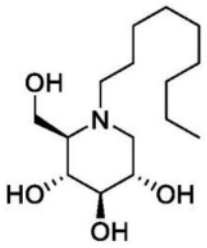
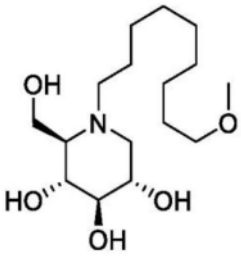
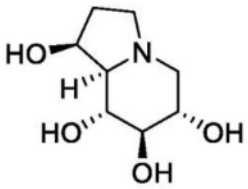
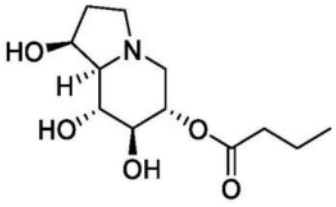
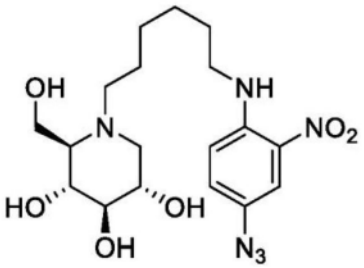
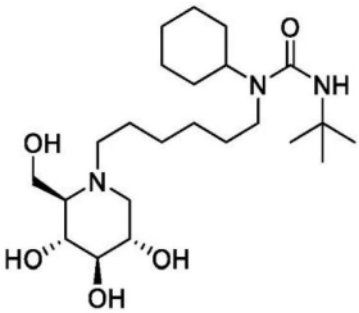
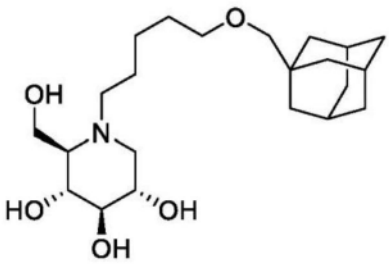
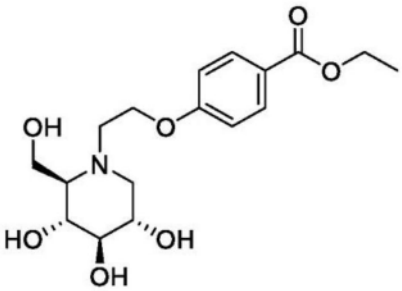
3.根据权利要求2所述的方法，其中冠状病毒感染为SARS-CoV-2。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法，其中R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基或LR^9。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其中L为选自C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NR^7-的二价连接基团。

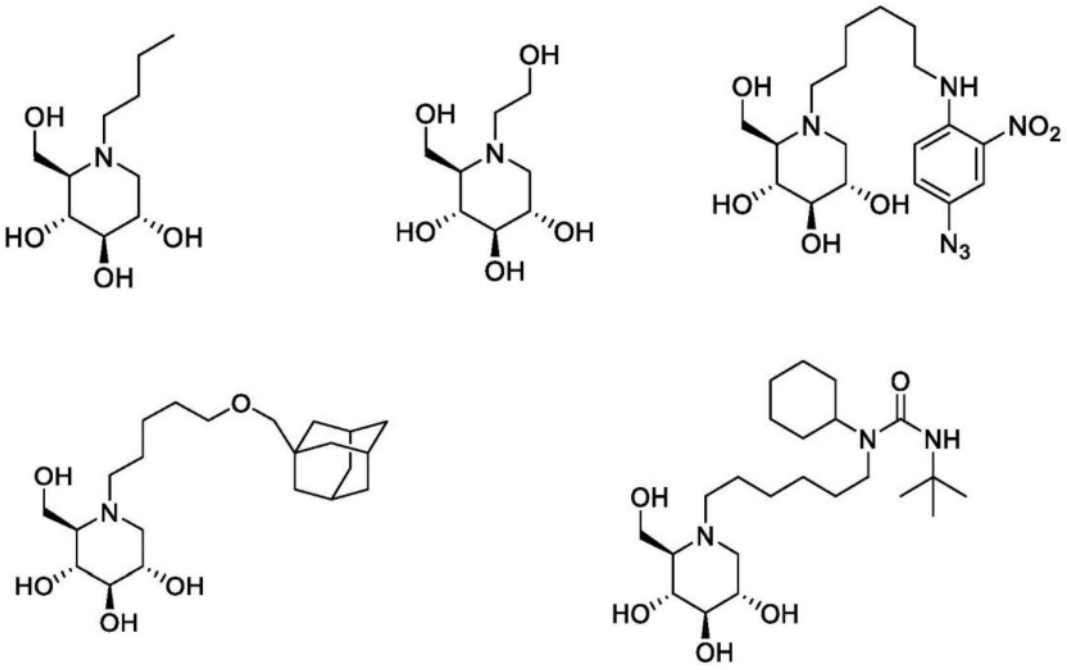
6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法，其中每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基和C_{3-10}环烷基。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的方法，其中

或其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂选自:



或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂通过口服吸入施用。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂以干粉制剂的形式提供。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述干粉制剂为喷雾干燥的制剂。

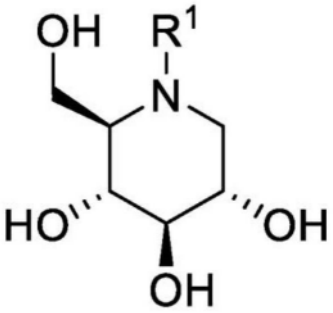
12.根据权利要求10或11所述的方法,其中干粉制剂的颗粒具有小于10μm的质量中值空气动力学直径。

13.根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中干粉制剂以气雾剂的形式施用。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂与一种或多于一种其他治疗剂联合施用。

15.根据权利要求14所述的方法,其中其他治疗剂选自抗菌剂、抗病毒剂、抗逆转录病毒剂、免疫调节剂、免疫刺激剂、抗生素和抗炎剂。

16.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途,其中治疗或预防包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物:



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

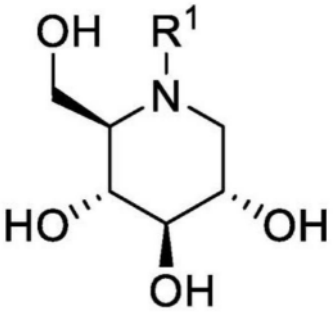
R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

17.一种通过肺部施用用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物：



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

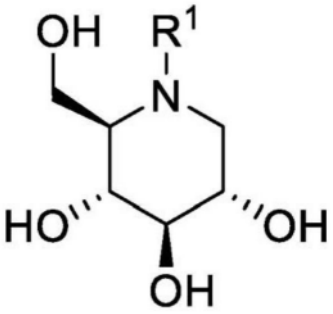
R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

18.一种可吸入组合物，其包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物：



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

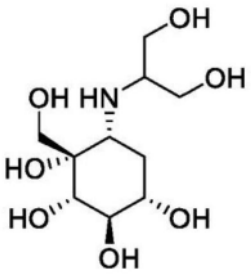
R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

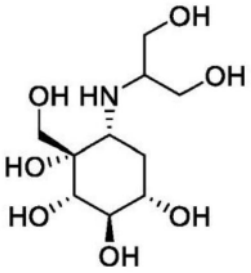
19.一种用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的方法，所述方法包括向对象肺部施用治疗有效量的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为：



或其药学上可接受的盐。

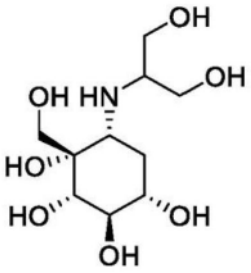
20.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途，其中治疗或预防包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶

抑制剂为：



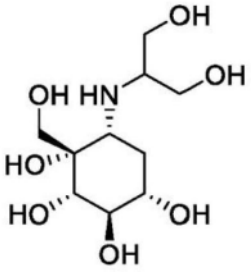
或其药学上可接受的盐。

21.一种通过肺部施用用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为：



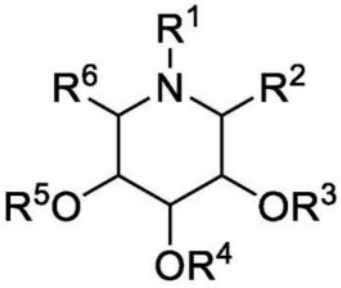
或其药学上可接受的盐。

22.一种可吸入组合物，其包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为：



或其药学上可接受的盐。

23.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途，其中治疗或预防包括包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，并且其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为通式(I)的化合物或其立体异构体：



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^2选自H、羟基或OC_{1-6}烷基；

R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或$C(O)C_{1-6}$烷基；

R^6选自H、羟基或C_{1-6}烷基-OH；

R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或$C(O)NH-C_{1-6}$烷基；

或其中R^1和R^6，或R^2和R^6以及它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种R^X基团取代的5元或6元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或$CO(O)C_{1-6}$烷基。

用于治疗和预防肺部感染的葡萄糖苷酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求澳大利亚临时专利申请第2020903051号的优先权，其全部内容通过交叉引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及葡萄糖苷酶抑制剂及其在治疗或预防肺部疾病中的用途。特别地，本发明涉及用于治疗或预防呼吸道细菌或病毒感染的α-葡萄糖苷酶抑制剂的用途。

背景技术

[0004] 呼吸道感染(RTI)影响数百万人，并导致全球每年数十万人死亡。RTI可以影响上呼吸道或下呼吸道，包括窦、喉、气道或肺，并且可以是细菌性或病毒性的。上RTI包括普通感冒、喉炎、咽炎、急性鼻炎和急性鼻窦炎。下RTI包括急性支气管炎、细支气管炎、肺炎和气管炎。RTI的症状可以从轻度至重度不等，重症通常需要住院和通气。

[0005] 导致COVID-19大流行的冠状病毒毒株：新型严重获得性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)是已感染全球超过2亿人并导致近440万人死亡的RTI。因此，迫切需要针对SARS-CoV-2的治疗方案。在其他RTI中，开发SARS-CoV-2治疗的最快战略涉及改变已知治疗剂的用途。目前有许多这样的药物处于治疗SARS-CoV-2的不同临床开发阶段，包括瑞德西韦和法匹拉韦，这两种药物均选择性地抑制病毒RNA依赖的RNA聚合酶。

[0006] SARS-CoV-2进入宿主细胞中的上呼吸道和下呼吸道的是由病毒表面投射的高度糖基化的三聚体刺突(S)糖蛋白介导的。刺突糖蛋白与血管紧张素转换酶2(ACE2)受体结合，导致病毒与宿主细胞膜融合。融合过程涉及到刺突蛋白的大量构象变化。一旦进入细胞，病毒多聚蛋白被合成，编码用于复制机制，通过其RNA依赖的RNA聚合酶活性合成新的RNA。然后合成结构蛋白，从而完成病毒颗粒的组装和释放。这包括刺突糖蛋白，其为跨膜蛋白，并在分泌和暴露在质膜上之前，通过内质网(ER)经历折叠和糖基化。

[0007] Rajasekharan等人(2020)的最近研究表明麦格司他(N-丁基-1-脱氧野尻霉素；NB-DNJ)，α-葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)，其目前作为Zavesca™上市用于治疗罕见的遗传性溶酶体贮积症如戈谢病和尼曼-皮克病C型，具有抗SARS-CoV-2的体外活性。其作用机制被证明是麦格司他对存在于ER中的α-葡萄糖苷酶I和α-葡萄糖苷酶II存在抑制活性，从而修剪连接于刺突蛋白的N-连接聚糖上的三个末端葡萄糖部分。这些反应对于刺突蛋白(和其他糖蛋白)的正确折叠和功能是必不可少的。麦格司他对α-葡萄糖苷酶的抑制作用表明其破坏了刺突蛋白从内质网到细胞表面的成熟过程中的正确折叠，导致病毒蛋白明显减少，感染性病毒的释放减少。先前还已经表明，亚氨基糖可以改变ACE2受体的糖基化模式和功能(赵等人，2014)。

[0008] 虽然AGI在20世纪80年代初首次被描述为抗病毒药物(Pan等人，1983；Romero等人，1983)，并且几种AGI已经进入抗病毒临床试验，但到目前为止，还没有临床批准AGI用于治疗病毒感染。最近的综述(Alonzi等人，2017)详细介绍了亚氨基糖类抗病毒药物(即，

AGI)的临床前景和挑战,指出尽管各种AGI如麦格司他、UV-4(N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素)和塞格西韦已进入临床开发,但都未能提供可行的临床候选药物。原因是多样的,包括难以维持血清中AGI的治疗浓度,治疗浓度的不良的副作用和/或临床疗效的缺乏。此外,尽管肺部药物递送(例如,通过口或鼻的吸入)用于治疗RTI是理想的,但根据首要原则预测肺部药物递送的生物学结果一直具有挑战性(Hickey,2020)。将药物分子递送至呼吸道和下肺以提供治疗效果也可能是具有挑战性的。

[0009] 因此,目前仍需要治疗或预防呼吸道感染,如SARS-CoV-2的改进或替代方法。

发明内容

[0010] 现在认为,α-葡萄糖苷酶抑制剂及包含α-葡萄糖苷酶抑制剂的药物组合物可能适合用于肺部施用,并为治疗呼吸道感染提供了替代方法。

[0011] 在一方面,本发明提供了用于治疗或预防对象的呼吸道感染的方法,其包括向对象的肺部施用治疗有效量的α-葡萄糖苷酶抑制剂。

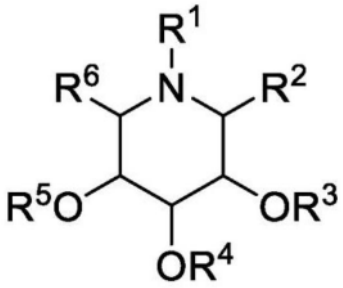
[0012] 在另一方面,本发明提供了α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的呼吸道感染的药物中的用途,其中治疗或预防包括向对象的肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂。

[0013] 在另一方面,本发明提供了α-葡萄糖苷酶抑制剂用于通过肺部施用治疗或预防对象的呼吸道感染的用途。

[0014] 在又一方面,本发明提供了可吸入组合物,其包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂。

[0015] 根据本发明的上述方面,α-葡萄糖苷酶抑制剂可以是通式(I)的化合物或其立体异构体:

[0016]



(I)

[0017] 或其药学上可接受的盐,

[0018] 其中:

[0019] R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基,或LR^9;

[0020] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团;

[0021] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基;

[0022] R^2选自H、羟基或OC_{1-6}烷基;

[0023] R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或C(O)C_{1-6}烷基；

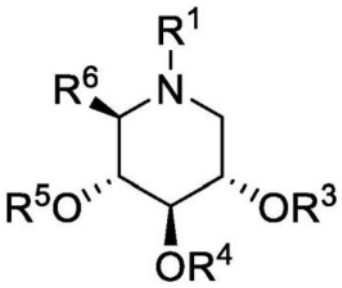
[0024] R^6选自H、羟基或C_{1-6}烷基-OH；

[0025] R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或C(O)NH-C_{1-6}烷基；

[0026] 或其中R^1和R^6或R^2和R^6和它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种R^X基团取代的5元或6元杂环烷基环；和

[0027] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或CO(O)C_{1-6}烷基。

[0028] 在一些实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂可以为通式(IA)的化合物：

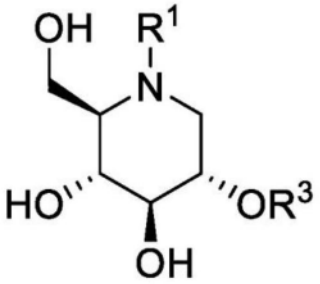
[0029] 

(IA)

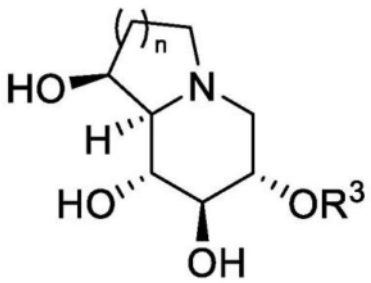
[0030] 或其药学上可接受的盐，

[0031] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^6如上述通式(I)所定义。

[0032] 在一些实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂可以为通式(IB)或(IC)的化合物：

[0033] 

(IB)

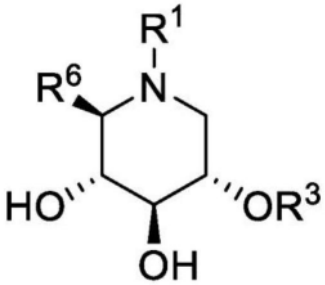


(IC)

[0034] 或其药学上可接受的盐，

[0035] 其中R^1和R^3如上述通式(I)所定义，并且n为1或2。

[0036] 在优选的实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂可以为通式(ID)的化合物：

[0037] 

(ID)

[0038] 或其药学上可接受的盐，

[0039] 其中：

[0040] R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

[0041] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

[0042] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基，或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

[0043] R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

[0044] R^2为CH_2-OH；

[0045] R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

[0046] 或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成经羟基取代的5元杂环烷基环；和

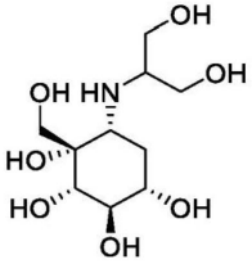
[0047] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

[0048] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基或LR^9。

[0049] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，L为选自C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NR^7-的二价连接基团。

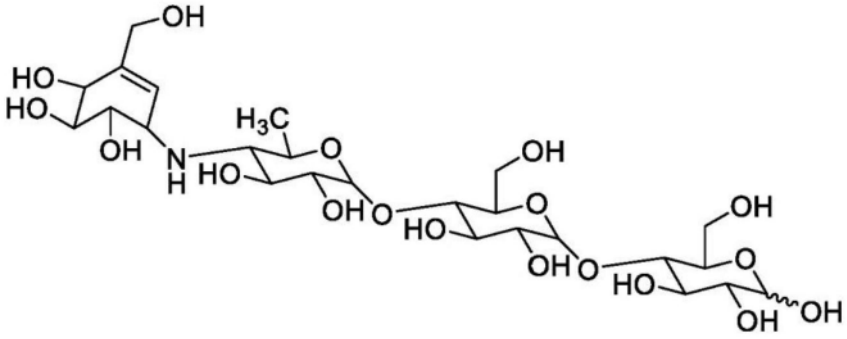
[0050] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基和叠氮基。

[0051] 在其他实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂可以为：

[0052] 

[0053] 或其药学上可接受的盐。

[0054] 在其他实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂可以为：

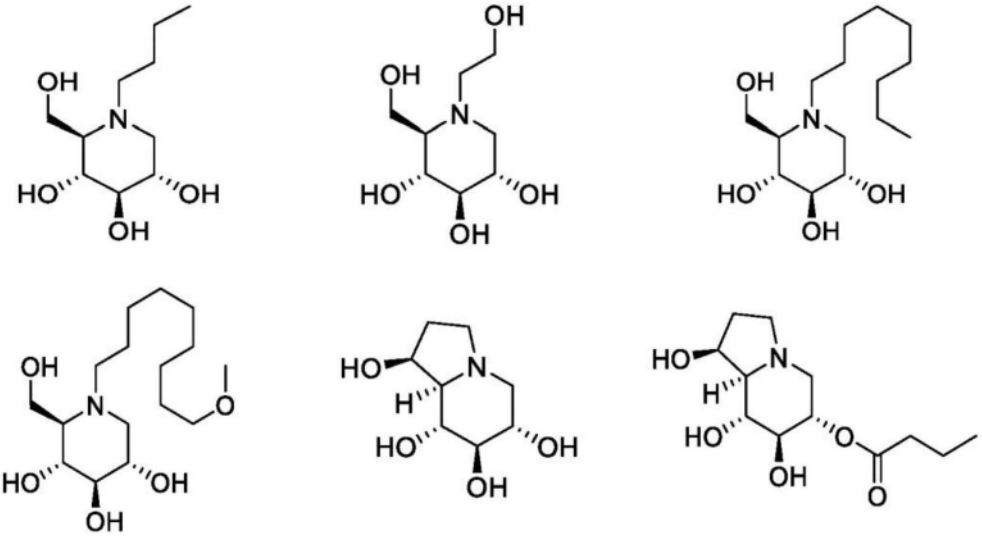
[0055] 

[0056] 或其药学上可接受的盐。

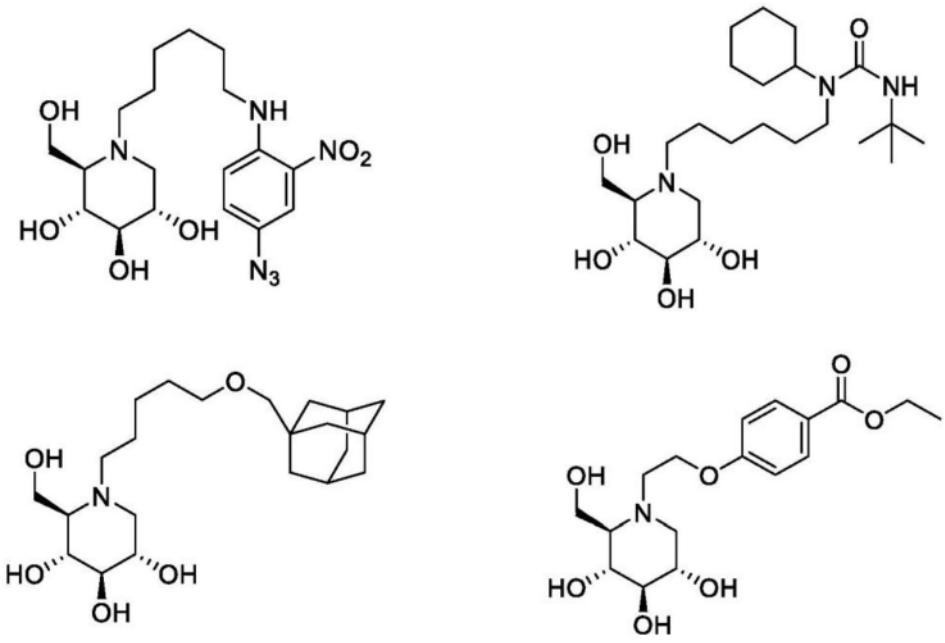
[0057] 在另一方面，本发明提供了治疗和预防对象的病毒性呼吸道感染的方法，其包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，并且其中α-葡萄糖苷酶抑制剂为如上式(I)、(IA)、(IB)、(IC)或(ID)所定义的化合物，或其药学上可接受的盐。在优选的实施方案中，病毒性感染为冠状病毒感染，优选SARS-CoV-2。

[0058] 在另一方面，本发明提供了治疗和预防对象的冠状病毒感染，优选SARS-CoV-2感染的方法，其包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中α-葡萄糖苷酶抑制剂为如上式(ID)所定义的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0059] 在一些实施方案中，式(ID)的α-葡萄糖苷酶抑制剂选自：

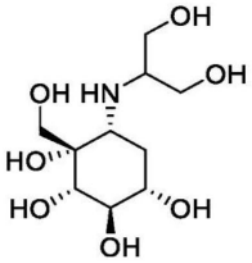


[0060]



[0061] 或其药学上可接受的盐。

[0062] 在另一方面，本发明提供了治疗和预防对象的冠状病毒感染，优选SARS-CoV-2感染的方法，其包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中α-葡萄糖苷酶抑制剂为：

[0063] 

[0064] 或其药学上可接受的盐。

[0065] 附图的简要说明

[0066] 现在将参考以下附图来描述本发明的实施方案,这些附图仅是示例性的,并且其中:

[0067] 图1示出了喷雾干燥的麦格司他(NB-DNJ)天冬氨酸盐的扫描电子显微镜(SEM)图像(EHT=3.00kV;WD=10.4mm)。

[0068] 图2示出了气流粉碎的不含硬脂酸镁的米格列醇的扫描电子显微镜(SEM)图像(EHT=3.00kV;WD=12.7mm)。

[0069] 图3示出了气流粉碎的含5重量%硬脂酸镁的米格列醇的扫描电子显微镜(SEM)图像(EHT=3.00kV;WD=12.9mm)。

[0070] 图4示出了气流粉碎的含3重量%硬脂酸镁的米格列醇的扫描电子显微镜(SEM)图像(EHT=3.00kV;WD=10.5mm)。

[0071] 图5示出了米格列醇和麦格司他与硬脂酸镁共微粉化的压力分散试验结果。

[0072] 定义

[0073] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0074] 在本说明书的上下文中,术语“肺部感染”和“呼吸道感染”互换使用,意指具有相同的含义。

[0075] 在本说明书的上下文中,术语“组合物”和“制剂”互换使用,意指具有相同的含义。

[0076] 除非另有说明,否则本文所用的要素前无数量词包括复数指代。因此,例如,引用的“药物”包括单一药物以及两个或多于两个药物;引用的“组合物”或“制剂”包括单一的组合物或制剂,以及两个或多于两个组合物或制剂;等等。

[0077] 如本文所用,术语“约”是指所述值的±10%。

[0078] 在整个本说明书和随后的权利要求书中,除非上下文另有需要,否则单词“包含”及其变体如“包括”和“含有”,将被理解为意味着收录所陈述的整数或步骤或整数或步骤组但不排除任何其他整数或步骤或整数或步骤组。

[0079] 术语“组成为”是指“仅由...组成”,即包括并限于整数或步骤或整数组或步骤组,不包括任何其他整数或步骤或整数组或步骤组。

[0080] 术语“基本上组成为”是指包括所述的整体或步骤或整数组或步骤组,但也可以包括对本发明的工作没有实质性改变或贡献的其他整体或步骤或整数组或步骤组。

[0081] 在本说明书中,引用的百分比(%)含量是指重量百分比(重量%)。除非另有说明,否则本文所述的任何引用的组合物或制剂的组分的重量百分比(重量%)是指相对于组合物或制剂的总组分的具体组分。

[0082] 如本文所用，术语“烷基”可以指单价(“烷基”)或二价(“亚烷基”)直链或带支链的饱和脂肪族基团。烷基可以具有1个至10个碳原子，表示为C_{1-10}烷基，或者可以具有1个至6个碳原子，表示为C_{1-6}烷基，或者可以具有1个至4个碳原子，表示为C_{1-4}烷基。合适的烷基的实例可以包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、戊烷基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、戊基、异戊基、己基、4-甲基戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基和1,1,2-三甲基丙基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

[0083] 如本文所用，术语“烯基”可以指链中任意位置具有至少一个双键的单价(“烯基”)或二价(“亚烯基”)直链或带支链的不饱和脂肪族烃基。除非另有说明，否则每个双键的立体化学视情况而定可以是独立地顺式或反式，或E或Z。烯基可以具有2个至10个碳原子，表示为C_{2-10}烯基，或者可以具有1个至6个碳原子，表示为C_{2-6}烯基，或者可以具有1个至4个碳原子，表示为C_{2-4}烯基。合适的烯基的实例可以包括但不限于亚乙基、乙烯基、烯丙基、1-甲基乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,4-戊二烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基和2-甲基戊烯基。

[0084] 如本文所用，术语“炔基”可以指具有至少一个三键的单价(“炔基”)或二价(“亚炔基”)直链或带支链的不饱和脂肪族烃基。炔基可以具有2个至10个碳原子，表示为C_{2-10}炔基，或者可以具有2个至6个碳原子，表示为C_{2-6}炔基，或者可以具有2个至4个碳原子，表示为C_{2-4}炔基。合适的炔基的实例可以包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基和甲基戊炔基。

[0085] 如本文所用，术语“烷氧基”是指直链或带支链的烷氧基(O-烷基)，其中烷基如上所定义。合适的烷氧基的实例可以包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0086] 如本文所用，术语“芳基”是指任选地取代的单环或稠合的多环芳香族碳环(即，具有全碳的环原子的环结构)。芳基的每个环上可以具有6个至10个原子，表示为C_{6-10}芳基。合适的芳基的实例可以包括但不限于苯基、萘基、菲基。如本文所用，术语“芳基”也意指包括任选地取代的部分饱和的双环芳香族碳环部分，其中苯基和环烷基或环烯基稠合在一起以形成环状结构，如四氢萘基、茚基或二氢茚基。芳基可以是端基或桥基。

[0087] 如本文所用，术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠合或螺环多环碳环。环烷基可以在每个环上具有3个至10个原子，表示为C_{3-10}环烷基。合适的环烷基的实例可以包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺环[3.3]庚基、十氢萘和金刚烷基。环烷基可以是端基或桥基。

[0088] 如本文所用，术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的非芳香族单环或多环体系。环烷基可以在每个环上具有5个至10个原子，表示为C_{5-10}环烯基。合适的环烯基的实例可以包括但不限于，环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。环烯基可以是端基或桥基。

[0089] 如本文所用，术语“卤素”或“卤代基”互换使用，指氟、氯、溴或碘。

[0090] 如本文所用，术语“杂环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、双环、稠环或螺环多环碳环，其中至少一个(例如，1个、2个、3个、4个或5个)环原子是独立选自O、N、NH或S的杂原

子。杂环烷基可以在每个环上具有2个至6个碳原子，表示为C_{2-6}杂环烷基。合适的杂环烷基的实例可以包括但不限于，氮丙啶基、氮杂环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、奎宁环基、吗啉基、二氮杂螺[3.3]庚烷(例如，2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷)、四氢噻吩基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。杂环烷基可以是端基或桥基，并且可以通过杂原子或任何碳环原子连接。

[0091] 如本文所用，术语“杂芳基”是指任选地饱和或部分饱和的单环、或稠合多环或芳香族杂环，其中至少一个(例如，1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)环原子是独立选自O、N、NH或S的杂原子。杂芳基可以在每个环上具有1个至9个碳原子，表示为C_{1-9}杂芳基。合适的杂芳基的实例包括但不限于，呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基(例如，1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、吡啶基(例如，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)和三嗪基。双环杂芳基的代表性实例包括但不限于，苯并咪唑基、苯并呋喃、苯并噻吩基、苯并噁二唑基(例如，2,1,3苯并噁二唑基)、噌啉基、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、呋喃并吡啶基、吲唑基(例如，2-吲哚基或3-吲哚基)、异喹啉基(例如，1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基或5-异喹啉基)、萘啶基(例如，1,5-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基等)、吡咯并吡啶基(例如，吡咯[2,3-b]吡啶基)、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基)、喹啉(例如。3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基或8-喹啉基)、喹噁啉基、四氢喹啉基和噻吩并吡啶基。在一种或多于一种实施方案中，杂芳基为具有一个或多于一个氮杂原子的N-杂芳基，例如，取决于特定结构的1个、2个、3个或4个氮杂原子。N-杂芳基也可以具有氮以外的杂原子，但N-杂芳基的特征在于具有至少一个氮杂原子。示例性的N-杂芳基包括咪唑基、吲哚基(例如，2-或3-吲哚基)、萘啶基、吡嗪基、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、吡咯基、嘧啶基、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基或8-喹啉基)、异喹啉基、喹唑啉基、喹噁琳基和三嗪基。如本文所用，术语“杂芳基”还意指包括任选地取代的部分饱和的双环芳香族杂环部分，其中杂环和环烷基或环烯基稠合在一起形成环结构。杂芳基可以是端基或桥基，并且可以通过杂原子或任何碳环原子连接。

[0092] 如本文所用，术语“任选地取代的”在指特定基团时是指该基团可以或可以不被进一步取代或稠合(以形成多环体系)，具有一个或多于一个非氢取代基。对于本领域技术人员来说，合适的任选地取代基将是明显的。示例性任选地取代基可以包括但不限于，羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或CO(O)C_{1-6}烷基。

[0093] 本说明书中对任何现有技术的引用不是也不应被认为是对该现有技术构成公知常识的一部分的承认或任何形式的暗示。

具体实施方式

[0094] 本发明涉及α-葡萄糖苷酶抑制剂，包含α-葡萄糖苷酶抑制剂的组合物，以及其在治疗或预防肺部疾病，特别是肺部感染的用途。特别是，本发明涉及AGI和某些包含AGI的药物组合物通过肺部施用用于治疗或预防呼吸道细菌或病毒感染(即肺部感染)的用途。本文公开的某些AGI当通过肺部途径施用时，可特别适用于治疗病毒性呼吸道感染，特别是冠状病毒相关感染如SARS-CoV-2。

[0095] 如本文所用，术语“肺部施用”在与AGI相关时，是指将AGI直接引入呼吸道(包括上

呼吸道和/或下呼吸道)的任何施用模式。特别是,肺部施用可以包括经口吸入、经鼻吸入或两者。肺部施用可以是特别有利的,因为其可以使药物直接被递送至肺部内进行局部治疗和系统治疗。优选地,AGI经口吸入施用。用于局部AGI递送的经鼻施用可能,例如,受限于对象鼻道的尺寸。此外,经口吸入施用的小颗粒在活性部位的浓度损失可以明显小于经鼻吸入施用的相应颗粒。

[0096] 如先前在WO 2013/016754中所述,制备用于治疗RTI的可吸入制剂的主要技术障碍是以实用和成本效益高的方式设计含有药物的气雾剂,该气雾剂适用于高效递送(例如,>50%剂量递送至治疗位点)、可重复递送(例如,递送剂量的变异系数(CV%)<10%)和高有效载荷(例如,>1mg粉末递送至治疗位点)。虽然干粉剂目前是有吸引力的药物递送方式,但生产适合于高效雾化的微粉化的颗粒是目前重大的技术挑战。吸入后,较大的雾化药物颗粒往往通过撞击和重力沉降沉积在喉的后部和上呼吸道,在那里它们容易发生黏液纤毛清除作用进入胃肠道和随后的新陈代谢中。此外,由于细支气管变窄,较大的药物颗粒不能深入下肺。先前的假设是,对于有效的局部气雾剂运输和递送至呼吸系统,包括气管、支气管和肺泡,可以优选空气动力直径小于5μm的颗粒,而对于深肺、细支气管和肺泡,可以优选空气动力直径小于3μm的颗粒。

[0097] 为了达到靶向吸入递送的目的,优选提供具有空气动力直径尺寸分布的靶向呼吸道的上下两个部位的可吸入气雾剂。在这方面,作为雾化干粉的吸入气雾剂递送可提供有吸引力的递送形式。然而,由于靶向的气雾剂递送所需的小于5μm空气动力直径的药物颗粒的固有内聚力,生成适合高效雾化的微粉化的颗粒具有挑战性。除了这个挑战之外,个别药物物质独特的界面性质所呈现的现实世界差异,其可包括同一物质不同批次的差异。

[0098] 除了上述问题之外,对于任何实用的干粉剂的肺部递送系统来说,特别有利的是,避免或最小化施用时颗粒的团聚、由于较差的流动特性或不一致的团聚而引起的递送剂量的低变化和/或避免或最小化由于粉末黏附至装置壁而导致粉末从递送装置中去除不完全。

[0099] 开发其他可吸入制剂,如用于吸入的液体或混悬剂制剂也存在重大的技术挑战,其中包括平衡药物物质和任何抛射剂、表面活性剂和组合物的其他组分的物理化学性质以及它们之间的相互作用和/或施用装置等的变量。

[0100] 现在认为,肺部施用AGI或包含AGI的组合物可适合于呼吸道感染的治疗。特别是,通过吸入施用的方式递送AGI制剂可适合于维持治疗浓度并避免口服施用AGI时观察到的剂量限制副作用。

[0101] α-葡萄糖苷酶抑制剂

[0102] α-葡萄糖苷酶,如麦芽糖酶、葡聚糖酶、蔗糖酶和葡萄糖淀粉酶,是负责将复杂的碳水化合物分解成葡萄糖的酶,葡萄糖可以被吸收至血流中。α-葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)为碳水化合物类似物,可与α-葡萄糖苷酶可逆结合。如本文所用,术语“葡萄糖苷酶抑制剂”包括任何降低、抑制或损害葡萄糖苷酶的至少一种功能或生物活性的药物。例如,如本文所用,术语“α-葡萄糖苷酶抑制剂”和“AGI”互换使用,并指降低、抑制或损害α-葡萄糖苷酶包括α-葡萄糖苷酶I和II的至少一种功能或生物活性的药物。

[0103] 特别是,在寻求高效治疗RTI,特别是SARSCoV-2的过程中,先前被研究用于治疗用途的AGI可以特别合适。优选地,AGI已被批准用于人类。先前被研究用于治疗用途的示例性

AGI包括阿卡波糖(批准用于治疗2型糖尿病)、麦格司他(NB-DNJ;批准用于治疗I型戈谢病)、米格列醇(批准用于治疗2型糖尿病)、乙格列酯(BAY1248;葡萄糖诱导的胰岛素释放抑制剂)、N-壬基脱氧野尻霉素(NNDNJ;溶酶体β-葡萄糖苷酶的抑制剂和药理学分子伴侣)、N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素(UV-4;SP116;体外和体内抗登革热病毒活性),伏格列波糖(批准用于降低糖尿病患者的餐后血糖水平),栗精胺(体外抗病毒活性),西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺;丙型肝炎病毒(HCV)感染),等等。其他可以适用于人类的已知AGI包括NAP-DNJ(N-(6'-[4″-叠氮基-2″-硝基苯胺]己基)-1-脱氧野尻霉素)、IHVR-19029(3-三-叔丁基-1-环己基-1-[6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-四羟基-2-(羟甲基)哌啶-1-基]己基]尿素)和AMP-DNM(N-金刚烷甲氧基戊基-1-脱氧野尻霉素),等等。然而,如前所述,AGI先前未能为治疗RTI提供可行的临床候选药物,而且先前还没有探索过通过吸入施用AGI的方法。

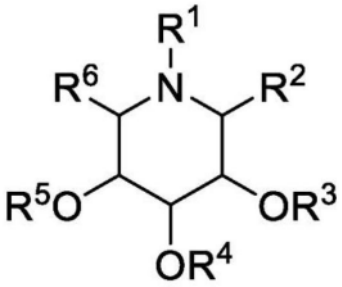
[0104] 举例来说,麦格司他(市场名称为Zavesca®,也称为N-丁基-1-脱氧野尻霉素,NB-DNJ)为AGI,已在许多司法管辖区获得批准,用于治疗戈谢病和尼曼-皮克病。麦格司他最初被确定和开发为抗HIV药物,并在与AZT(齐多夫定)联合使用的第II阶段试验中显示出良好的抗病毒效果。然而,由于担心毒性(其最终是没有根据的),使用麦格司他作为HIV单一疗法的进一步剂量递增试验被停止,针对HIV的研究药物的开发也被停止。麦格司他还被研究为大量其他病毒的抗病毒药物,并已进入第II/第III阶段临床试验,但尚未被批准作为抗病毒药物。麦格司他以100mg胶囊的形式经口服途径递送。对于长期慢性治疗,用于治疗戈谢病的剂量为100mg至300mg,每日三次,尽管在HIV试验和在安全性研究中使用了高剂量。据报道,麦格司他在体外对SARS-CoV-1有活性,其EC_{50}为约100μg/ml,与报道的HIV-1体外有效浓度相似。据报道,麦格司他在培养的细胞中也有很好的耐受性,并几乎没有细胞毒性。

[0105] 现在认为,AGI的肺部递送可以提供治疗呼吸道感染(RTI)的替代方法,特别是当配制为干粉用于吸入时。合适的α-葡萄糖苷酶抑制剂是本领域技术人员已知的,其可以包括但不限于阿卡波糖、麦格司他(NB-DNJ)、米格列醇、乙格列酯(BAY1248)、N-壬基脱氧野尻霉素(NNDNJ)、N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素(UV-4;SP 116)、伏格列波糖、栗精胺、西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)、NAP-DNJ(N-(6'-[4″-叠氮基-2″-硝基苯胺]己基)-1-脱氧野尻霉素)、IHVR-19029((3-三-叔丁基-1-环己基-1-[6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-四羟基-2-(羟甲基)哌啶-1-基]己基]尿素)和AMP-DNM(N-金刚烷甲氧基戊基-1-脱氧野尻霉素)。

[0106] 应当认识到,本文公开的AGI可以具有不对称中心,因此能够以多于一种立体异构的形式存在。因此,本文公开的AGI可以存在单一的立体异构体、外消旋体、和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物。因此,除非另有说明,否则本文提及的任何AGI包括其立体异构体。如本文所用,术语"立体异构体"是指任何两个或多于两个异构体具有相同的分子组成,并仅在其原子基团在空间中的三维排列上不同。立体异构体可以是非对映异构体或对映异构体。在一些实施方案中,本文公开的AGI可以在一个或多于一个不对称中心(例如,大于约90%ee、95%ee、97%ee或99%ee)或其混合物(包括外消旋混合物)处以基本上纯的异构体形式存在。

[0107] 大量已知的AGI,如麦格司他(NB-DNJ)、米格列醇、乙格列酯(BAY1248)、N-壬基脱氧野尻霉素(NNDNJ)、N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素(UV-4;SP 116)、栗精胺、西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)、NAP-DNJ、IHVR-19029和AMP-DNM,每个都具有共同的亚氨基糖结构基序。因此,亚氨基糖衍生物的肺部施用可用于治疗或预防RTI。

[0108] 因此,适用于本发明的AGI可以包括通式(I)的化合物或其立体异构体:

[0109] 

(I)

[0110] 或其药学上可接受的盐,

[0111] 其中:

[0112] R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基或LR^9;

[0113] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团;

[0114] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基;

[0115] R^2选自H、羟基或OC_{1-6}烷基;

[0116] R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或$C(O)C_{1-6}$烷基;

[0117] R^6选自H、羟基或C_{1-6}烷基-OH;

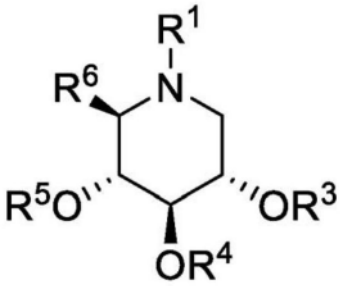
[0118] R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或$C(O)NH-C_{1-6}$烷基;

[0119] 或其中R^1和R^6或R^2和R^6和它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种R^X基团取代的5元或6元杂环烷基环;和

[0120] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或$CO(O)C_{1-6}$烷基。

[0121] 在AGI或式(I)的优选实施方案中,R^2为H。

[0122] 在优选的实施方案中,α-葡萄糖苷酶抑制剂为通式(IA):

[0123] 

(IA)

[0124] 或其药学上可接受的盐,

[0125] 其中:

[0126] R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基或LR^9；

[0127] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

[0128] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

[0129] R^3、R^4、R^4和R^5独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或C(O)C_{1-6}烷基；

[0130] R^6选自H、羟基或C_{1-6}烷基-OH，

[0131] R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或C(O)NH-C_{1-6}烷基；

[0132] 或其中R^1和R^6或R^2和R^6和它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种R^X基团取代的5元或6元杂环烷基环；和

[0133] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或CO(O)C_{1-6}烷基。

[0134] 在通式(I)和/或(IA)的AGI的优选实施方案中，R^3、R^4和R^5均为H。

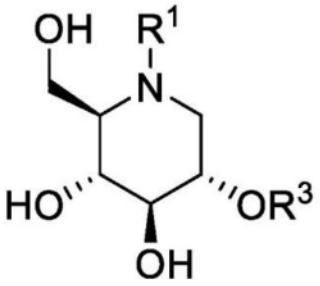
[0135] 在通式(I)和/或(IA)的AGI的优选实施方案中，R^6为CH_2-OH。

[0136] 在通式(I)和/或(IA)的AGI的优选实施方案中，R^3、R^4和R^5均为H，且R^6为CH_2-OH。

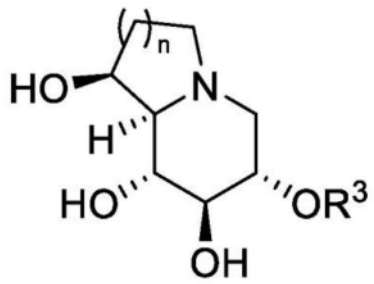
[0137] 在通式(I)和/或(IA)的AGI的优选实施方案中，R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种RX基团取代的5元杂环烷基环。优选地，R^X为羟基。

[0138] 在优选的实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂为通式(IB)或(IC)：

[0139]



(IB)



(IC)

[0140] 或其药学上可接受的盐，

[0141] 其中：

[0142] R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基或LR^9；

[0143] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

[0144] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

[0145] R^3选自H、C_{1-6}烷基或C(O)C_{1-6}烷基；

[0146] R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或C(O)NH-C_{1-6}烷基；

[0147] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或CO(O)C_{1-6}烷基；和

[0148] n为1或2。

[0149] 在通式(I)、(IA)和/或(IB)的AGI的优选实施方案中，R^1为羟基或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基。优选地，R^X为羟基。在其他实施方案中，R^1为LR^9，其中L为C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NH-，且R^9为任选地被一个或两个R^X基团取代的苯基。

[0150] 在通式(IC)的AGI的优选实施方案中，n为1。

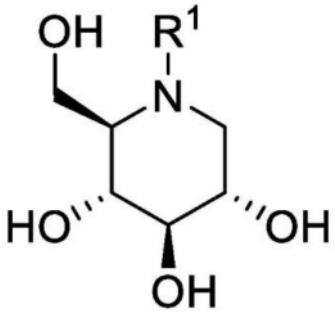
[0151] 在通式(I)、(IA)、(IB)和/或(IC)的AGI的优选实施方案中，R^1为R^9。优选地，L为C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NR^7-。优选地，R^9为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基)、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的苯基或R^8。

[0152] 在通式(I)、(IA)、(IB)和/或(IC)的AGI的优选实施方案中，R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基。优选地，C(O)C_{1-6}烷基为C(O)C_{1-4}烷基，如C(O)-甲基、C(O)-乙基、C(O)-正丙基、C(O)-异丙基、C(O)-正丁基、C(O)-仲丁基或C(O)-叔丁基。

[0153] 在通式(I)、(IA)、(IB)和/或(IC)的AGI的优选实施方案中，R^X可以为C_{1-4}烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基)。在其他优选的实施方案中，R^X可以独立地选自羟基、硝基或叠氮基。在其他实施方案中，R^X可以为金刚烷基。在其他优选的实施方案中，R^X可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基酯。

[0154] 在特别优选的实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂为通式(ID)：

[0155]



(ID)

[0156] 或其药学上可接受的盐，

[0157] 其中：

[0158] R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基或LR^9；

[0159] L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

[0160] R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基，任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基，任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基，任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基，或者

任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

[0161] R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

[0162] R^6为CH_2-OH；

[0163] R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

[0164] 或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成经羟基取代的5元杂环烷基环；和

[0165] 每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

[0166] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基或LR^9；

[0167] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，L为选自C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NR^7-的二价连接基团；

[0168] 在式(ID)的化合物的优选实施方案中，每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基和叠氮基和C_{3-10}环烷基。

[0169] 在通式(ID)的AGI的优选实施方案中，R^1为任选地被一种或多于一种羟基取代的C_{1-10}烷基。优选地，R^1为任选地被羟基取代的C_{1-6}烷基。

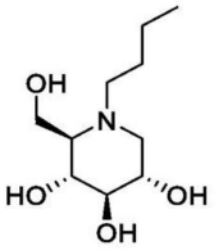
[0170] 在通式(ID)的AGI的其他优选实施方案中，L选自C_{1-6}烷基-O-，优选C_{4-6}烷基-O-，或C_{1-10}烷基-NR^7-，优选C_{4-6}烷基-NR^7-。

[0171] 在通式(ID)的AGI的其他优选实施方案中，R^1为任选地被C_{3-10}环烷基取代的C_{1-4}烷基。优选地，L为C_{1-10}烷基-O-，更优选地为C_{1-6}烷基-O-，且R^9为任选地被C_{6-10}环烷基取代的C_{1-2}烷基。在特别优选的实施方案中，R^9可以为经金刚烷基取代的甲基。

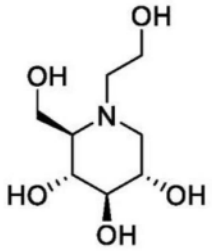
[0172] 在通式(ID)的AGI的其他优选实施方案中，R^1为LR^9且R^9为R^8。优选地，L为C_{1-10}烷基-NR^7-，更优选地为C_{1-6}烷基-NR^7-。优选地，R^7和R^8的至少一个为H或C_{3-6}环烷基(例如，环己基)。在特别优选的实施方案中，R^7为H且R^8任选地被一种或多于一种R^X基团取代的苯基。在另一优选的实施方案中，R^7为C_{3-6}环烷基且R^8为C(O)NH-C_{1-4}烷基。

[0173] 在优选的实施方案中，α-葡萄糖苷酶抑制剂选自：

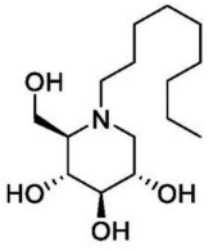
[0174]



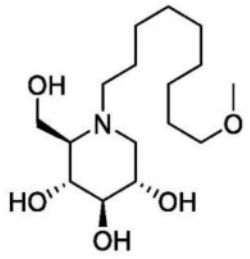
麦格司他 (NB-DNJ)



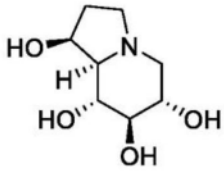
Glyset (米格列醇)



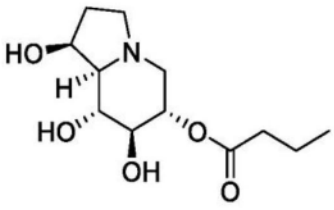
N-壬基脱氧野尻霉素
(NNDNJ)



N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素
(UV-4, SP 116)

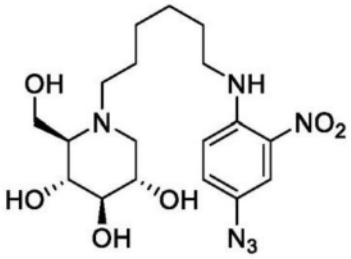


栗精胺

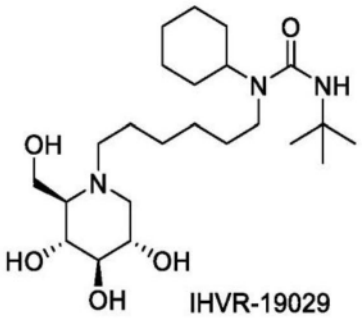


西戈斯韦
(6-O-丁酰栗精胺)

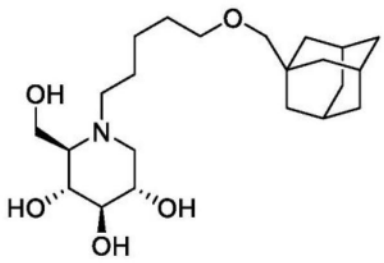
[0175]



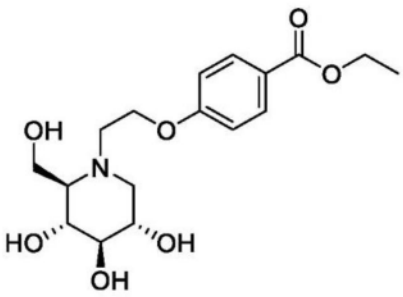
NAP-DNJ



IHVR-19029



AMP-DNM



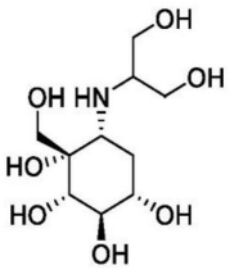
乙格列酯(BAY1248)

[0176] 优选地,α-葡萄糖苷酶抑制剂选自麦格司他(NB-DNJ)、米格列醇、NNDNJ、UV-4、栗精胺、西戈斯韦、NAP-DNJ、IHVR-19029、AMP-DNM和乙格列酯,更优选地选自麦格司他(NB-DNJ)、米格列醇、NAP-DNJ、IHVR-19029和AMP-DNM,甚至更优选地选自NAP-DNJ和AMP-DNM。

[0177] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)或(ID)的实施方案中,在其中特定基团经一种或多于一种R^X基团取代,R^X基团的数目优选为1或2。

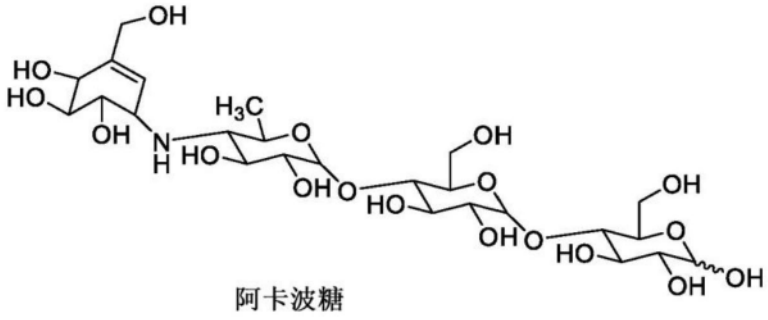
[0178] 其他碳水化合物类似物也可适用于本发明。因此,在另一优选的实施方案中,适用于本发明的AGI为:

[0179]



伏格列波糖

[0180] 在又一优选的实施方案中,适用于本发明的AGI为:

[0181] 

阿卡波糖

[0182] 使用本领域技术人员已知的标准技术可以容易地识别抑制α-葡萄糖苷酶的其他合适的碳水化合物类似物。

[0183] 适用于本发明的AGI可以是可商购的或根据本领域技术人员已知的任何合适的方法制备。本文公开的AGI的立体异构体可以是天然存在的,或者可以通过不对称合成来制备,例如使用手性中间体,或者通过手性拆分来制备。

[0184] 药物制剂

[0185] 应当理解,本文公开的AGI(包括其立体异构体)可以作为药学上的盐、水合物或溶剂合物提供。术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的溶剂合物和水合物,和本文公开的AGI的药学上可接受的其他盐。术语“溶剂合物”包括分子络合物,其包含本文公开的AGI或其立体异构体和一个或多于一个药学上可接受的溶剂合物分子,例如,乙醇。当所述溶剂合物是水时,使用术语“水合物”。还可以预期,本文公开的AGI(包括其立体异构体)可适用于兽医应用。该术语“药学上可接受的盐”还指包括兽医学可接受的溶剂合物和水合物,和本文公开的AGI的兽医学可接受的其他盐。

[0186] 在一些实施方案中,AGI盐可以包括酸加成盐和季胺盐。对于医药学上的途,AGI盐将是药学上可接受的盐,但应当理解,非药学上可接受的盐也属于本发明的范围内,因为这些可用作制备药学上可接受的盐的中间体。药学上可接受的盐包含另一分子,如氯离子、醋酸离子、硫酸盐离子或其他反离子。反离子可以为稳定母体化合物上电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以具有多于一种带电原子。当母体药物中存在多个带电原子时,其药学上可接受的盐将具有多个反离子,这些反离子可以是同一反离子或不同反离子的几个实例。因此,药学上可接受的盐可以在母体化合物中具有一个或多于一个带电原子和/或一个或多于一个反离子。

[0187] 酸加成盐可以由AGI和药学上可接受的无机或有机酸形成,其包括但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、醋酸盐、丙酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、氨基磺酸盐或酒石酸盐。季胺的反离子包括但不限于,氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、柠檬酸根、醋酸根、丙二酸根、富马酸根、氨基磺酸根和酒石酸根。此外,碱性含氮基团可以用低烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,如二甲基硫酸盐和二乙基硫酸盐等试剂季铵化。上述药学上可接受的盐和其他典型的药学上可接受的盐的制备由Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.,1977:66:1-19进行了更全面地描述。

[0188] 在一些实施方案中,AGI盐可以在加入至本文公开的组合物中之前在单独的合成步骤中由该化合物的游离形式制备。又在其他实施方案中,AGI盐可以在制备用于施用的组

合物过程中原位制备。例如,用于施用的组合物还可以包含适当的酸,该酸与游离形式的AGI接触时在原位形成理想的用于施用的药学上的盐。

[0189] 此外,本领域技术人员将认识到,本文公开的AGI可以是结晶形式,或是游离化合物,或是溶剂合物(例如,水合物),并且旨在所有形式都在本发明的范围内。溶剂化方法在本领域内是公知的。

[0190] 本发明还设想了本文公开的AGI(包括其立体异构体)的药学上可接受的衍生物或前药。例如,AGI可以以前药的形式提供,在施用后,对象可以能够(直接或间接)提供AGI或其活性代谢物或其残留物。术语“前药”在其最广泛的意义上被使用,包括那些在体内转化为活性剂的衍生物(即,AGI)。这类衍生物是本领域技术人员容易想到的。作为非限制性实例,本领域的技术人员将理解,西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)是栗精胺的前药。

[0191] 如前所述,本发明包括AGI作为游离碱形式或作为药学上的盐或其溶剂合物用于治疗肺部疾病中的用途。在本文涉及AGI的具体剂量或浓度的情况下,应当理解,该具体剂量或浓度是指AGI的游离碱的浓度或当量。因此,在使用药学上可接受的AGI的盐的情况下,本领域的技术人员将容易理解,关于该盐的浓度或剂量是指AGI的游离碱形式的当量浓度或剂量。

[0192] 本文公开的AGI或其药学上可接受的盐,可以与一种或多于一种药学上可接受的载体、稀释剂、辅料和/或赋形剂一起施用。在使用载体、稀释剂、辅料和/或赋形剂的情况下,它们必须在与组合物的其他成分相容且对对象无害的意义上来说是“药学上可接受的”。这种药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂对于本领域技术人员来说是明显的,并且可能取决于预期的施用方式。例如,载体、稀释剂、辅料或赋形剂可根据制剂是干粉还是液体制剂、制剂是用于经口吸入还是用于经鼻吸入、和/或在液体制剂的情况下是用作喷雾剂还是气雾剂施用而变化。

[0193] 用于本发明中的AGI制剂优选为用于肺部施用的缓释制剂。

[0194] 可以发现用于肺部施用的药物组合物即经口吸入或经鼻吸入的药物组合物的形成或制备的一般考虑,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack出版公司,Easton,Pa.,1980),和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0195] 本文公开的AGI可以通过任何合适的肺部施用方法来施用。肺部施用通常使用加压的定量吸入器、干粉吸入器或雾化器。在优选的实施方案中,本文公开的AGI通过干粉吸入器或鼻喷雾剂施用。有利的是,本文公开的干粉制剂可以避免或最小化施用时颗粒的团聚、由于较差的流动特性或不一致的团聚而引起的递送剂量的低变化和/或避免或最小化由于粉末黏附至装置壁而导致粉末从递送装置中去除不完全。

[0196] 在其他优选的实施方案中,本文公开的AGI通过包括加压的定量吸入器的雾化器施用,雾化器将液体转化为合适尺寸的气溶胶以供在呼吸道中吸入。特别是,加压的定量吸入器可以有利地提供准确和一致的AGI剂量,从而提高剂量的可靠性。制备合适的制剂,包括使用合适的抛射剂,其在本领域技术人员的知识范围内。

[0197] 在一个实施方案中,本文公开的AGI可以作为水溶液以气雾剂的形式递送至对象的肺中。气雾剂可以使用药学上已知的雾化器进行递送。本领域已知的合适的雾化器包括压缩空气雾化器、超声雾化器(包括振动网式雾化器)和声波雾化器。雾化器可以包括仅在

患者的吸气动作中或仅在吸气动作的优化部分递送气雾剂的控制装置。

[0198] 肺部施用通常需要微粉化的颗粒的生成。可以使用干粉吸入器施用微粉化的颗粒，或者可以将干粉配制为液体(例如，溶液剂或乳剂)，用于通过雾化器或鼻喷雾剂施用。微粉化的颗粒通常通过研磨或喷雾干燥来制备。技术人员可以很容易地确定微粉化的颗粒的合适工艺和考虑因素。特别是，在WO 2013/016754中公开了制备通过吸入递送生物活性剂制剂的合适方法，其全部内容通过交叉引用并入本文。

[0199] 特别是，微粉化的颗粒可以通过任何合适的粉碎来制备。例如，可以使用摩损、研磨和共研磨来获得合适尺寸的颗粒。通常，可以使用空气气流粉碎，其中较大的药物颗粒被带入高速空气气流中以诱导碰撞，从而导致颗粒断裂。已知许多形式的如Hosokawa Micron制造的那些空气气流粉碎机，并可以包括螺旋式气流粉碎机或流化床气流粉碎机。或者，其他形式的研磨，如球磨或珠磨。

[0200] 在共磨工艺中，在存在附加的材料的情况下，可以通过任何已知的研磨工艺来形成微粉化的颗粒。

[0201] 已经发现，这种工业微粉化可以在本文公开的微粉化的AGI的表面上诱导无定形区域。在这种情况下，通过对混合材料的剧烈碰撞而发生微粉化，从而导致所需的粉碎。已经观察到，即使是由于机械微粉化而存在的少量无定形材料也会产生物理上不稳定的颗粒，这些颗粒会在粉末内迅速形成固体桥以防止雾化。在这种情况下，通过在研磨步骤中添加第二材料来调整微粉化工艺可能是有利的。因此，微粉化工艺可以优选地在黏附改性剂的存在下在共研磨过程中进行。这类黏附改性剂可以包括但不限于硬脂酸镁或其它金属硬脂酸盐、L-亮氨酸或其衍生物，如三亮氨酸，或其他合适的氨基酸(例如，赖氨酸和半胱氨酸)、肽或脂类材料。优选地，黏附改性剂为L-亮氨酸或硬脂酸镁。相对于AGI的量，黏附改性剂可以以约0.01重量％至10重量％、优选约0.02重量％至5重量％、约0.02重量％至3重量％、或约0.1重量％至2重量％的量存在于共研磨组合物中。

[0202] 在一些实施方案中，微粉化的颗粒包含或组成为AGI。在其他实施方案中，微粉化的颗粒包含或组成为AGI和黏附改性剂。包含本文公开的AGI的微粉化的颗粒制剂还包含一种或多于一种药学上可接受的载体、稀释剂、辅料和/或赋形剂。其他赋形剂可以包括但不限于填充剂、缓冲剂和稳定剂，如味道改良剂或气味改良剂、黏附改性剂、流动剂或溶解改性剂。

[0203] 可以获得微粉化的颗粒并将其工程化至任何已知的颗粒工程系统中，诸如但不限于以下技术：Nektar开发的Pulmosphere™或Pulmosol™技术、Alkermes开发的AIR™多孔颗粒技术、Mannkind开发的Technosphere™技术、Vectura开发的Powderhale™技术、Prosonix的超声波结晶法产生的颗粒、例如由Elan、Hovione或Savara开发的湿纳米研磨技术或干纳米研磨技术产生的颗粒。

[0204] 或者，可以使用喷雾干燥来制备理想微米尺寸范围的含药颗粒。术语“喷雾干燥”是指包括在液体中形成一种或多于一种溶质的溶液或悬浮液，由该液体被物理雾化成单独的液滴，然后这些液滴被干燥以形成干燥的微粒粉末的任何过程。其可以包括任何形式的液滴到颗粒形成过程，也可以包括相关过程，如喷雾-冷冻干燥、喷雾冷却和喷雾干燥。液滴可以通过任何已知的雾化方法形成，包括但不限于压力雾化、气动雾化、两种或多种流体雾化、旋转圆盘雾化、电流体动力学雾化、超声波雾化以及这类雾化方法的任何变体。雾化可

以从一个喷雾源或多个喷雾源进行。液体载体喷雾可以是含水的，也可以是不含水的，并且可以任选地包含共溶剂以及溶解或悬浮的其他组分。优选地，液体包含水。液体可以单独使用水作为溶剂，或其还可以包含一种或多于一种有机共溶剂，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙酮或诸如此类。液体中使用的任何有机溶剂的选择应使其产生的蒸气明显低于任何爆炸极限值或燃烧极限值。液体可以包括在环境条件下为蒸气或固体但在所选工艺条件下以液体形式存在的材料。形成的液滴可以通过以加热的干燥气体的形式施加热量来干燥，或者可以以其他方式施加热量，例如从干燥室的壁上辐射施加或作为微波施加。一旦从该干燥过程中收集，颗粒就可通过真空干燥或冷冻干燥等工艺进一步干燥或调节到受控的水分水平。或者可以通过冷冻、然后干燥或真空的应用来实现干燥。应当认识到，本文也可以考虑获得该颗粒的任何其他方法，例如超临界流体合成、从乳液合成以及形成基本上球形的颗粒的任何其他形式的受控沉淀。

[0205] 当颗粒被喷雾干燥时，它们可以有利地与黏附改性剂如硬脂酸镁或其它金属硬脂酸盐、L-亮氨酸或其衍生物如三亮氨酸或其它肽或脂类材料共同喷雾干燥。优选地，黏附改性剂为L-亮氨酸。Stanifort和Ganderton等人(参见例如，WO 96/23485和WO 00/33811)首次证明了通过共研磨或通过缩合/沉淀添加L-亮氨酸所提供的潜在的有利性质。这项工作表明，这种氨基酸的特殊物理性质提供了其性能增强的行为。此后，几个小组已经研究了L-亮氨酸对粉末雾化提供的益处，尤其是在与活性物质和赋形剂共同喷雾时，然而，该体系中结构-性能关系的真实性质仍然不清楚。更广泛地，喷雾干燥的颗粒结构中的某些肽/蛋白质，例如白蛋白、异亮氨酸或三亮氨酸也可以在使用中提供改进的雾化性能。或者，脂质和脂肪酸材料也可以在该方面提供一些益处，如磷脂(例如DPPC)、卵磷脂。

[0206] 本领域技术人员已知的其它合适的材料也可以包含在待共喷雾干燥的溶液中。

[0207] 在一些实施方案中，可能有必要在喷雾干燥的溶液中用黏附改性剂(例如，L-亮氨酸)喷雾干燥本文公开的AGI，以防止形成物理上不稳定的高度无定形的颗粒。本文公开的某些AGI的无定形形式可以是高度吸湿性的，从而在沉淀成固体形式时，它们立即吸收存在的任何水分，包括喷雾干燥器的大气中的固有水分，即使在刚好低于干燥室的温度也转化为液滴。在这种情况下，从喷雾干燥器中实际回收纯的AGI可能是困难的，而且在回收后暴露在环境大气中可能会使它们在物理上不稳定。因此，在优选的实施方案中，喷雾干燥溶液可以包含相对于AGI的约5重量％至约50重量％的量的L-亮氨酸或其衍生物(例如，异亮氨酸)。优选地，溶液可以包含相对于AGI的约7重量％至约30重量％、约10重量％至约25重量％的量的L-亮氨酸或其衍生物。在优选的实施方案中，溶液可以包含相对于AGI的约20重量％的量的L-亮氨酸。

[0208] 包含黏附改性剂(例如，L-亮氨酸或硬脂酸镁)的干粉制剂的颗粒将有至少一部分黏附改性剂位于表面。颗粒表面黏附改性剂的存在可以降低颗粒团聚的倾向。通过高剪切处理可以提高颗粒表面黏附改性剂的相对比例，从而使黏附改性剂在颗粒表面进一步分散。剪切处理可以使用本领域中已知的任何合适的方法来进行，例如，使用Eirich EL1高剪切搅拌机或Hosokawa Micron Cyclomix或AMS。在优选的实施方案中，表面将包括至少50％、更优选超过75％、最优选超过90％的黏附改性剂覆盖率。据信，黏附改性剂(例如，L-亮氨酸或硬脂酸镁)在表面的浓度可以保护含有干燥的活性药物的颗粒不会团聚和进入水分。可以使用技术如ToFSIMS(飞行时间二次离子质谱仪)或XPS(X射线光电子能谱)来直接

测量表面是否存在黏附改性剂。或者，可以通过反相气相色谱法对其进行评估。评估表面是否存在黏附改性剂的优选方法是通过测量粉末内聚力的间接方法。

[0209] 在一些实施方案中，包括本文公开的AGI的干粉的微粉化的颗粒具有用于雾化和吸入的合适尺寸。例如，微粉化的颗粒可以具有小于15μm，如小于10μm、或小于6μm、或小于5μm、或小于3μm或小于2μm的物理尺寸。根据该实施方案的颗粒将具有小于10μm、优选小于5μm、或小于3μm的质量中值空气动力学直径。

[0210] 通常，除了上述的尺寸当量之外，90体积％的颗粒可以具有小于10μm、小于8μm、或小于6μm或小于5μm或小于3μm的空气动力学直径。

[0211] 在一些实施方案中，本文公开的喷雾干燥制剂包含或组成为AGI和黏附改性剂。优选地，喷雾干燥的制剂为AGI和黏附改性剂的二元混合物。

[0212] 在包含本文公开的AGI的微粉化的颗粒还包含一个或多于一个药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的情况下，这些药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂也可以用存在于其表面的L-亮氨酸或硬脂酸镁或其他黏附改性剂制备。当这些是中值直径通常大于20微米或大于40微米的较大的载体颗粒，则可以通过高剪切混合用黏附改性剂包覆。较大的载体颗粒可以包含乳糖、甘露醇或其他已知用作吸入器载体的赋形剂。一些载体可以小至10微米，特别是在用黏附改性剂包覆时，并且在本领域中也可以被称为流化助剂。

[0213] 本文公开的粉剂还可以通过与任何已知的载体颗粒或其他添加剂赋形剂如风味改良剂、气味改良剂或感官改良剂组合来配制。也可以通过将粉末造粒成具有改进的粉末流动的软颗粒，并相应地适当选择干粉吸入器来实现一些改进。

[0214] 干粉制剂的颗粒通常具有小于10μm、更优选小于5μm和最优选小于3μm的质量中值空气动力学直径。

[0215] 如本文所用，术语“空气动力学直径”(Dae)被定义为单位密度的等体积球体的直径，其终端沉速与所讨论的实际颗粒相同。药物粉末的肺沉积通常用颗粒的空气动力学行为来表示。术语“质量中值空气动力学直径”(“MMAD”)是根据空气动力学直径分级的颗粒尺寸分布的统计表示，本文定义为在质量加权基础上表示的中值空气动力学直径，是气溶胶科学家广泛接受的参数。质量中值空气动力学直径(MMAD)可以通过美国药典规定的药典撞击器法、通过使用安德森级联撞击器或新一代撞击器(NGI)来测量。在这方面，为了使干粉高度可雾化，颗粒一般将具有小于10μm、优选小于6μm、优选小于5μm、更优选小于3.5μm或最优选小于2μm的质量中值空气动力学直径。

[0216] MMAD也可以使用激光散射法，如通过使用Malvern Mastersizer 3000仪器来估计。虽然Malvern Mastersizer 3000测量的是质量中值直径(MMD)，而不是MMAD，但在颗粒密度接近于混合材料密度的情况下，MMD可用于估计MMAD以用于比较分散性测试。术语“质量中值直径”(“MMD”或“D50”)是指气溶胶质量的一半包含在具有较小直径的颗粒中而另一半包含在具有较大直径的颗粒中的颗粒直径。优选地，本文公开的干粉制剂的颗粒通常具有小于10μm、更优选小于5μm和最优选小于3μm的MMD。本文公开的包含黏附改性剂的干粉制剂的颗粒的MMD比相应的不含黏附改性剂的制剂的MMD低。例如，在0.2巴的分散压力下测量的本文公开的包含黏附改性剂的干粉制剂的MMD比不含黏附改性剂的制剂低5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或多于50％。优选地，在0.2巴的分散压力下测量的本文公开的包含黏附改性剂的干粉制剂的MMD比不含黏附改性剂的制剂低至少25％。

[0217] 例如,可以通过控制喷雾干燥过程中液滴的形成来控制MMAD。例如,喷嘴尺寸、气流速度和干燥工艺的选择可用于形成给定尺寸并具有窄尺寸分布的液滴。WO 2004/093848中讨论了控制颗粒尺寸和提高喷雾干燥粉末的细颗粒剂量的合适方法。发射剂量(ED)是启动后从装置发射的活性剂的总质量。它不包括留在装置内表面或外表面上的材料,或留在计量系统,包括例如胶囊或鼓泡中的材料。ED是通过收集装置的总发射质量来测量的。可以在通常被定义为剂量均一性取样设备(DUSA)的仪器中进行,并通过有效的定量湿法化学分析(重量法是可行的,但精确度较低)进行回收。或者,在使用撞击器或冲击器的情况下,ED是通过结合在各撞击器或冲击器系统的所有阶段收集的剂量来测量的。

[0218] 细颗粒剂量(FPD)是在空气动力学颗粒尺寸小于限定的限值的情况下,在启动后从装置中发射出的活性剂的总质量。如果没有明确说明为替代的限值,则该限值通常取为5μm,如3μm、2μm或1μm等。FPD是使用撞击器或冲击器,如双级冲击器(TSI)、多级冲击器(MSI)测量。安德森级联撞击器或新一代撞击器(NG1)。当使用TS1时,FPD通常取为6.4μm,因为该冲击器只有一个割点,在该值上估计。每个撞击器或冲击器均具有为每个阶段预先确定的空气动力学颗粒尺寸收集割点。然后通过解释通过有效的湿法化学分析(重量法是可行的,但精确度较低)来定量逐级活性剂回收率来获得FPD值,该回收率其中要么使用简单的阶段切割来确定FPD,要么使用逐级沉积的更复杂的数学插值法来确定FPD。细颗粒分数(FPF)通常定义为FPD除以ED,以百分比表示。在本文,ED的FPF称为FPF(ED),计算公式为:FPF(ED)=(FPD/ED)×100%。细颗粒分数(FPF)可以定义为FPD除以MD,以百分比表示。在本文,MD的FPF称为FPF(MD),计算公式为:FPF(MD)=(FPD/MD)×100%。FPF(MD)也可以被称为“剂量效率”,是指药物干粉制剂当从递送装置分配时,低于具体的空气动力学颗粒尺寸的剂量。

[0219] 在优选的实施方案中,本发明所述之用途的干粉制剂具有至少约40%、优选约40%至99%、更优选约50%至99%、甚至更优选约60%至99%的FPF(ED)。此外,在优选的实施方案中,本发明所述之用途的干粉制剂优选具有至少约350%、优选约40%至99%、更优选50%至99%的FPF(MD)。优选地,黏附改性剂如L-亮氨酸或硬脂酸镁,占本文公开的粉末制剂的干燥成分的约5重量%至50重量%。更优选地,根据本发明的干粉制剂可以包含制剂的干燥成分的约10重量%至40重量%的量的黏附改性剂。优选地,黏附改性剂如L-亮氨酸或硬脂酸镁,占本文公开的制剂的含有活性药物的颗粒的约0.2重量%至20重量%。更优选地,黏附改性剂占制剂的含有活性药物的颗粒的0.25重量%至10重量%。

[0220] 用于口服和/或经鼻可吸入制剂的其他合适的载体、稀释剂、辅料和/或赋形剂将是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,本文公开的组合物还包含抗氧化剂、表面活性剂、助溶剂、黏合剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、pH调节剂、感官剂、防腐剂、透皮吸收促进剂、螯合剂、甜味剂、芳香剂、掩味剂、气味改良剂或着色剂。还可以加入黏度增强剂(例如,甘油、PVP或改性纤维素)为制剂提供额外的黏度、保湿性和/或满意的质地和气味。此外,本文公开的制剂的一些剂或组分可以同时起作用,例如,作为pH调节剂和渗透压调节剂,或者作为感官剂和助溶剂。在为特定功能选择本文所述制剂的给定药物或组分的情况下,决不能认为其仅限于单一功能。本领域技术人员应当理解,药物或组分可以另外执行替代或多种功能。

[0221] 在一些实施方案中,本文公开的AGI和/或其干粉制剂可以制备为药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂或类似的这类多相组合物或其他技术已知的药物分散体。优

选地，剂型包括等渗盐水载体和药学上可接受的缓冲液。对于雾化，制剂中还可以包含一种或多于一种抛射剂。合适的抛射剂会是本领域的技术人员已知的。

[0222] 在一些实施方案中，本文公开的AGI的制剂可以制备为用于肺部施用的水溶液剂或混悬剂。在本发明的制剂是水溶液剂或混悬剂的情况下，制剂可以包含大于总组合物的50重量％、优选大于总组合物的约60重量％、更优选大于总组合物的约70重量％、甚至更优选大于总组合物的约80重量％的水。又在其他实施方案中，在本文公开的制剂是水溶液剂或混悬剂的情况下，制剂可以包含总组合物的约80重量％至约99重量％、更优选总组合物的约85重量％至约98重量％的水。

[0223] 除了活性成分外，本文公开的液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂，例如，增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁烯二醇、二甲基甲酰胺，油类(例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、和芝麻油)、甘油、四氢糠醇，聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯，及其混合物。除了惰性稀释剂外，液体制剂还可以包含辅料，如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、芳香剂、和香精。公认的是附加的惰性稀释剂还可以用作例如透皮吸收促进剂、共溶剂或诸如此类。

[0224] 因此，本发明涉及包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂的可吸入组合物。组合物可以为口服可吸入组合物、经鼻可吸入组合物或两者。在优选的实施方案中，干粉制剂以气雾剂的形式施用。

[0225] 包含本文公开的用于肺部施用的AGI的药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法制备。通常，这类制备方法包括以下步骤：使AGI与一种或多于一种载体、稀释剂、辅料、赋形剂或其他辅助成分(例如，黏附改性剂)结合，然后，如果必要和/或需要，将产品成型和/或包装成理想的单剂量单位或多剂量单位。

[0226] 在某些实施方案中，单位剂量组合物是包含如上所述的AGI的日剂量或日单位、日子剂量或其适当部分的组合物。如本文所用，“单位剂量”是包括预先确定的量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将被施用于对象的活性成分(即，AGI)的剂量和/或该剂量的有效分数，例如，该剂量的二分之一或三分之一。

[0227] 治疗用途

[0228] 本文公开的AGI或包含AGI的组合物可适用于治疗或预防呼吸道感染(RTI)，包括上RTI、下RTI或其组合。此外，本文公开的AGI可适用于治疗或预防病毒性RTI、细菌性RTI或其组合。因此，在一些实施方案中，本文公开的AGI可适用于同时治疗或预防病毒性RTI和细菌性RTI。

[0229] 还可以预期，除了治疗或预防病毒性RTI和/或细菌性RTI之外，本文公开的AGI还可以，例如，通过调节与这种炎症相关的一个或多于一个受体来额外地治疗或预防已知会触发局部炎症反应的肺部感染的任何炎症后遗症。因此，在一些实施方案中，本文公开的AGI可适用于同时治疗或预防病毒性RTI和任何相关的炎症，或细菌性RTI和任何相关的炎症，或病毒性RTI和细菌性RTI两者以及与病毒性RTI和细菌性RTI中的一个或两者相关的任何炎症。这可以特别有利于改善与炎症反应相关的肺部感染的治疗结果，如SARS-CoV-2。

[0230] 还可以预期，本文公开的包含L-亮氨酸的制剂还可用于治疗或预防已知会触发局部炎症反应的肺部感染的任何炎症后遗症，因为已知L-亮氨酸在正常细胞中代谢产生β-羟基β-甲基丁酸酯(HMB)，L-亮氨酸已被表明具有抗炎特性。因此，在一些实施方案中，本文公

开的AGI制剂可以包含HMB。

[0231] 本文公开的AGI可特别适用于呼吸道病毒感染的治疗。病毒通常缺乏自己的糖基化机制,并因此依赖宿主的机制进行病毒复制。病毒复制通常涉及糖蛋白,例如作为宿主细胞表面受体和/或病毒附着和融合蛋白。这些糖蛋白在宿主内质网(ER)中经历糖基化、成熟和折叠。AGI,更具体地亚氨基糖,靶向对于进入糖蛋白折叠周期至关重要的葡萄糖苷酶,干扰这些必需糖蛋白的成熟并导致错误折叠(Alonzi等人,Biochem Soc Trans.,2017,45(2),571-582)。因此,AGI被认为具有广谱的抗病毒活性。有利地是,广谱抗病毒药物如本文公开的AGI可用于治疗呼吸道的病毒合并感染,包括其中两个或多于两个病毒感染同时发生在呼吸道中的情况。因此,在一些实施方案中,本文公开的AGI可用于治疗或预防一个或多于一个(例如,两个或三个)病毒性呼吸道感染。

[0232] 可由本文公开的AGI治疗的呼吸道的病毒感染包括但不限于由腺病毒、冠状病毒、肠道病毒、人类偏肺病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或鼻病毒或其任意组合引起的感染。在优选的实施方案中,本文公开的AGI可适用于治疗冠状病毒,例如,中东呼吸综合征(MERS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒1(SARS-CoV-1)、严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)、229E、NL63、OC43和HKU1。在特别优选的实施方案中,本文公开的AGI可适用于治疗SARS-CoV-2。本文公开的AGI可特别用于治疗目前在人类中引起重大疾病的病毒和/或与对引发未来流行/大流行构成潜在风险的病毒有关的病毒。这类病毒可包括以下科:正黏病毒科(例如,甲型流感H3N2、甲型流感H1N1(例如pdm09)和乙型流感)、副黏病毒科(例如,Nipah(Niv)、呼吸道合胞病毒A和呼吸道合胞病毒B)、冠状病毒科(例如,SARS、MERS、人类冠状病毒OC43)和小RNA病毒科(EV68、脊髓灰质炎和肠道病毒)。

[0233] 用于评估抗病毒活性的合适试验包括但不限于病毒灭活试验、空斑减数试验、细胞病变抑制试验、结合试验与融合试验(参见,例如,Antiviral Methods and Protocols.Gong,E.Y.,Ed.2013.MIMB,volume 1030)。其他合适的抗病毒试验对于本领域技术人员来说是明显的。已经证明本文公开的AGI具有体外抗各种病毒性RTI的活性,包括严重急性呼吸综合征(SARS),例如,SARS-CoV-2、流感、副黏病毒和小RNA病毒。许多包膜病毒,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)、登革病毒、丙型肝炎病毒(HCV)和乙型肝炎病毒(HBV)、冠状病毒(例如,MERS、SARS和HCoV-229E等)也可以被体外AGI抑制。Watanabe和同事(MTT colorimetric assay system for the screening of anti-orthomyxo-and anti-paramyxoviral agents.JVirol Methods 1994,48(2-3),257-65),Bond和同事(The discovery of1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ones as a new class of respiratory syncytial virus(RSV)fusion inhibitors.Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters.2014,25(4),969-975)以及MacDonald和同事(Potent and Long-Acting Dimeric Inhibitors of Influenza Virus Neuraminidase Are Effective at a Once-Weekly Dosing Regimen.Antimicrobial Agents And Chemotherapy,2004,4542-4549)描述了评估抗流感病毒和副黏病毒活性的合适的试验。Feil和同事(An Orally Available 3-Ethoxybenzisoxazole Capsid Binder with Clinical Activity against Human Rhinovirus.ACS Med.Chem.Lett.2012,3(4),303-307)描述了用于小RNA病毒的合适的试验。

[0234] 本发明人使用SARS-CoV2病毒斑点减少试验(Viroclinics,荷兰)发现某些AGI对

至少一种SARS-CoV-2毒株表现出良好的体外活性(例如,IC_{50}<100μg/mL)。在一些实施方案中,某些AGI对两种、三种或多于三种SARS-CoV-2毒株表现出良好的体外活性。例如,已发现米格列醇、麦格司他(NB-DNJ)和伏格列波糖对至少一种SARS-CoV-2毒株具有活性。已发现IHVR-19029、NAP-DNJ和AMP-DNM对至少三种SARS-CoV-2毒株具有活性。特别是,利用SARS-CoV2病毒斑点减少试验表明,NAP-DNJ和AMP-DNM的IC_{50}<10μg/mL和IC_{90}<40μg/mL。鉴于NNDNJ、乙格列酯和UV-4比麦格司他和米格列醇更亲油,预期这些化合物在体外也将表现良好的抗SARS-CoV-2活性。此外,尽管西戈斯韦在病毒斑点减少试验中显示IC_{50}>200μg/mL,Rajasekharan等人(病毒,2021,13,808)最近使用设计表达ACE2受体的人类细胞系Huh7(Huh7-hACE2细胞)证明了西戈斯韦对SARS-CoV-2(EC_{50}为1±0.2μM)的活性。还发现麦格司他在该体系中具有活性(EC_{50}为19.9±3.4μM)。在两种情况下,治疗后活核数量增加,这是由于直至测试的最高浓度(分别为500μM和200μM),核免受感染和细胞毒性不足的结果。两种药物的CC_{50}也通过细胞增殖测试测定,其值均超过1000μM。

[0235] 众所周知,细胞系的性质可以通过例如,受体表达的影响、酶的差异表达和与前药激活相关的其他过程、宿主靶标的表达和活性的差异,如参与翻译后修饰的葡萄糖苷酶等,对体外系统中可证明的活性产生影响。因此,与Rajasekharan等人报道的使用不同的试验和替代的细胞系的高活性相比,病毒斑点减少试验中前药西戈斯韦的相对无活性证明了发现具有SARS-CoV-2活性的AGI可能是具有挑战性的。在该方面,人们认为在Rajasekharan等人使用的试验方法中,西戈斯韦代谢为栗精胺,而病毒斑点减少试验缺乏必要的酶转化。因此,预期西戈斯韦和栗精胺在体内都能抑制SARS-CoV-2。

[0236] 因此,在优选的实施方案中,本发明提供了治疗和预防冠状病毒感染的方法。特别是,本文所述的式(ID)的AGI或其药学上可接受的盐,可以特别适于治疗冠状病毒感染,特别是SARS-CoV-2。式(ID)的AGI的实例可以适于治疗SARS-CoV-2,其包括麦格司他(NB-DNJ)、米格列醇、NNDNJ、UV-4、栗精胺、西戈斯韦、NAP-DNJ、IHVR-19029、AMP-DNM和乙格列酯。其他AGI也可以适于治疗冠状病毒感染,特别是SARS-CoV-2,如6-(1,3-二羟基丙-2-氨基)-4-(羟甲基)环己烯-1,2,3-三醇(volgibose)。

[0237] 可由本文公开的AGI治疗的呼吸道细菌感染包括但不限于由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎霉浆菌、军团菌、厌氧菌、结核分枝杆菌、鹦鹉热披衣菌、沙眼衣原体或肺炎衣原体或其任意组合引起的感染。细菌感染可存在于上RTI、下RTI或两者。合适的抗细菌试验对于本领域技术人员来说是明显的。例如,可根据CLSI《需氧菌的稀释法抗菌药物敏感性试验,批准标准,第9版》临床和实验室标准协会,950West Valley Road,Suite 2500,Wayne,Pennsylvania 19087,USA,2012中描述的方法进行测定。

[0238] 本文公开的AGI可施用于有治疗RTI需要的对象,或者其也可以在预防意义上施用。特别是,本发明的方法明显可用于预防以及减轻呼吸道感染的症状。因此,本文提及的“治疗”或诸如此类可包括如预防性治疗以及急性病症或症状的治疗性治疗。因此,在一个或多于一个实施方案中,本发明提供了用于治疗呼吸道感染的治疗性用途的AGI。在其他实施方案中,本发明提供了用于治疗呼吸道感染的预防性用途的AGI。

[0239] 因此,本发明涉及治疗或预防呼吸道感染的方法,方法包括向对象肺部施用有效量的本文公开的AGI。

[0240] 本发明还涉及AGI在制备用于治疗或预防对象呼吸道感染的药物中的用途，其中治疗或预防包括向对象肺部施用AGI。

[0241] 本发明还涉及AGI用于通过肺部施用治疗或预防对象的呼吸道感染的用途。

[0242] 关于疾病的术语“治疗”是指减轻或消除疾病的原因和/或影响。如本文所用，术语“治疗”是指由于施用一种或多于一种疗法(例如，一种或多于一种治疗剂，如本文公开的化合物或组合物)而减轻或改善疾病的进展、疾病的严重程度和/或持续时间，或改善疾病(即，“控制”而非“治愈”疾病)的一种或多于一种症状(例如，一种或多于一种可辨别的症状)。在具体的实施方案中，术语“治疗”是指改善本文公开的疾病的至少一种可测量的物理参数。在其他实施方案中，术语“治疗”是指通过例如稳定的可辨别的症状在物理上或通过例如稳定的物理参数在生理上或两者兼有，来抑制本文公开的疾病的进展。

[0243] 本文所用的术语“预防”和“预防性”是指预先施用药物以避免或预防一种或多于一种疾病症状的出现。医药领域的普通技术人员认识到，术语“预防”不是绝对的术语。在医药领域中，应理解为指预防性地施用药物以基本上减少疾病的可能性或严重性或减弱疾病的症状，这是本公开中意旨的意义。如在本领域的标准文本，医师案头参考中所用，关于疾病的术语“预防”是指在疾病完全显现之前避免疾病的原因、影响、症状或进展。

[0244] 在一些实施方案中，有需要治疗或预防呼吸道感染的对象为哺乳动物。本文所用的术语“哺乳动物”包括人类、灵长类动物、家畜动物(例如，马、牛、羊、猪、驴)、实验室试验动物(例如，小鼠、大鼠、豚鼠)、伴侣动物(例如，狗、猫)和圈养野生动物(例如，袋鼠、鹿、狐狸)。优选地，哺乳动物为人类。

[0245] 本文公开的AGI将以治疗有效量向有此需要的对象施用。在一些实施方案中，治疗有效量为在治疗上有效的量或在预防上有效的量。本文所用的术语“治疗有效量”是指AGI的量足以治疗或减轻与呼吸道感染相关的症状。待施用的化合物的治疗有效量将由这些因素决定，并是改善、治愈或治疗疾病或其一种或多于一种症状所必需的增加的最大耐受剂量或最小量。术语“预防有效量”是指有效预防或基本上减少获得疾病或病症的机会，或在获得疾病或病症之前降低其严重程度，或在症状发展之前降低其一种或多于一种症状的严重程度的量。大致来说，预防措施分为一级预防(防止疾病或症状的发展)和二级预防(由此疾病或症状已经发展，并保护患者免受这一过程的恶化)。预防可包括暴露后预防(例如，对已知已暴露于RTI的对象施用有效量的本文公开的AGI)。如本文所用，术语“有效量”涉及AGI的量，当根据理想的剂量方案施用时，所述AGI提供理想的治疗活性。例如，AGI或其立体异构体的有效量可以为足以抑制、减慢、中断、停止、防止或阻止病毒或细菌生长或复制的量。合适的有效量可取决于患者的年龄、性别、体重和一般健康状况，并可由主治医生决定。合适的剂量范围为每kg体重每剂量约0.1ng至100g。剂量可以为每kg体重每剂量1g至10g，如每kg体重每剂量1mg至1000mg。在一个实施方案中，剂量可以为每kg体重每剂量1mg至500mg。在另一个实施方案中，剂量可以为每kg体重每剂量1mg至250mg。在又另一个实施方式中，该剂量范围可以为每kg体重每剂量1mg至200mg，如最高每kg体重每剂量50mg。

[0246] 关于本文公开的化合物、组合物或制剂，术语“施用”是指将活化剂(即，AGI)引入需要治疗的对象的体系中。当将活化剂与一个或多于一个其他活化剂组合提供时，应当理解，施用包括同时和/或顺序引入AGI和其他活化剂。

[0247] 在某些实施方案中，每天向70kg成人施用一次或多于一次AGI的有效量可以包括

每单位剂型约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约200mg、约0.001mg至约1500mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的提取物或化合物。

[0248] 在某些实施方案中，本文公开的可吸入组合物的剂量水平可以足以每天递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、以及约1mg/kg至约25mg/kg的对象体重，每天一次或多于一次，以获得理想的治疗效果。

[0249] 每剂量施用的AGI的量或施用的组合物的总体积将取决于症状的性质和严重程度、患者的年龄、体重和一般健康状况以及施用方式等因素。应当认识到，本文公开的药物组合物中赋形剂、溶剂、稀释剂、盐、增稠剂、感观剂、缓冲剂和/或任何附加成分的相对量也可以取决于所治疗对象的身份、大小和/或状态以及施用方式。

[0250] 例如，在一些实施方案中，与口服吸入剂型相比，鼻吸入剂型实现治疗等效效果所需的AGI的剂量可能更大。本文所用用的术语“治疗等效”是指包含相同活性剂的不同组合物，其彼此产生相同的临床效果和安全性和/或药物等效物。

[0251] 本文公开的可吸入制剂可以以单剂量或一系列计量施用。合适的剂量和给剂方案可以由主治医师决定，并可取决于正在治疗的具体疾病、疾病的严重程度以及对象的一般年龄、健康状况和体重。应当理解，本文所述的剂量范围为成人施用所提供的药物组合物提供了指导。施用的量可以由执业医师或本领域技术人员确定。

[0252] 本文公开的制剂可以通过任何合适的肺部递送方法施用于有此需要的对象。用于肺部施用的合适方法，包括经口吸入和经鼻吸入，是本领域技术人员公知的。

[0253] 优选地，本文公开的可吸入组合物可以以气雾剂的形式施用。特别是，本文公开的干粉制剂可以使用本领域已知的设备和技术施用。在该方面，本领域中描述了许多用于允许患者吸入干粉的吸入装置，且该设备可用于施用本发明的干粉剂。

[0254] 干粉吸入器装置(DPI)在本领域中是公知的，并且有各种不同的类型。通常，干粉储存在装置内，并在装置启动时从储存位置取出，于是粉剂以粉末羽流的形式从装置中排出，然后被对象吸入。在大多数DPI中，粉剂以单一方式储存，例如，储存在含有预定量的干粉制剂的囊泡或胶囊中。一些DPI具有粉剂贮库，粉剂的剂量在装置内被测量出来。当治疗可能是单独治疗中的一剂或少量剂量时，这些储存装置可能不太受欢迎。

[0255] 干粉吸入器可以是被动的或主动的。被动吸入器是指利用患者向内呼吸时通过装置吸入的空气来雾化粉末的吸入器，而主动装置是指通过单独的能源将粉末雾化的装置，该能源例如可以是压缩气体的来源，如Nektar Exubera装置或Vectura ASpirar装置，或者是机械能量的形式如振动(如微剂量装置)或冲击。

[0256] 适用于在本发明用途的干粉吸入器装置包括“单剂量”装置，例如Rotahaler™、Spadimer™和Diskhaler™，其中以例如单剂量胶囊或囊泡的形式将单剂量粉末组合物引入装置中。装置可以呈现为预先计量的，例如在泡状条中具有粉剂(与GSK Diskus装置一样)，其中预先计量的形式包括多个剂量)，或者在患者插入预先计量的外部剂量形式时，例如包含药物的胶囊(例如Boehringer Ingelheim Handihaler或MIAT Monodose)。或者，该装置可以是贮库装置，其中在处理病人期间从粉剂贮库(例如Astra Turbuhaler)在装置内计量粉剂剂量。可以使用这些吸入器装置类型的任何。

[0257] 该装置可以优选为一次性用途的装置，或设计用于少量剂量用途的装置，并且可以是一次性的。例如，Twinercer装置、Direct Haler装置、TwinCaps装置或Puff-Haler装置。这些装置的优点是它们的简易性，组件数量少和成本低。优选地，装置具有少于10个独立的组件是优选的。更优选地，具有5个或少于5个，最优选地具有3个或少于3个。有许多与递送装置相关的因素会影响所实现的给剂效率。首先，是剂量的提取。此外，产生的粉末羽流的动力学也会影响剂量递送。优选地，该装置将允许高发射剂量和高效解聚。高效解聚通常与启动时的高水平粉末冲击有关。该装置可以具有低、中或高的空气流动阻力。本领域技术人员将理解，本发明的组合物可以用被动吸入器装置或主动吸入器装置施用。

[0258] 本文公开的经鼻可吸入组合物可以使用本领域技术人员已知的任何合适的方法施用。例如，本文公开的鼻内组合物可以作为喷雾剂或滴剂施用。因此，含有鼻内制剂的合适的商业包装可以在本领域已知的任何喷雾容器中。在一个或多于一个实施方案中，本文公开的制剂可以通过喷雾装置或容器施用。喷雾装置可以为单一的单剂量系统或多剂量系统，例如包括瓶、泵和/或致动器。这类喷雾装置是可商购的。合适的商业的喷雾装置包括可从NEmera、Aptar、Bespak和Becton-Dickinson获得的那些。又在其他实施方案中，本文公开的制剂可以通过，如美国专利第5655517号中所述的静电喷雾装置施用。根据本发明的用于经鼻吸入施用制剂的其他合适的装置包括通过滴管、注射器、挤压瓶和本领域中已知的任何其他装置，用于以准确和可重复的方式经鼻施用。

[0259] 用于通过经鼻吸入来施用本文公开的组合物的喷雾装置可以是一次性定量喷雾装置、多次使用的定量鼻雾化装置，并且不限于将溶液喷雾至每个鼻孔中，而是可以作为来自柱塞、注射器或诸如此类的温和液流或者作为从单剂量或多剂量挤压瓶中挤出的液滴，或者本领域中已知的其他装置，用于以准确和可重复的方式经鼻吸入施用。

[0260] 在一个或多于一个实施方案中，适用于本发明的喷雾装置通常可以在单次喷雾驱动中递送0.01mL至0.15mL的体积液体。鼻喷雾剂产品的典型给剂方案可以为单鼻孔喷一次至每个鼻孔喷两次。也可以进行相同鼻孔的重复给剂。

[0261] 公认的是，可以修改肺部施用的给剂方案，包括重复给剂方案，以获得所需的药物代谢动力学曲线。此外，可以修改给剂方案以实现与RTI相关的症状的严重程度的快速降低，优选终止。在一个或多于一个实施方案中，可以每1小时、每2小时、每3小时、每4小时、每5小时、每6小时、每7小时、每8小时、每9小时、每10小时、每11小时、每12小时、每13小时、每14小时、每15小时、每16小时、每17小时、每18小时、每19小时、每20小时、每21小时、每22小时、每23小时或每24小时重复给剂一次。在一些实施方案中，可能需要增加重复给剂增量，以实现减轻RTI症状的严重程度或终止。例如，可能需要将每次重复剂量增加25％、50％、75％、100％、150％或200％，以实现减轻RTI症状的严重程度或终止。

[0262] 在某些实施方案中，可以设想，本文所述的AGI可以作为其它传统药物的替代品或替代物施用于有此需要的对象。在其他实施方案中，可以设想，本文所述的AGI可以作为传统药物的补充或辅助施用于有此需要的对象。还在其他实施方案中，可以设想，本文所述的AGI可以在没有辅助治疗的情况下施用于有此需要的对象。

[0263] 用本文公开的AGI代替用于治疗呼吸道感染的传统药物可以是有利的，特别是在传统药物与一个或多于一个不良反应有关的情况下。

[0264] 联合疗法

[0265] 在其他实施方案中，本文公开的AGI(包括其立体异构体)可以与一种或多于一种其他药物一起在离散的时间段内施用于有此需要的对象，以解决RTI的具体症状。还在其他实施方案中，有此需要的人的可以在治疗期内用AGI和一种或多于一种其他药物(顺序或联合施用)治疗。例如，在需要附加或协同治疗效果的情况下，这种组合疗法可以特别有用。

[0266] 本文公开的AGI可与一种或多于一种其他治疗剂联合治疗。对于与超过一种活性剂的联合治疗，其中活性剂为单独的剂量制剂，可以单独或联合施用。此外，一种要素的施用可以在另一种药物施用之前、同时或之后进行。

[0267] 本文所用的短语“组合疗法”应当理解为使用第一种量的例如本文所述的AGI或其药学上可接受的盐和第二种量的其他合适的治疗剂来施用有效量。

[0268] 当与其他药物联合施用时，第二种药物的“有效量”将取决于所使用的药物类型。对于批准的药物来说，合适的剂量是已知的，并且可以由本领域的技术人员根据对象的疾病、正在治疗的疾病的类型和正在使用的化合物、提取物或组合物的量来调整。在没有明确注明量的情况下，应假定为有效量。例如，本文所述的化合物向对象施用的剂量范围可以为约0.01mg/kg体重/天至约10000mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约5000mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约3000mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约1000mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约500mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约300mg/kg体重/天，约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。

[0269] 在某些实施方案中，本文公开的AGI(或其药学上可接受的盐)和其他治疗剂各以有效量(即，各自的量在单独施用时的治疗有效量)施用。在其他实施方案中，AGI和其他治疗剂各自以不提供治疗效果的单独的量(亚治疗剂量)施用。另在其他实施方案中，以有效量施用AGI，同时其他治疗剂以亚治疗剂量施用。还在其他实施方案中，以亚治疗剂量施用AGI，同时其他治疗剂以有效量施用。

[0270] 如本文所用，术语“联合”或“联合施用”可以互换使用，指使用多于一种治疗方法(例如，施用一种或多于一种预防和/或治疗剂)。这些术语的使用并不限制对有此需要的人施用治疗方法(例如，施用预防和/或治疗剂)的顺序。

[0271] 联合施用包括以基本上同时的方式施用AGI和一种或多于一种其他治疗剂，如以单一药物组合物的形式，例如具有第一和第二量的固定比例的气雾剂或鼻喷雾剂，或作为离散剂型。此外，这种联合施用还包括以两种顺序顺序施用每种化合物。当联合施用涉及单独施用第一剂量的AGI和第二剂量的其他治疗剂时，它们的施用时间足够接近，以达到理想的治疗效果。例如，每次施用之间可产生理想治疗效果的时间段可以为几分钟至几小时，并可以根据每种化合物的性质，如效价、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学曲线来确定。

[0272] 在施用AGI与其他治疗剂的一个或多于一个实施方案中，其他治疗剂可以是提供理想治疗结果的任何治疗剂。特别是，其他治疗剂可以选自用于治疗或预防呼吸道感染，包括呼吸道感染的一个或多于一个症状的已知治疗剂。

[0273] 本文公开的AGI可以与其他抗病毒剂或抗逆转录病毒剂、抗菌剂或其它适用于治疗病毒或细菌感染的治疗剂，如免疫调节剂、免疫刺激剂、抗生素和诸如此类联合施用。合适的抗病毒剂或抗逆转录病毒剂的非限制性实例可以包括氯喹、羟氯喹、他非诺喹、瑞德西韦、洛匹那韦、利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、利巴韦林、加利德韦、硝唑尼特、奥司他韦、扎

那米韦、盐酸阿比朵尔(umifenovir)、替诺福韦、氯硝柳胺、利福平、恩曲他滨(mtricitabine)、维帕他韦、雷迪帕韦、奈非那韦、可比司他、三氮唑核苷、双硫仑、萘莫司他、甲磺酸卡莫司他、二甲磺酸阿米三嗪、伊维菌素、β-D-N4-羟基胞苷、其他亚氨基糖(如PCT/US09/55658中鉴定的那些)、聚合酶(PARP)抑制剂、stenoparib、芬戈莫德、秋水仙碱、N4-羟基胞苷、甲基强的松、艾替班特、奋乃静、吐根碱、高三尖杉酯碱、阿洛司他丁、戊柔比星、法莫替丁、阿米三嗪、安瑞那韦、橙皮苷、山奈酚-3-O-刺槐二糖苷、色甘酸钠、托珠单抗和沙利鲁单抗。合适的免疫调节剂和免疫刺激剂的非限制性实例可以包括各种白介素、sidachomes、抗体制剂(如靶向先天免疫应答的关键炎症细胞因子或其他方面的单抗,例如,托珠单抗、沙利鲁单抗、巴瑞克替尼、伊马替尼、达沙替尼、鲁索利替尼、阿卡替尼)、干扰素-α和干扰素-β、环孢素、输血和细胞输注。合适的抗生素的非限制性实例可以包括抗真菌剂和抗细菌剂,其实例是本领域技术人员公知的。

[0274] 在一些实施方案中,本文公开的AGI可与一种或多于一种其他抗炎剂联合施用。合适的抗炎剂的非限制性实例可以包括可吸入的皮质类固醇(如布地奈德、氟替卡松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone)、莫米松、环索奈德)、其他皮质类固醇(如地塞米松、泼尼松龙、强的松、曲安西龙、倍他米松(betamethasone)、氟氢可的松、可的松、氢化可的松)、非类固醇抗炎剂(如布洛芬、阿司匹林、萘普生、双氯芬酸、塞来昔布)、β-肾上腺素受体拮抗剂(如纳多洛尔)和AMPK激动剂(如AICAR)。对于本领域的技术人员来说,其他合适的抗炎剂是明显的。

[0275] 可与本文公开的AGI联合施用的其他药物的实例包括粘液溶解药和抗血栓药(如肝素、乙酰半胱氨酸、双嘧达莫)、其他呼吸治疗药物(如β-激动剂、长效β-激动剂、抗胆碱药、抗毒蕈碱药和长效抗毒蕈碱药)、肺纤维化治疗药(如吡非尼酮(Esbriet)、尼达尼布(Ofev)、强的松、霉酚酸酯、莫非替尔/霉酚酸、硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、环磷酰胺、雷帕霉素(西罗莫司)和他克莫司)、肺高血压治疗药、尼古丁、萜二醇和相关的大麻素衍生物、锌和一氧化氮生成物质(如精氨酸)。然而,应当认识到,AGI也可以与其他有助于治疗或预防呼吸道感染的药物,例如,SARS-CoV-2,或与肺部炎症相关的其他疾病和/或损伤联合施用。

[0276] 如上所述,在AGI与其他治疗剂联合施用的情况下,可以按提供理想的治疗活性的任何“有效量”施用第二药物。其他治疗剂的合适剂量和给剂方案可以由主治医师决定,并可取决于正在治疗的具体疾病、疾病的严重程度以及对象的一般年龄、健康状况和体重。应当认识到,除非另有说明,否则本文所述的剂量范围为成人施用所提供的药物组合物提供了指导。施用的量可以由执业医师或本领域技术人员确定。

[0277] 试剂盒

[0278] 本文公开的AGI及其制剂可以包含在试剂盒中。试剂盒可以包括例如,AGI和其他药物,每个单独包装或配制或组合包装或配制。因此,AGI可以存在于第一容器中,并且试剂盒可以任选地在第二容器中包括一种或多于一种药物。一个或多于一个容器被放置在包装内,并且包装可以任选地包括施用或剂量说明。本文公开的试剂盒可以包括适合肺部施用的形式的AGI(例如,吸入器或喷雾装置以及容器或包装。该试剂盒可以任选地包括描述在本文所述的一种或多于一种方法(例如,用于预防或治疗RTI)中使用本文所述的药物组合物的方法的说明书。该试剂盒可以任选地包括第二药物组合物,所述第二药物组合物包含本文所述的用于共同治疗的一种或多于一种其他药物、药学上可接受的载体、稀释剂、辅料

和/或赋形剂。包含AGI的药物组合物和包含在试剂盒中的第二药物组合物可以任选地组合在相同的药物组合物中。

[0279] 本领域技术人员将注意到本文所描述的发明从属于不同于具体描述的那些的变化方案和修改。应理解本文所描述的发明包括所有这种变化方案和修改。本发明还包括本说明书中单独或共同地提及或指示的所有此类步骤、特征、方法、组合物和化合物，和任意两个或多于两个所述步骤或特征的任意组合与所有组合。

[0280] 现在将参考以下实施例来描述本发明的某些实施方案，这些实施例仅用于说明目的，并不旨在限制上文所述的一般性的范围。

[0281] 实施例

[0282] 在不存在或存在梯度浓度的供试品(即，AGI)的情况下，使用定量分析来测量病毒复制，以评估病毒对本文所述的α-葡萄糖苷酶抑制剂的体外敏感性。

[0283] 效应浓度50(EC50)的测定

[0284] 阳性对照和供试品在病毒感染细胞中达到的细胞保护率按Pauwell等人(Journal of Virological Methods,1998,20(4)，第309-321页)的公式计算如下：

[0285] 细胞保护率＝([ODt]病毒-[ODc]病毒/[ODc]对照-[ODc]病毒)×100

[0286] 其中：

[0287] [ODt]病毒＝在检测给定浓度的供试品或阳性对照对病毒感染的细胞的影响的孔中测量的光密度；

[0288] [ODc]病毒＝在检测阴性对照对病毒感染的细胞的影响的孔中测量的光密度；

[0289] [ODc]对照＝在检测给定浓度的供试品或阳性对照对对照感染的细胞的影响的孔中测量的光密度；

[0290] 通过使用Hill(Sigmoid E_{max})公式进行非线性回归分析，由细胞保护率结果计算EC_{50}值，所述公式如下所示：

[0291] $$y = Min_y + \frac{Max_y - Min_y}{1 + \left(\frac{EC_{50}}{x}\right)^D}$$

[0292] 其中：

[0293] x＝供试品或对照品浓度；

[0294] y＝细胞保护率；

[0295] Min＝最小；

[0296] Max＝最大；

[0297] D＝斜率系数。

[0298] 50％细胞毒性浓度(CC_{50})定义为将对照感染细胞的吸光度降低对照值的50％的供试化合物的浓度。以[ODt]对照/[ODc]对照的比计算CC_{50}值。

[0299] 用于IDBS XLFit4 Excel插件(ID Business Solutions Inc.,Alameda,CA)来执行上述计算。

[0300] α-葡萄糖苷酶抑制剂

[0301] 可商购的由于以下实施例的AGI如下所示：

[0302] • 阿卡波糖:Sigma-Aldrich/AK Scientific,Inc.

[0303] • AMP-DNM:Cayman Chemical Company/Santa Cruz Biotechnology,Inc.

[0304] • 麦格司他(NB-DNJ):Sigma-Aldrich/Biosynth Carbosynth Limited

[0305] • Glyset(米格列醇):Sigma-Aldrich/AK Scientific,Inc.

[0306] • 乙格列酯(BAY1248):LabNetwork/Medchemexpress

[0307] • N-壬基脱氧野尻霉素(NNDNJ):Sigma-Aldrich/Santa Cruz Biotechnology,Inc.

[0308] • N-7-氧杂癸基脱氧野尻霉素(UV-4;SP 116):LabNetwork/Medchemexpress

[0309] • 栗精胺:Sigma-Aldrich/Biosynth Carbosynth Limited

[0310] • 西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺):Sigma-Aldrich/Biosynth Carbosynth Limited

[0311] • IHVR-19029:AbovChem LLC/Medchemexpress

[0312] • 伏格列波糖:Sigma-Aldrich/AK Scientific,Inc.

[0313] NAP-DNJ可以通过WO 2011028779、US 20070275998 A1和罗林斯等人(Synthesis and Biological Characterisation of Novel N-Alkyl-Deoxynojirimycinα-Glucosidase Inhibitors.

[0314] ChemBioChem.2009,10(6),1101-1105)中所述的一种或多于一种方法合成。

[0315] 实施例1:麦格司他(miglustat)和米格列醇的盐形式

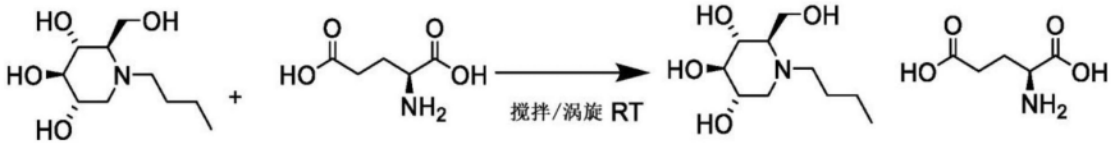
[0316] 麦格司他L-天冬氨酸盐

[0317] 

[0318] 麦格司他(NB-DNJ)(5.00g,0.0228摩尔,1.0当量)、L-天冬氨酸(3.03g,0.0228摩尔,1.0当量)和蒸馏去离子水(100mL)混合在250mL圆底烧瓶中。用手旋转烧瓶5分钟至10分钟,大部分固体溶解。一旦所有的固体均溶解,用液氮冷冻烧瓶的内容物,并将烧瓶置于冻干仪上干燥22小时,得到无色的固体(8.60g,定量产量)。

[0319] NMR:^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.04 (dd, *J* = 13.4, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 11.4, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.32 (td, *J* = 12.3, 11.8, 5.3 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 12.9, 11.0, 5.6 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 17.5, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 17.5, 8.8 Hz, 1H), 1.78–1.58 (m, 2H), 1.35 (hd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0320] 麦格司他L-谷氨酸盐

[0321] 

[0322] 麦格司他(NB-DNJ)(5.00g,0.0228摩尔,1.0当量)、L-谷氨酸(3.35g,0.0228摩尔,1.0当量)和蒸馏去离子水(100mL)混合在250mL圆底烧瓶中。用手旋转烧瓶5分钟至10分钟,

大部分固体溶解。一旦所有的固体均溶解，用液氮冷冻烧瓶的内容物，并将烧瓶置于冻干仪上干燥22小时，得到无色的固体(9.10g，定量产量)。

[0323] NMR: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.04 (dd, *J* = 13.4, 1.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 3.81–3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 13.1, 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.23–3.10 (m, 2H), 3.04 (dd, *J* = 12.3, 11.4 Hz, 1H), 2.44–2.24 (m, 2H), 2.16–1.94 (m, 2H), 1.68 (dddt, *J* = 18.3, 14.5, 12.3, 6.3 Hz, 2H), 1.35 (ttd, *J* = 14.3, 7.2, 2.6 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0324] 米格列醇L-天冬氨酸盐

[0325] 

[0326] Glyset(米格列醇)(5.00g，0.0241摩尔，1.0当量)、L-天冬氨酸(3.21g，0.0241摩尔，1.0当量)和蒸馏去离子水(100ml)混合在250mL圆底烧瓶中。用手旋转烧瓶5分钟至10分钟，大部分固体溶解。一旦所有的固体均溶解，用液氮冷冻烧瓶的内容物，并将烧瓶置于冻干仪上干燥22小时，得到无色的固体(9.01g，定量产量)。

[0327] NMR: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.09–3.89 (m, 4H), 3.86 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 11.4, 9.4, 5.0 Hz, 1H), 3.70–3.61 (m, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 13.9, 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 14.0, 5.3, 4.0 Hz, 1H), 3.21 (dt, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 12.3, 11.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.6, 3.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 1H).

[0328] 米格列醇L-谷氨酸盐

[0329] 

[0330] Glyset(米格列醇)(5.00g，0.0241摩尔，1.0当量)、L-谷氨酸(3.55g，0.0241摩尔，1.0当量)和蒸馏去离子水(100ml)混合在250mL圆底烧瓶中。用手旋转烧瓶5分钟至10分钟，大部分固体溶解。一旦所有的固体均溶解，用液氮冷冻烧瓶的内容物，并将烧瓶置于冻干仪上干燥22小时，得到无色的固体(9.18g，定量产量)。

[0331] NMR: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.07–3.96 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 2H), 3.77 (ddd, *J* = 11.3, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.66–3.58 (m, 2H), 3.57–3.42 (m, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 13.9, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (dt, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.41–2.24 (m, 2H), 2.15–1.94 (m, 2H).

[0332] 实施例2:米格列醇的喷雾干燥

[0333] 样品制备：

[0334] Glyset(米格列醇)(溶液2A)：

[0335] 溶液2A通过将10g米格列醇溶解于200mL水中，并轻轻搅拌至完全溶解制备。

[0336] Glyset(米格列醇)/L-亮氨酸(溶液2B)：

[0337] 溶液2B通过将8g米格列醇和2gL-亮氨酸溶解于200mL水中制备。将混合物搅拌5分钟，以得到完全溶解的L-亮氨酸。

[0338] 溶液的喷雾干燥

[0339] 在这些实施例中使用了装配有1.0mm喷嘴直径的Across International SD-S15喷雾干燥器。任何实验室喷雾干燥器如Niro SD Micro的Buchi 290或Procept喷雾干燥器，也适用于此工艺。

[0340] 喷雾干燥器的准备

[0341] 在开始实验之前，首先用大约50mL的水吹洗喷雾干燥器。首先打开通风机并设置为8，然后将加热设置为190℃。一旦达到机器的运行温度，然后打开空气泵，然后将蠕动泵设置为30，并将脉冲清洗针设置为8秒。然后使得系统达到稳定状态。

[0342] 实验2A-溶液2A的喷雾干燥

[0343] 在准备程序完成后，将水流换成米格列醇溶液(溶液2A)。在该条件下，200mL体积的喷雾干燥需要大约20分钟。证明了Glyset(米格列醇)在旋风分离器中收集时具有极强的吸湿性。旋风分离器表面最初干燥的沉积物不是干粉，而是迅速变成在旋风分离器室周围聚积的浆料，只有很少的物质被收集在收集瓶中。没有粉末可以被回收。

[0344] 实验2B-溶液2B的喷雾干燥

[0345] 然后在相同条件下重复实验以喷雾干燥2B溶液。在该条件下，该过程也持续了大约20分钟。米格列醇/L-亮氨酸溶液(2B溶液)在该条件下产生了非常不同的结果。白色颗粒固体主要收集在旋风分离器的收集瓶中，但也在旋风分离器的上部分形成沉积物。所得喷雾干燥产品是非常细的白色粉末。

[0346] 该细的白色粉末产品物质可以在实验室环境条件下容易地回收，且容易被雾化(参见实施例6)，并表现出相对低的黏聚性与中度的黏合性，使得其在任何接触表面上均留下细的粉尘残留物。米格列醇/L-亮氨酸喷雾干燥产品样品的堆密度为约0.238g/mL。该系统的收集效率估计约为60％。

[0347] 总结

[0348] 米格列醇/L-亮氨酸(2B溶液)喷雾干燥成细的白色粉末状产品，易于被雾化。在这些标准操作条件下，纯的米格列醇产品(溶液2A)由于其吸湿性，不能作为粉末被回收。

[0349] 实施例3:麦格司他(NB-DNJ)的喷雾干燥

[0350] 样品制备：

[0351] 麦格司他(NB-DNJ)(溶液3A)：

[0352] 溶液3A通过将5g麦格司他(NB-DNJ)溶解于100mL水中，并轻轻搅拌5分钟至确保完全溶解制备。

[0353] 麦格司他(NB-DNJ)(溶液3B)：

[0354] 溶液3B通过将4g麦格司他(NB-DNJ)和1g L-亮氨酸(Sigma Aldrich)溶解于95mL水与5mL乙醇(添加以促进L-亮氨酸的溶解)中，轻轻搅拌10分钟至完全溶解制备。

[0355] 麦格司他(NB-DNJ)(溶液3C)：

[0356] 溶液3C通过将3g麦格司他(NB-DNJ)和0.75g L-亮氨酸(Sigma Aldrich)溶解于

95mL水与5mL乙醇(添加以促进L-亮氨酸的溶解)中,轻轻搅拌10分钟至完全溶解制备。

[0357] 麦格司他(NB-DNJ)天冬氨酸盐(溶液3D):

[0358] 溶液3D通过将4g实施例1制备的麦格司他(NB-DNJ)天冬氨酸盐和1g L-亮氨酸(Sigma Aldrich)溶解于95mL水与5mL乙醇(添加以促进L-亮氨酸的溶解)中,轻轻搅拌10分钟至完全溶解制备。

[0359] 麦格司他(NB-DNJ)谷氨酸盐(溶液3E):

[0360] 溶液3E通过将3g实施例1制备的麦格司他(NB-DNJ)谷氨酸盐和0.75g L-亮氨酸(Sigma Aldrich)溶解于95mL水与5mL乙醇(添加以促进L-亮氨酸的溶解)中,轻轻搅拌10分钟至完全溶解制备。

[0361] 溶液的喷雾干燥

[0362] 在这些实施例中使用了装配有0.7mm喷嘴直径的Buchi 290实验室喷雾干燥器。与实施例2一样,任何实验室喷雾干燥器如Across International SD-S15、Procept喷雾干燥器或Niro SD Micro,也适用于此工艺。

[0363] 喷雾干燥器的准备

[0364] 在开始实验之前,首先用大约20mL的水吹洗喷雾干燥器。首先打开抽气器并将其设置为100%,然后将加热设置为目标入口温度。一旦达到机器的目标工作温度,打开雾化空气泵至空气流量为45L/小时,然后将蠕动泵设置为20%。在将蠕动泵切换到待喷雾干燥的样品之前,使得系统达到稳定状态。

[0365] 实验3A-溶液3A的喷雾干燥

[0366] 喷雾干燥器的准备如上所述,将入口温度设置为180℃(作为Buchi 290操作的标准设置),并类似于实施例2中使用的入口温度。在大约125℃下记录出口温度。

[0367] 在准备程序完成后,将水流换成麦格司他(NB-DNJ)溶液(溶液3(A))。在这些条件下,100mL体积的喷雾干燥需要大约15分钟。观察到白色粉末聚集在旋风分离器中,但在下部干燥室和旋风分离器的入口处观察到有大量固体物质的沉积。实验完成后,仅从旋风分离器中回收了约300mg粉末,回收率为大约6%。在旋风分离器的入口处发现大量结块的灰白色残留物,其为固体而不是粉末状的,按质量计算,粉末状物质似乎占了大部分。

[0368] 实验3B-溶液3B的喷雾干燥

[0369] 喷雾干燥器的准备如上所述,将入口温度设置为180℃。在大约125℃下记录出口温度。

[0370] 在准备程序完成后,将水流换成麦格司他(NB-DNJ)&L-亮氨酸(溶液3B)。

[0371] 在这些条件下,100mL体积的喷雾干燥需要大约15分钟。观察到白色粉末聚集在旋风分离器中的量较溶液3A增多,但在下部干燥室和旋风分离器的入口处观察到仍有大量固体物质的沉积。实验完成后,仅从旋风分离器中回收了约1g粉末,回收率为大约20%。在旋风分离器的入口处发现固体而不是粉末状的结块的白色残留物。

[0372] 通过实验3A和3B的观察,得出结论,旋风分离器收集较差可能是由于产生的粉末熔点低,导致收集过程中颗粒软化,在下部干燥室和的入口处有黏附和熔融的倾向。随后的实验是在降低入口和出口温度的情况下进行的。

[0373] 实验3C-溶液3C的喷雾干燥

[0374] 喷雾干燥器的准备如上所述,将入口温度设置为135℃。在大约80℃至85℃下记录

出口温度。

[0375] 在准备程序完成后,将水流换成麦格司他(NB-DNJ)&L-亮氨酸(溶液3C)。

[0376] 在这些条件下,100mL体积的喷雾干燥需要大约15分钟。在下部干燥室和旋风分离器的入口处观察到的固体物质减少。实验完成后,从旋风分离器罐中回收粉末约1.1g,从旋风分离器主体中回收粉末0.87g,旋风分离器罐中的粉末回收率为约30%,旋风分离器中的粉末回收率为约50%。

[0377] 实验3D-溶液3D的喷雾干燥

[0378] 喷雾干燥器的准备如上所述,将入口温度设置为135℃。在大约80℃至85℃下记录出口温度。

[0379] 在准备程序完成后,将水流换成麦格司他(NB-DNJ)天冬氨酸盐&L-亮氨酸(溶液(3D)。

[0380] 在该条件下,100mL体积的喷雾干燥需要大约15分钟。喷雾干燥似乎是高效的,大多数粉末收集在旋风分离器罐中,很少沉积在旋风分离器或干燥室的其他部位。实验完成后,从旋风分离器回收了约3.2g粉末,旋风分离器罐中的回收率为大约65%。粉末为纯白色并具有高度可雾化的行为,在搅拌时会生成大量的雾化云。喷雾干燥的盐的SEM成像示出了颗粒的不团聚性质和明显的皱纹形貌,以帮助分散(图1)。

[0381] 实验3E-溶液3E的喷雾干燥

[0382] 喷雾干燥器的准备如上所述,将进口温度设置为135℃。在大约80℃至85℃下记录出口温度。

[0383] 在准备程序完成后,将水流换成麦格司他(NB-DNJ)谷氨酸盐&L-亮氨酸(溶液3E)。

[0384] 在该条件下,90mL体积的喷雾干燥需要大约15分钟。喷雾干燥似乎是有效的,大多数粉末收集在旋风分离器罐中,很少沉积在旋风分离器或干燥室的其他部位。实验完成后,从旋风分离器回收了约2.5g粉末,旋风分离器罐中的回收率为大约67%。与实验3D一样,该粉末在回收时为纯白色并具有可雾化的行为。然而,与实验3D不同的是,注意到由实验3E产生的粉末在回收时是吸湿的,吸水并迅速变得更黏,在相对湿度为50%至60%的环境空气中暴露几分钟后黏附在接触的表面上。

[0385] 实施例4:微粉化与共微粉化

[0386] 使用Sturtevant Micronizer Fluid Energy 4英制气流粉碎机对一系列米格列醇实例进行微粉化,以证明提供本发明粉末所需的优化。Glyset(米格列醇)用作证明材料,其物理性质意味着其将与本发明的其他氨基糖苷类类似。

[0387] 将气流粉碎机的进料压力设置为大约4巴,研磨压力为约7巴。在每种情况下,都需要进行优化,以确保有效的进料和研磨。粉碎的粉末被收集至旋风分离器出口上方的旋风分离器和袋滤器中。

[0388] 实验4A-Glyset(米格列醇)的微粉化

[0389] 称取5.11g米格列醇,并以大约每分钟2g的恒定速率将其手动进料至粉碎机中。粉碎完成后,通过搅拌旋风分离器上方的袋滤器,从系统中回收处理后的粉末。注意到从该系统中可回收的粉末量很低。回收了大约0.37g粉碎的粉末,约占7%。由于粉末的黏聚性残留的粉末似乎卡在了袋式过滤介质中。粉末的SEM成像示出了高度团聚的微粉化的颗粒簇(图2)。

[0390] 实验4B-Glyset(米格列醇)+2%硬脂酸镁的共微粉化

[0391] 称取5.14g米格列醇并与0.10g硬脂酸镁混合。该混合物用称量勺手动共混大约2分钟。将混合物以大约每分钟2g的恒定速率手动进料至粉碎机中。粉碎完成后,通过搅拌旋风分离器上方的袋滤器,从系统中回收处理后的粉末。回收了大约2.51g粉碎的粉末,大约占48%。该粉末的黏聚性明显低于实验4A的粉末。

[0392] 实验4C-Glyset(米格列醇)+5%硬脂酸镁的共微粉化

[0393] 称取5.06g米格列醇并与0.25g硬脂酸镁混合。该混合物用称量勺手动共混大约2分钟。将混合物以大约每分钟2g的恒定速率手动进料至粉碎机中。粉碎完成后,通过搅拌旋风分离器上方的袋滤器,从系统中回收处理后的粉末。回收了大约3.1g粉碎的粉末,大约占58%。该粉末的黏聚性也明显低于实验4A的粉末。粉末的SEM成像示出了团聚的簇和更加分散的初级微粉化的颗粒的混合物(图3)。

[0394] 总结

[0395] 显然,本文所述的共微粉化提供了出人意料的增强过程,与单独微粉化的氨基糖苷相比,允许更容易和更大程度地回收微粉化的粉末。

[0396] 实施例5:共微粉化粉末的高能共混(机械融合)

[0397] 将来自实验4B和实验4C的共微粉化的样品合并,以提供足够的粉末质量,用于在具有1mm间隙的加工定子的Hosokawa AMS Mini Nobilta粉末处理机中加工。将4.6g含有3.7重量%硬脂酸镁的共微粉化麦格司他(NB-DNJ)的所得样品装载到Nobilta处理机中。

[0398] 粉末首先通过在1分钟内缓慢提高速率至最高1000rpm,并以1000rpm保持1分钟,然后停止,进行预先共混。这是为了确保粉末的良好混合。

[0399] 粉末然后通过在1分钟内缓慢提高速率至最高3000rpm,并以约3000rpm保持5分钟进行处理。在这段时间内,功率读数从50W下降至44W,表明处理机中的电阻降低,从而可以反映粉末中的黏聚性降低。SEM成像示出了与实验4A、4B和4C观察到的粉末相比,更加分散的初级微粉化的颗粒(图4)。

[0400] 测得粉末的倾倒堆密度为3g/cc,这对于微粉化药物粉末来说是高密度的。

[0401] 更高的密度是有利的,因为对于干粉吸入器来说,这使得在给定的体积中具有更大的剂量水平。这将允许体积为0.3cc的3号HPMC胶囊如在Miat Monohaler或Novartis Breezhaler中使用,容纳最多90mg的未使用剂量,并且将允许体积为0.37cc的2号HPMC胶囊如在PH&T Turbospin或Novartis Podhaler中使用,容纳最多110mg的未使用剂量。

[0402] 相比之下,测得来自实验3D的粉末的倾倒堆密度为0.19g/cc。

[0403] 实施例6:加工微粉雾化的评价

[0404] 为了比较配制的粉末的相对雾化程度,采用了最初由Harris和Morton开发的方法(“Powder Dispersibility:AScreening Method for Dry Powder Inhaler Development”,Proceedings of Aerosol Society Drug Delivery to the Lungs XIV,London,UK,2003),来评价来自本文实施例的粉末。

[0405] 在这些测试中,使用预定的参数(即粉末折射率的值),将来自每个样品的大约30mg粉末进料至Malvern Mastersizer 3000干法分散单元中。分散在四种施加的分散空气压力下进行(0.1巴-是系统中可能的最低值,0.2巴、0.5巴和1巴)。获得了粒径分布数据,并且根据先前使用该技术的研究,分散由质量中值直径(D50)表示。由于没有载体颗粒,认为

MMD有效近似于MMAD。

[0406] 对来自实验4A和4C的粉末进行测试，以评价与硬脂酸镁共微粉化对粉末分散性的影响，然后对来自实施例3和5的粉末进行测试。来自实验3A的粉末仅足够用于1次分散，其在0.5巴作为辨别压力下分散。

[0407] 结果如图5以及下表1和表2所示，其中中值直径(D50)是直径大于和小于该值的颗粒部分为50％的值，D90是直径小于该值的颗粒部分为90％的值。

[0408] 表1 • 压力分散试验中位直径(D50)

[0409]

	中位直径 (微米)					
压力 (巴)	实验 4C	实验 4A	实验 3C	实验 3A	实验 3D	实验 5
0.1	26	47	13		4.2	2.2
0.2	8	50	12		3.6	1.9
0.5	4	38	10	52	3.2	1.6
1	2	7	10		2.9	1.5

[0410] 表2 • 压力分散试验D90

[0411]

	直径, D90 (微米)				
压力 (巴)	实验 4C	实验 4A	实验 3C	实验 3D	实验 5
0.1	1210	1230	133	30	13.1
0.2	124	176	85	8.8	9.8
0.5	73	1430	70	7	7
1	37	56		6	3.9

[0412] 从这些压力分散试验中可以明显看出，所配制的粉末表现出非常不同的比较雾化行为。实验3C粉末，麦格司他(NB-DNJ)与20重量％L-亮氨酸在135℃的入口温度下共同喷雾干燥，在0.1巴的最低压力下提供接近完全的分散，并且在所有压力下都分散良好。应当注意到，由Malvern Mastersizer测定的质量中值直径是通过光散射得到的，因此其为几何直径而不是空气动力学直径。本领域的技术人员应当理解，对于喷雾干燥的粉末，与微粉化的粉末相比，颗粒密度通常降低，因此这些测量值看起来大于有效的空气动力学直径。相比之下，实验3A的不含L-亮氨酸的喷雾干燥的麦格司他(NB-DNJ)的唯一分散度测量，其在0.5巴处分散非常差。

[0413] 米格列醇与5重量％硬脂酸镁共微粉化的实验4C粉末在0.1巴处分散适中，在0.2巴处分散良好，在0.5巴和1巴处完全分散。相比之下，实验4A粉末，微粉化的米格列醇，在最高为0.5巴的所有压力下分散较差，仅在1巴处分散良好。实验5表明，通过共气流粉碎然后高剪切处理进一步改善了相对雾化，以提高颗粒表面黏附改性剂的覆盖率。

[0414] 这些分散试验清楚地说明了建立将药物粉末制成富含药物的可分散形式的合适制剂方法的技术要求，以解决本发明所需的高剂量递送的挑战。高剂量递送制剂的开发为重大挑战，在每类新的药物分子中都是具体的案例。

[0415] 实施例7.SARS-CoV-2检测

[0416] SARS-CoV-2检测由独立的合同研究机构Viroclinics,荷兰,使用SARS-CoV-2病毒斑点减少试验进行。与其他试验形式(如传统的蚀斑计数式试验)相比,其为高通量检测方法,可以测定可能的抗病毒化合物的IC_{50}/IC_{90}(也称为EC_{50}/EC_{90}),并提高了从原始数据到结果的可追溯性。该检测方法通过病毒特异性免疫染色和感染细胞的自动成像来测量药物或抗体介导的细胞单层中的病毒繁殖的减少。感染病灶(即“斑点”)数量的自动计数为IC_{50}/IC_{90}的计算提供了原始数据。

[0417] 将一系列连续稀释的供试品与固定量的病毒混合,并将病毒/抑制剂加入Vero E6细胞中。包括了不含抑制剂的病毒对照孔和不含药物和病毒的细胞对照。在孵育16h至24h后,通过感染细胞的TrueBlue免疫染色和病毒“斑点”(对应于病毒生长和蛋白质表达的面积)的自动计数来测量病毒繁殖,并重复4次计算IC_{50}值。

[0418] 方法

[0419] 将黏附细胞接种在多孔板上。在不存在和存在系列化合物稀释物的情况下,将标准量的病毒接种至细胞培养物,然后进行18小时至24小时的孵育和适当的病毒检测方法(使用CTL免疫斑点图像分析仪进行免疫染色和计数斑点)。

[0420] 在每种化合物浓度存在下检测病毒信号,确定50%抑制浓度(IC_{50})和90%抑制浓度(IC_{90})。使用Zielinska等人(Virol J.2005,2(84))描述的方法由病毒信号计算IC_{50}和IC_{90}值。

[0421] 瑞德西韦被用作阳性对照。

[0422] 尽管没有直接测量细胞毒性,但检测需要完整的细胞单层才能得出结果。严重的细胞毒性通过肉眼观察是明显的,并且化合物对细胞健康的任何有害作用都可能对“斑点”的形成产生负面影响。这一点没有被报道。

[0423] 测量了各种AGI对三种不同的SARS-CoV-2毒株的活性,如表3所示。

[0424] 表3.AGI抗SARS-CoV-2的活性

[0425]

名称	病毒	IC_{50} (μg/mL)	IC_{90} (μg/mL)
阿卡波糖	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
Glyset (米格列醇)	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
伏格列波糖	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	>200	>200
AMP-DNM	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	8.3	28.6
IHVR-19029	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	48.5	>200
NAP-DNJ	SARS-Cov-2 德国/BavPat1/2020	1.4	10.2
阿卡波糖	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	>200	>200
Glyset (米格列醇)	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	90.0	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	19.2	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	15.0	>200
伏格列波糖	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	91.2	>200
西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	>200	>200
AMP-DNM	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	2.7	24.8
IHVR-19029	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	5.5	>200
NAP-DNJ	SARS-Cov-2 SA (B.1.351)	0.1	5.7

[0426]

名称	病毒	IC_{50} (μg/mL)	IC_{90} (μg/mL)
阿卡波糖	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
Glyset (米格列醇)	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
麦格司他 (NB-DNJ)	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
伏格列波糖	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
西戈斯韦(6-O-丁酰栗精胺)	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	>200	>200
AMP-DNM	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	7.7	34.4
IHVR-19029	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	58.5	>200
NAP-DNJ	SARS-Cov-2 UK (B.1.1.7)	1.7	7.9

[0427] 实施例8:替代性SARS-CoV-2抗病毒试验

[0428] 评价抗SARS-CoV-2活性的替代性方法如下。

[0429] SARS-CoV-2hCoV-19/澳大利亚/VIC01/2020可使用包含不含L-谷氨酰胺的最小必需培养基补充1%(重量/体积)L-谷氨酰胺1.0μg/mL的TPCK-胰蛋白酶、0.2%BSA、1×Pen/Strep和1%胰岛素铁转运蛋白硒(ITS)的病毒生长培养基在非洲绿猴肾(Vero)细胞(ATCC-CCL81)中生长。

[0430] Vero细胞可以在100μL的接种培养基(补充有1%(重量/体积)L-谷氨酰胺、1%ITS、1×Pen/Strep、0.2%BSA的最小必需培养基)中以2×10^4个细胞/孔接种于96孔板中。板可以在37℃、5%CO_2中孵育过夜。

[0431] 抗病毒药物的原液可以在检测当天新鲜制备，涡旋并肉眼观察，以确认完全溶解。阳性对照化合物，瑞德西韦，可以在DMSO中制备为10mM原液并储存在-20℃下。

[0432] 一系列DMSO稀释的抗病毒药物可通过向v形底带边缘的PCR板的A行和B行第2列添加10μL(5mg/mL)来进行。可将15μL体积的DMSO添加至A行和B行第3列至11列。通过将5μL化合物从第2列转移至第3列，从第3列转移至第4列，并继续转移至第10列，可以将抗病毒药物以1:3连续稀释，然后弃去。

[0433] 病毒生长培养基中的中间稀释系列可以通过将来自A行和B行第2列至11列的4μL化合物转移至496μL病毒生长培养基(补充有1％(重量/体积)L-谷氨酰胺、1％ITS、0.2％BSA、1g/mLTPCK-胰蛋白酶、1×Pen/Strep的最小必需培养基)中生成。

[0434] 可将来自每个化合物中间稀释系列的50μL体积加入至分析板的第B行至G行。

[0435] 在病毒生长培养基中稀释50μL体积的SARS-CoV-2以生成0.05的感染复数(moi)，可以加入至五个96孔板中。该moi预先确定以在4天内提供100％的CPE。可将病毒加入至第B、C和D行以评价抗病毒活性，将无病毒的病毒生长培养基加入至第E、F和G行以评价细胞毒性。在用MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑)染色之前，可将板在37℃、5％CO_2下孵育4天。

[0436] 孵育四天后，可以通过用MTT染色来确定活细胞。可以将100μL体积的3mg/mL MTT溶液加入板中，并在37℃在5％CO_2培养箱中孵育4小时。可以使用连接到真空室的多通道歧管将孔吸干，并通过在室温加入200μL 100％2-丙醇30分钟来溶解甲臜晶体。可以在酶标仪上以540nm至650nm测量吸光度。

[0437] 参考文献

[0438] Alonzi DS,Scott KA,Dwek RA,Zitzmann N.Iminosugar antivirals:the therapeutic sweet spot.Biochem Soc Trans.2017,45(2),571-582.doi:10.1042/BST20160182

[0439] Hickey AJ.Advanced Drug Delivery Reviews,Pages Ahead of Print,2020,doi:10.1016/j.addr.2020.07.006

[0440] Pan YT,Hori H,Saul R,Sanford BA,Molyneux RJ,Elbein AD.Castanospermine inhibits the processing of the oligosaccharide portion of the influenza viral hemagglutinin.Biochemistry.1983,22(16),3975-3984.doi:10.1021/bi00285a038

[0441] Rajasekharan S,Bonotto RM,Kazungu Y,Alves LN,Poggianella M,Orellana PM,Skoko N,Polez S,Marcello A.Repurposing of Miglustat to inhibit the coronavirus Severe Acquired Respiratory Syndrome SARS-CoV-2.2020,bioRxiv.doi:10.1101/2020.05.18.101691

[0442] Romero PA,Datema R,Schwarz RT.N-methyl-1-deoxynojirimycin,a novel inhibitor of glycoprotein processing,and its effect on fowl plague virus maturation.Virology.1983,130(1),238-242.doi:10.1016/0042-6822(83)90133-2

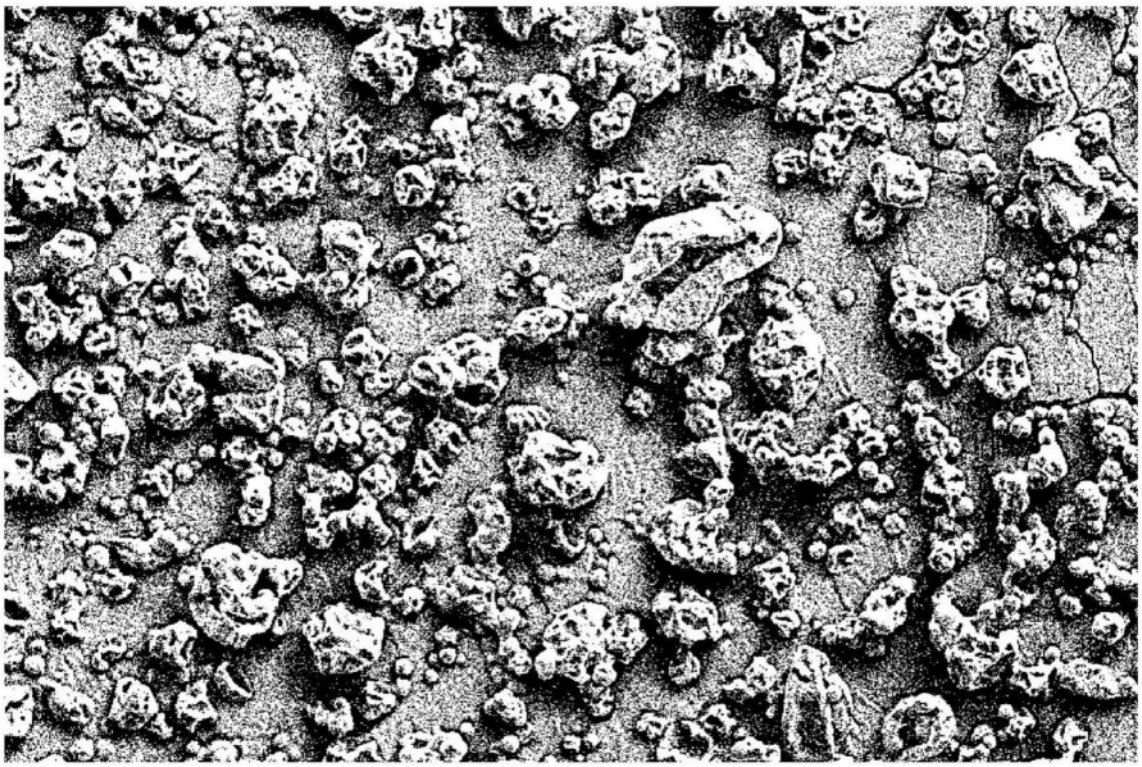


图1

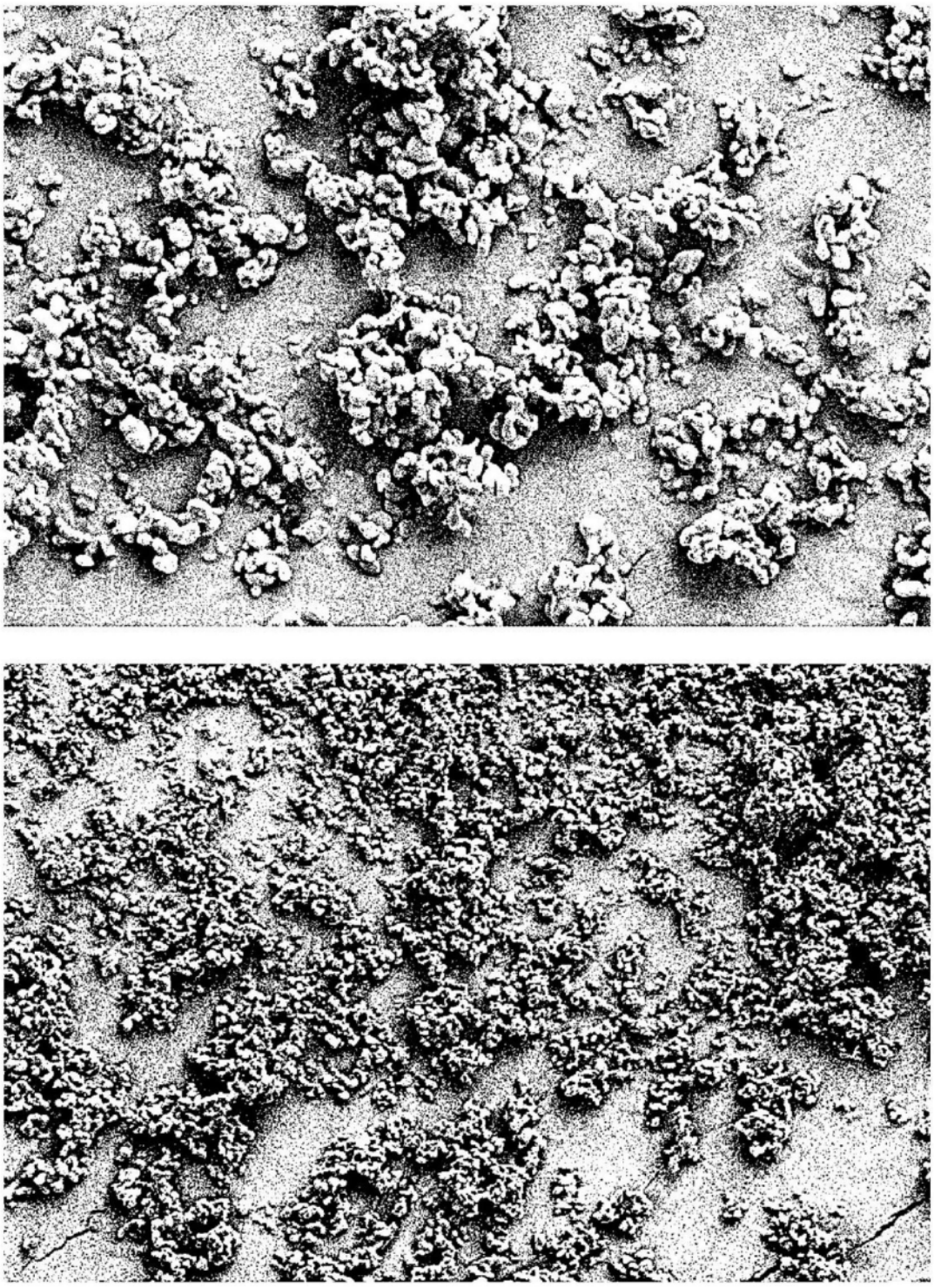


图2

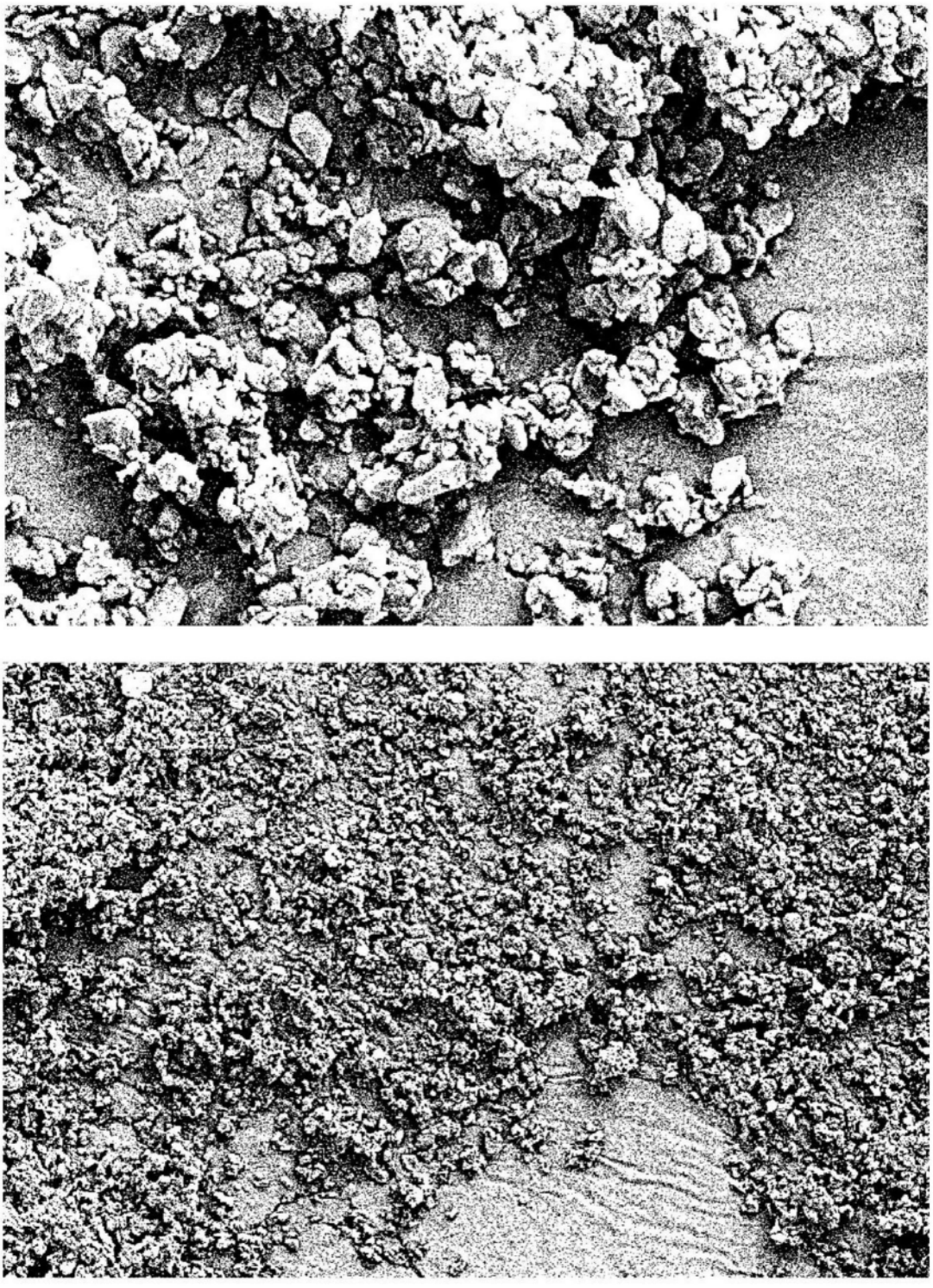


图3

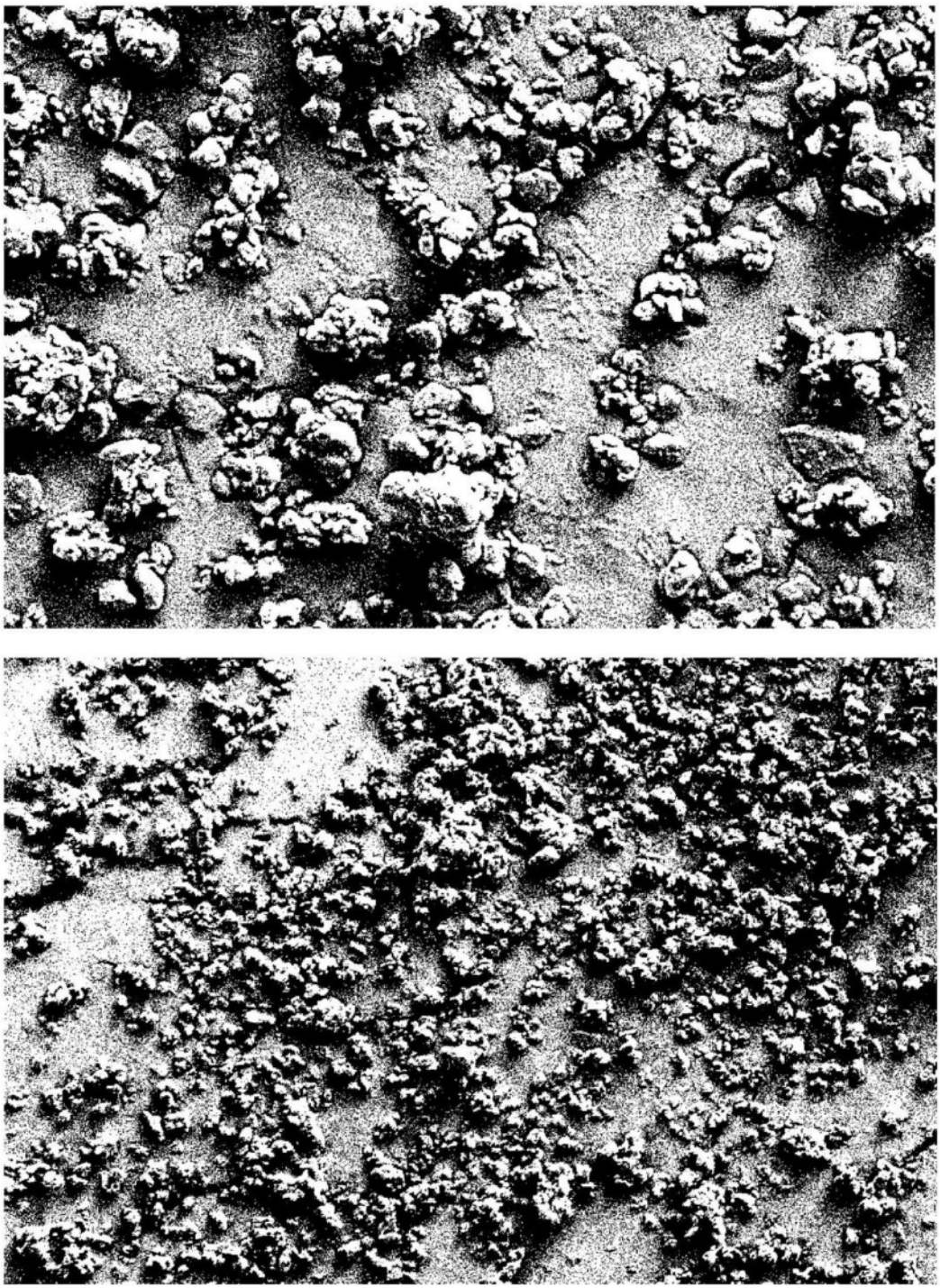


图4

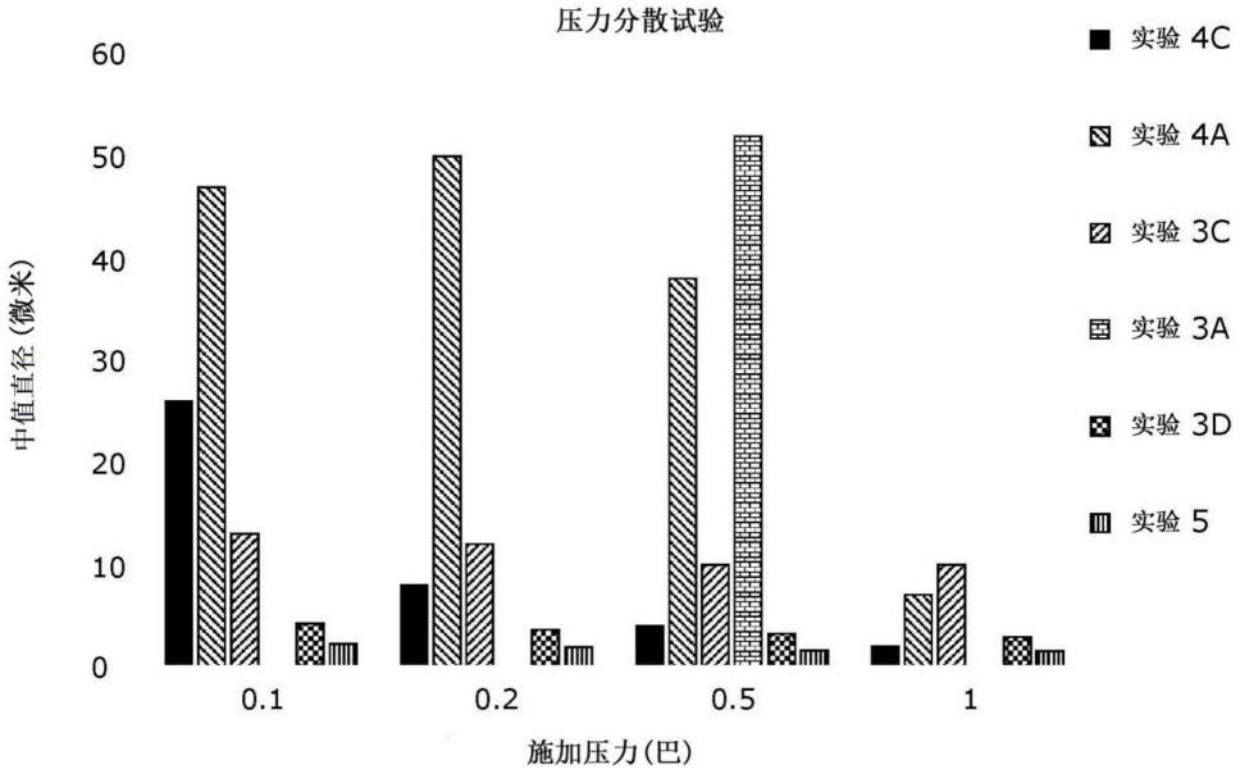
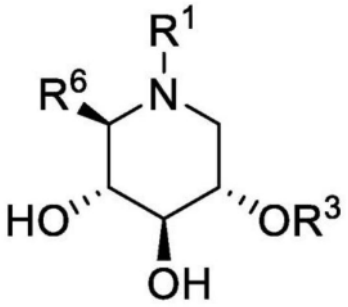

压力分散试验
60
50
40
30
20
10
0
中值直径(微米)
0.1
0.2
0.5
1
施加压力(巴)
实验 4C
实验 4A
实验 3C
实验 3A
实验 3D
实验 5

图5

1.一种用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的方法,其包括向对象肺部施用治疗有效量的α-葡萄糖苷酶抑制剂,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物:



(ID)

或其药学上可接受的盐,

其中:

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基,或LR^9;

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团;

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基;

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基;

R^6为CH_2-OH;

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基;

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环;和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

2.根据权利要求1所述的方法,其中呼吸道感染是冠状病毒感染的病毒性感染。

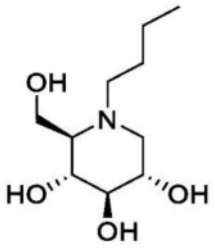
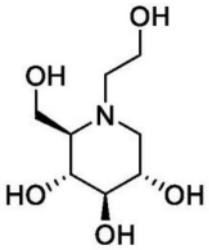
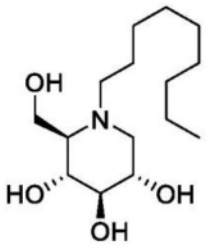
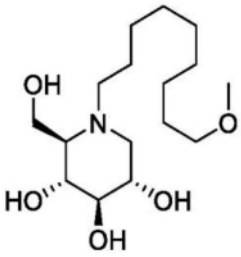
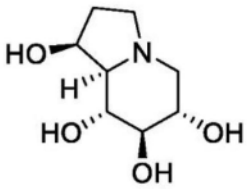
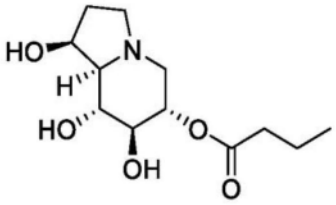
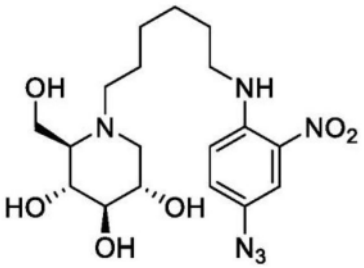
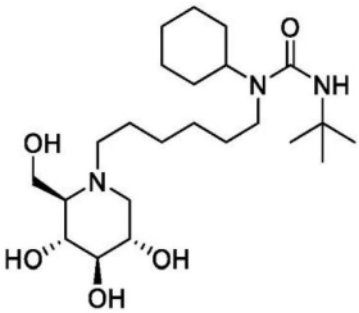
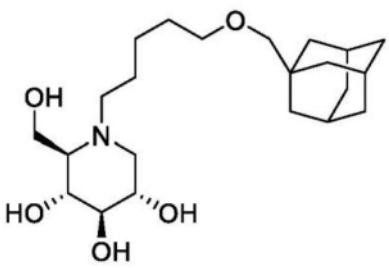
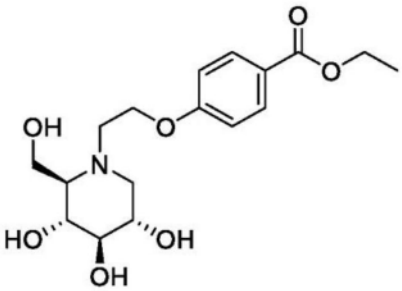
3.根据权利要求2所述的方法,其中冠状病毒感染为SARS-CoV-2。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基或LR^9。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中L为选自C_{1-6}烷基-O-或C_{1-6}烷基-NR^7-的二价连接基团。

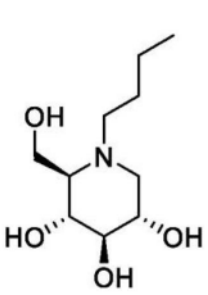
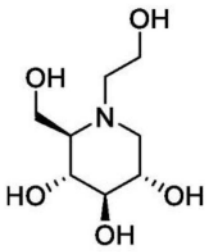
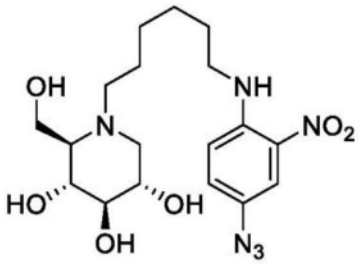
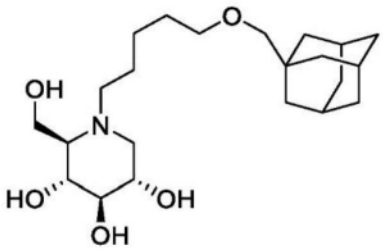
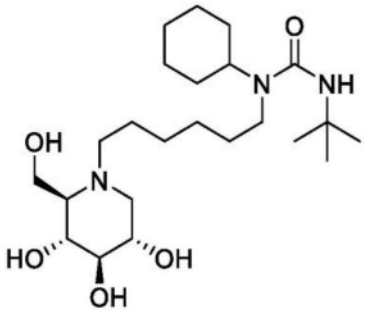
6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基和C_{3-10}环烷基。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中

或其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂选自:

或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂通过口服吸入施用。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂以干粉制剂的形式提供。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述干粉制剂为喷雾干燥的制剂。

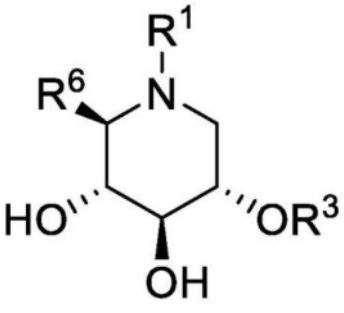
12.根据权利要求10或11所述的方法,其中干粉制剂的颗粒具有小于10μm的质量中值空气动力学直径。

13.根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中干粉制剂以气雾剂的形式施用。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中α-葡萄糖苷酶抑制剂与一种或多于一种其他治疗剂联合施用。

15.根据权利要求14所述的方法,其中其他治疗剂选自抗菌剂、抗病毒剂、抗逆转录病毒剂、免疫调节剂、免疫刺激剂、抗生素和抗炎剂。

16.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途,其中治疗或预防包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物:



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

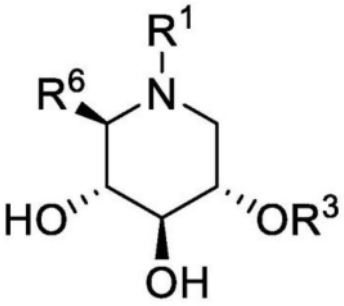
R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

17.一种通过肺部施用用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物：



(ID)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基；

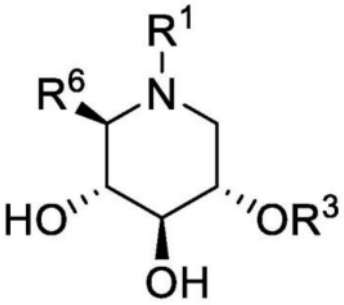
R^6为CH_2-OH；

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基；

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环;和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

18.一种可吸入组合物,其包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为式(ID)的化合物:



(ID)

或其药学上可接受的盐,

其中:

R^1为任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基,或LR^9;

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团;

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-4}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基;

R^3为H或C(O)C_{1-6}烷基;

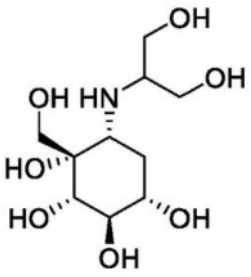
R^6为CH_2-OH;

R^7和R^8独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、或C(O)NH-C_{1-4}烷基;

或其中R^1和R^6和它们所连接的原子一起形成被羟基取代的5元杂环烷基环;和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{3-10}环烷基、C_{1-4}烷氧基和CO(O)C_{1-4}烷基。

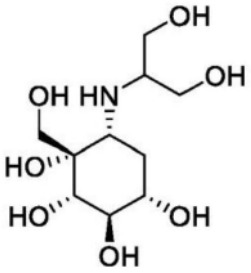
19.一种用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的方法,所述方法包括向对象肺部施用治疗有效量的α-葡萄糖苷酶抑制剂,其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为:



或其药学上可接受的盐。

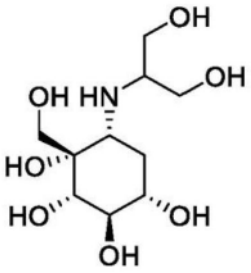
20.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途,其中治疗或预防包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂,其中所述α-葡萄糖苷酶

抑制剂为：



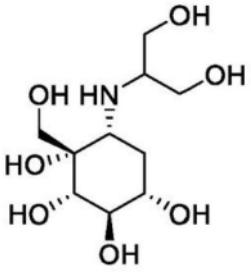
或其药学上可接受的盐。

21.一种通过肺部施用用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的α-葡萄糖苷酶抑制剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为：



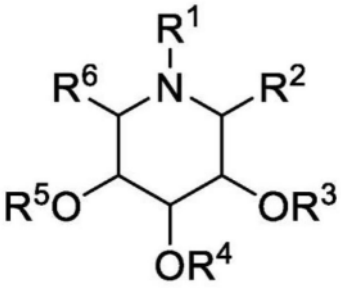
或其药学上可接受的盐。

22.一种可吸入组合物，其包含α-葡萄糖苷酶抑制剂和药学上可接受的载体、稀释剂、辅料或赋形剂，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为：



或其药学上可接受的盐。

23.α-葡萄糖苷酶抑制剂在制备用于治疗或预防对象的病毒性呼吸道感染的药物中的用途，其中治疗或预防包括向对象肺部施用α-葡萄糖苷酶抑制剂，并且其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂为通式(I)的化合物或其立体异构体：



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

R^1选自H、羟基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-10}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-10}炔基，或LR^9；

L为选自C_{1-10}烷基-O-或C_{1-10}烷基-NR^7-的二价连接基团；

R^9选自任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、R^8、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{5-10}环烯基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{2-6}杂环烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{6-10}芳基、或任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-9}杂芳基；

R^2选自H、羟基或OC_{1-6}烷基；

R^3、R^4和R^5独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或$C(O)C_{1-6}$烷基；

R^6选自H、羟基或C_{1-6}烷基-OH；

R^7和R^8独立地选自H、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{1-6}烷基、任选地被一种或多于一种R^X基团取代的C_{3-10}环烷基、或$C(O)NH-C_{1-6}$烷基；

或其中R^1和R^6，或R^2和R^6以及它们所连接的原子一起形成任选地被一种或多于一种R^X基团取代的5元或6元杂环烷基环；和

每个R^X独立地选自羟基、卤素、硝基、叠氮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{5-10}环烯基、C_{2-6}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基或$CO(O)C_{1-6}$烷基。