(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106456615 B
(45)授权公告日 2020.10.27

(21)申请号 201580024136.9
(22)申请日 2015.05.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456615 A
(43)申请公布日 2017.02.22
(30)优先权数据
61/991,418 2014.05.09 US
62/177,900 2015.03.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/030014 2015.05.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/172099 EN 2015.11.12
(73)专利权人 奇尼塔公司
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 S·P·艾度纳托 K·M·贝达德 K·W·佛勒 I·马杜 S·凯瑟
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 张世俊
(51)Int.Cl.
A61K 31/428(2006.01)
C07D 277/82(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
(56)对比文件
CN 103547576 A,2014.01.29
WO 2013/049407 A2,2013.04.04
Registry.RN 313404-26-1.《Database Registry》.2001,
Registry.RN 880390-03-4.《Database Registry》.2006,
审查员 陈峰
权利要求书1页 说明书66页 附图16页

(54)发明名称

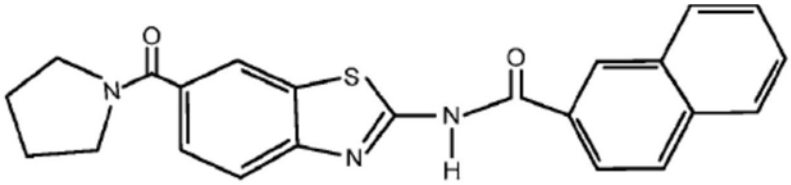
抗病毒化合物、医药组合物及其使用方法

(57)摘要

本文揭示治疗个体的病毒感染(包括RNA病毒感染)的化合物、医药组合物和相关方法。所述化合物、医药组合物和方法可调节脊椎动物细胞中的先天性免疫抗病毒反应,包括活化RIG-I路径。

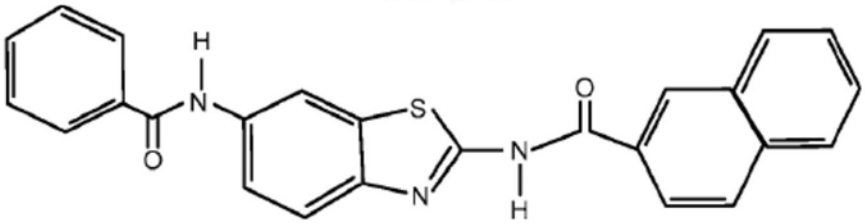
CN 106456615 B

1.具有下式结构的化合物11、化合物12或化合物13在制备用于治疗或预防个体的病毒感染的药物中的用途，所述病毒感染是由流行性感冒病毒、登革热病毒、呼吸道融合病毒或伊波拉病毒引起；



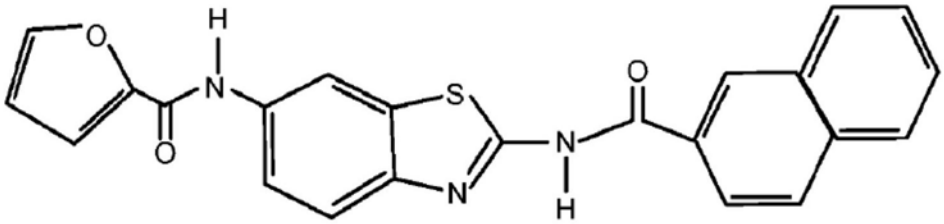
，

化合物 11



，

化合物 12



化合物 13。

抗病毒化合物、医药组合物及其使用方法

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案主张2014年5月9日申请的美国临时专利申请案第61/991,418号和2015年3月25日申请的美国临时申请案第62/177,900号的权益，其各自是全文以引用方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本文揭示可用于治疗个体的病毒感染(包括RNA病毒感染)的化合物、医药组合物和方法。

背景技术

[0004] 作为群组，RNA病毒代表美国和全世界巨大的公共健康问题。众所周知的RNA病毒包括流行性感冒病毒(包括禽类和猪分离物;在本文中还称为流感)、C型肝炎病毒(HCV)、登革热病毒(Dengue virus,DNV)、西尼罗病毒(West Nile virus,WNV)、SARS冠状病毒(SARS)、MERS冠状病毒(MERS)、呼吸道融合病毒(RSV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)。这些病毒造成贯穿历史发生的大流行病爆发和公共健康威胁。黄病毒(Flavivirus)、亨尼帕病毒(Henipavirus)、线状病毒(Filovirus)和沙粒状病毒(Arenavirus)尤其是造成严重公共健康和生物防御威胁的新兴RNA病毒。这些病毒共同地将全世界的亿万人置于感染风险中。许多新兴RNA病毒造成病毒出血热且可导致显著发病率和死亡率。登革热病毒(DNV)和西尼罗病毒(WNV)既是黄病毒(正链RNA病毒)也是节肢足动物携带性病毒(Arbovirus)，其是借助蚊子进行传播;因此这些病毒因其能够易于在昆虫或动物和人类中传播、高感染性和其在生物恐怖事件中武器化的潜力而代表很强的潜在生物威胁。

[0005] 伊波拉病毒(Ebola virus,EV)的至少4种亚型对人类有传染性(扎伊尔(Zaire)、苏丹(Sudan)、本迪布焦(Bundibugyo)和科特迪瓦(Cote d'Ivoire))。已描述EV在非洲(Africa)爆发，并且病死率高达90％。福德曼,H.(Feldmann,H.)等人(2011)柳叶刀(Lancet)49,1-14。最近其它国家(包括美国)已报道EV感染的病例。尚未确定EV的自然宿主，但非人类灵长类动物(NHP)易受感染。EV是丝状病毒属(Filoviridae)的负链RNA病毒且可在人与人之间有效传播。

[0006] 季节性流感每年感染5％到20％的人口，导致200,000人住院和36,000人死亡。流行性感冒可使得那些年幼和年老者或免疫系统减弱者陷入病毒或继发细菌性肺炎和并发病。冠状病毒在全世界较为常见且通常可造成轻度到中度呼吸病，但某些冠状病毒可造成严重呼吸病和死亡。2003年多个国家爆发的SARS-冠状病毒感染导致约8,000人感染和近800人死亡。最近，已报道由MERS-冠状病毒造成的中东呼吸综合症的病例。

[0007] 全世界超过1.7亿人感染HCV，并且其中1.30亿人是具有发展慢性肝病(肝硬化、癌和肝衰竭)的风险的慢性带菌者。因此，HCV是发达国家中三分之二的所有肝移植的原因。最近研究显示，由于慢性感染患者的年龄越来越大，HCV感染的死亡率正在上升。

[0008] DNV是人类中最流行的黄病毒，其在大多数热带和亚热带国家中具有地方流行性，

并且目前正在其它地方(包括美国和遍及太平洋群岛)出现。DNV是作为4种血清型(DNV1-4)循环且在第一次感染后,再感染可导致致命出血热和休克综合症。据信感染提供抵抗同一血清型引起的再感染的终生免疫性,但不可抵抗其它血清型。贯穿拉丁美洲(Latin America)、东南亚(South-East Asia)和西太平洋地区(Western Pacific Regions)的许多国家已报道流行病爆发。据估计,全球每年出现介于5000万与1亿之间的登革热病例。登革出血热和登革休克综合症代表所述疾病的严重形式。目前,业内尚无治疗DNV感染的特定抗病毒疗法且无经批准疫苗。

[0009] WNV是在非洲和亚洲的地区中具有地方流行性的相关黄病毒,但现在正在西半球中出现。WNV具有神经侵袭性可造成严重脑炎疾病且在约6%的病例中具有致死性。神经侵袭性WNV可表达为脑膜炎、脑炎或较不频发的迟缓性麻痹(称作脊髓灰质炎)。1999年前北美洲几乎不存在WNV,但在纽约隔离式爆发脑炎后在大陆再度出现。在随后的7年中,WNV感染遍布美国本土,并且目前的估计表明多达200万到300万的美国人已被感染。在过去的20年间,欧洲、北非洲、中东和北美洲的部分地区已报道爆发。目前,业内尚无治疗WNV感染的特定抗病毒疗法且无经批准的疫苗。

[0010] 在所列示的RNA病毒中,目前极少数疫苗得到批准用于临床使用。存在一种针对流行性感冒病毒的所述疫苗,其必须每年加以修正和投与。因此,药物疗法是减轻与这些病毒相关联的显著发病率和死亡率所必需的。不幸地,抗病毒药物的数量有限,许多有效性较差,并且几乎所有都受病毒抗性的快速演化和有限的作用谱困扰。已在多种RNA病毒感染的临床试验中研究利巴韦林(Ribavirin)(一种鸟嘌呤核苷类似物)且其可能是作用最广泛的可用抗病毒剂。已批准利巴韦林来治疗C型肝炎病毒(HCV)和呼吸道融合病毒(RSV)感染,并且显示赖萨病毒(Lassa virus)相关的死亡率在静脉内利巴韦林治疗下有所降低。然而,作为单一药剂其有效性较弱且具有显著血液学毒性。两种类型的急性流行性感冒抗病毒剂金刚烷和神经氨糖酸苷酶抑制剂仅在感染后48小时内有效,由此限制治疗机会的窗口。对金刚烷的高抗性已限制其使用,并且神经氨糖酸苷酶抑制剂的大量储备最终将导致过度使用和流行性感冒的抗性株的出现。

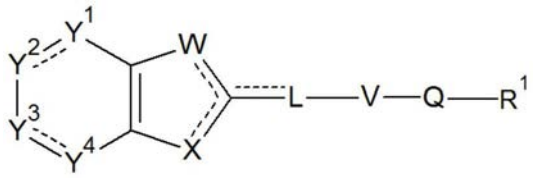
[0011] 基于前述,业内存在巨大且未满足的对抵抗病毒感染的有效治疗的需求。大多数药物研发工作针对病毒的靶病毒蛋白。RNA病毒具有小基因组,并且许多编码少于12种蛋白质,从而导致新颖药物的病毒靶的数量极其有限。这是目前药物的作用谱窄且出现病毒抗性的大部分原因。然而,发现用于抑制的新病毒靶是有益的。或者,直接作用的抗病毒疗法可起作用以抵消任何感染机制(例如病毒进入宿主细胞中)。

[0012] 新颖抗病毒疗法可直接作用于病毒。具体来说,新颖抗病毒疗法可利用以下事实:这些病毒易于通过用以阻抑病毒复制和传播的先天性细胞内免疫防御来控制。作用于细胞靶的化合物可能较有效,较不易出现病毒抗性,引起较少的副效应,并且有效地对抗一系列不同病毒。有效广谱抗病毒剂无论单独使用抑或与其它疗法组合使用都应对目前临床实践具有巨大益处。尽管干扰素原则上是宿主介导和广谱的,但许多病毒已进化出中断受体处药物作用下游的干扰素信号传导的能力。重要准则是研发在特定病毒对策下活化先天性免疫信号传导且是对研发中或市场上的常规抗病毒化合物的独特补充的药物。作为一种此先天性免疫抗病毒反应,具有先天性抗病毒免疫性的RIG-I样受体(RLR)路径可借助各种抗病毒防御基因的作用强效阻断RNA病毒感染。

发明内容

[0013] 本文所揭示的化合物、医药组合物和方法使病毒药物研发的焦点远离靶向病毒蛋白而转移到靶向和增强宿主的先天性抗病毒免疫反应。本发明涉及用于治疗病毒感染(包括RNA病毒感染)的化合物、包括所述化合物的医药组合物和相关使用方法。在某些实施例中,所述化合物调节RIG-I路径。

[0014] 本发明的实施例可提供由下式代表的化合物

[0015] 

[0016] 其中L是NR^2、O、S、C(=O)N、$CR^2R^3CR^2R^3$、$CR^2R^3NR^2$、$CR^4=CR^4$、CR^2R^3O、CR^2R^3S、$NR^2CR^2R^3$、$NR^2C(=O)$、$NS(O)_t$、OCR^2R^3、SCR^2R^3;

[0017] V是$(CR^2R^3)_u$、C(=O)CR^2R^3、CR^2R^3O、$CR^2R^3OCR^2R^3$、$CR^4=CR^4$、C≡C、C(=NR^2)或C(=O);

[0018] Q是NR^2、O、S$(O)_t$或键;

[0019] t=0、1、2;u=0-3;

[0020] 其中虚线指示键的存在或不存在;

[0021] R^1是R^a、OR^2或NR^2R^3;

[0022] 每一R^a独立地是H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基;

[0023] R^2和R^3各自独立地是R^a、C(=O)R^a、SO_2R^a,或R^2和R^3形成任选地经取代的碳环、杂碳环、芳基或杂芳基环;

[0024] 每一R^4独立地是R^2、OR^a、C(=O)R^a、C(=O)NR^2R^3、NR^2R^3、$NR^b(=O)R^a$、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$SO_2NR^2R^3$、$NCOR^a$、卤素、三卤甲基、CN、S=O、硝基,或两个R^4基团形成任选地经取代的碳环、杂碳环、芳基或杂芳基环;

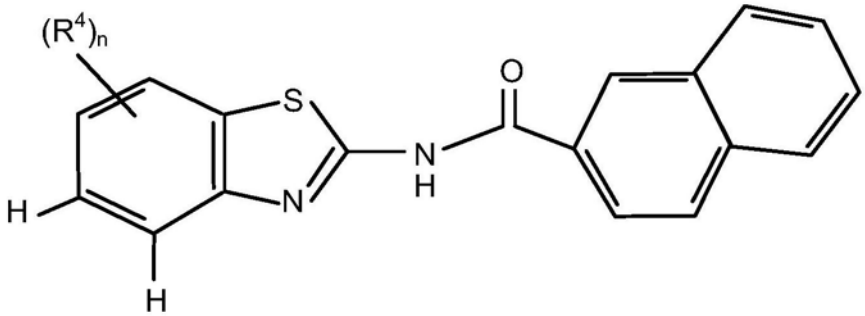
[0025] W和X各自独立地是N、NR^a、NR^5、O、S、CR^2R^4或CR^4;

[0026] R^5是R^a、C(=O)R^a、SO_2R^a或不存在;

[0027] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4各自独立地是CR^4或N;并且

[0028] NR^2R^3可形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,包括吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

[0029] 在一些实施例中,化合物可通过下式代表

[0030] 

[0031] 其中R^4是R^d、SO_2R^d、C(=O)R^d、NH C(=O)R^d、R^e、OR^c或CF_3,其中R^c是H或C_1-C_{10}烃基,R^d是未经取代的杂环或未经取代的碳环,并且R^e是经取代的杂芳基或经取代的苯基;并且

[0032] n是1或2。

[0033] 本发明的一些实施例可包括包含如本文所描述的任一化合物的医药组合物。

[0034] 另外，本发明的实施例可包括治疗个体的病毒感染的方法，所述方法包括向个体投与治疗有效剂量的如本文所描述的医药组合物，由此治疗个体的病毒感染。

[0035] 此外，本发明方法的实施例可包括投与本文所描述的任一医药组合物作为预防性或治疗性疫苗的佐剂。

[0036] 本发明的实施例包括调节真核细胞中的先天性免疫反应的方法，其包括向细胞投与如本文所描述的任一化合物。在一些实施例中，细胞在活体内。在其它实施例中，细胞在活体外。

附图说明

[0037] 图1A-1D显示活体外生物活性。在图1A中，通过展示IFNβ-荧光素酶(IFNβ-LUC，左侧)、ISG56-荧光素酶(ISG56-LUC，中央)和ISG54-荧光素酶(ISG54-LUC，右侧)报道基因的剂量依赖性诱导验证高通量筛选“命中”的化合物(表1的化合物1)。RLU＝相对荧光素酶单位。图1B证实化合物1的特异性，相对于媒剂对照(DMSO)和与等效剂量的阳性对照化合物(CPD X)相比，10μM所述化合物(化合物1)未诱导非特异性β-肌动蛋白启动子。图1C显示经递增量的化合物1处理的HeLa细胞显示干扰素调节因子(IRF)-3易位到细胞核的剂量依赖性增加，其是通过细胞核强度减去细胞质强度(“规范化的细胞核强度”)来量化。图1D显示经递增量的化合物1处理的HeLa细胞显示剂量依赖性的NFκB易位增加，其是通过细胞核强度减去细胞质强度来量化。“SeV”是指仙台病毒(Sendai virus)感染(阳性对照)。

[0038] 图2A-2C显示由表1的化合物1和2对基因表达的诱导。图2A显示HeLa细胞中在利用10μM化合物1(灰色；仅OAS1)或10μM化合物2(黑色；显示IFIT2和OAS1二者)处理后IFIT2(左侧)和OAS1(右侧)随时间(从4小时到24小时)的基因表达水平。图2B显示经10μM化合物1(CPD 1)或化合物2(CPD 2)处理的PH5CH8细胞(实体色彩条)和HeLa细胞(黑色校验条)中IFIT2的基因表达水平。图2C显示经1μM化合物1(CPD1)或1μM化合物2(CPD 2)处理的原代HUVEC细胞中IFIT2(左侧)、OAS1(中央)和MxA(右侧)的基因表达水平。

[0039] 图3A-3B显示表1的化合物3和化合物7诱导的基因表达。图3A显示5μM化合物3或化合物7诱导的IFIT2基因表达。图3B显示小鼠巨噬细胞中化合物3诱导的先天性免疫基因表达。

[0040] 图4显示经表1化合物1(浓度以μM显示)处理的树突细胞对趋化因子IL-8、MCP-1、MIP-1α和MIP-1β的诱导。LPS显示为趋化因子表达的阳性对照诱导物。

[0041] 图5显示使用实例8的方案实施的实验的结果，其展示图5的展示抵抗RSV的抗病毒活性的选择化合物的抗病毒活性。+++＝对感染的抑制大于70％，++＝抑制大于50％，+＝抑制大于30％，-＝抑制小于30％。

[0042] 图6显示实例化合物抵抗流行性感冒A病毒Udorn/72的抗病毒活性。利用浓度递增的表1化合物3、化合物7、化合物9和化合物10处理HEK293细胞引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照％)。显示经计算的IC50值。

[0043] 图7显示表1的化合物5和化合物20抵抗2型登革热病毒(DNV)的抗病毒活性。利用递增量的化合物处理显示病毒感染剂量依赖性的减少。

[0044] 图8显示实例化合物抵抗2型DNV的抗病毒活性。利用浓度递增的表1的化合物8、化

合物3、化合物5、化合物6、化合物7、化合物9和化合物10处理Huh 7细胞引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照%)。显示经计算的IC50值。

[0045] 图9显示实例化合物抵抗人类冠状病毒OC43的抗病毒活性。利用浓度递增的表1化合物3、化合物5、化合物6和化合物7处理引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照%)。显示经计算的IC50值。

[0046] 图10显示来自探索性药物代谢动力学(PK)研究的结果。图10A,经由经口(PO)或静脉内(IV)途径投与表1的化合物3使得可在治疗后长达250分钟时获得的血清试样中检测到化合物含量。图10B,在表1的化合物3和化合物7的处理后的4小时,可在肺组织中检测到化合物。

[0047] 图11A-11C显示使用小鼠1型肝炎病毒(MHV-1)冠状病毒模型实施的研究。利用表1的化合物3治疗使得在利用MHV-1致死攻击后的病理学症状(包括重量减轻)有所减少(图11A)且存活有所增加(11B)。图11C,在利用化合物3治疗的动物的肺中,病毒有所减少。

[0048] 图12显示5μM本发明表1的化合物12抵抗EBOV的活体外活性,此显示log活体外EBOV效价下降大于2。

[0049] 图13显示表1的化合物8抵抗DENV-2的剂量反应活性(以FFU/ml表示)。

具体实施方式

[0050] 本发明提供使病毒治疗的焦点远离靶向病毒蛋白而转移到靶向和增强宿主(个体)的先天性抗病毒反应的化合物、医药组合物和方法。所述化合物、医药组合物和方法可能更有效,较不易出现病毒抗性,引起较少的副效应,并且有效地抵抗一系列不同病毒。

[0051] 视黄酸可诱导基因1(RIG-I)路径密切参与调控对病毒感染(包括RNA病毒感染)的先天性免疫反应。RIG-I是触发对宽范围RNA病毒的免疫力所必需的细胞溶质病原体识别受体。RIG-I是结合到RNA病毒基因组内以尿苷或聚合U/A基序的均聚延伸为特征的基序的双链RNA解旋酶。结合到RNA诱导构型变化,此缓解自体阻遏结构域的RIG-I信号传导阻遏,由此允许RIG-I借助其串列卡斯蛋白酶(caspase)活化和募集结构域(CARD)到信号下游。RIG-I信号传导依赖于其NTP酶活性,但不需要解旋酶结构域。RIG-I信号传导在静止细胞中是沉默的,并且阻遏结构域用作响应于病毒感染管理信号传导的通断开关。

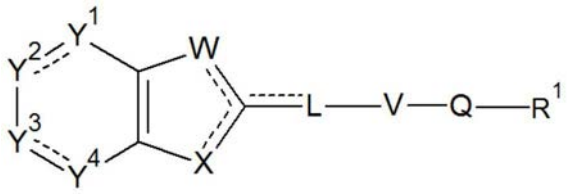
[0052] 不受限于理论或具体作用机制,RIG-I信号传导是借助IPS-1(还称为Cardif、MAV和VISA)转导,IPS-1是在外线粒体膜中驻留的基本衔接蛋白。IPS-1募集巨分子信号传导复合物,所述复合物刺激IRF-3(诱导I型干扰素(IFN)和控制感染的病毒响应基因的表达的转录因子)的下游活化。直接或借助RIG-I路径组份(包括IRF-3)的调节触发RIG-I信号传导的化合物作为抗病毒剂和免疫调节剂呈现有吸引力的治疗应用。

[0053] 在某些实施例中,使用高通量筛选方法来鉴别调节RIG-I路径的化合物。在具体实施例中,经验证的RIG-I拮抗剂先导化合物经展示特异性活化IRF-3。在其它实施例中,所述化合物具有以下优点中的一或多者:其诱导干扰素刺激基因(ISG)的表达,其在基于细胞的分析中具有低细胞毒性,其适于模拟研发和SAR研究,其具有类似药物的生理化学性质,和/或其具有抵抗病毒(包括登革热病毒(DNV)、人类冠状病毒(SARS和MERS样病原体)、流行性感冒A病毒、呼吸道融合病毒(RSV)和/或C型肝炎病毒(HCV))的抗病毒活性。在其它实施例中,所述化合物展现抵抗dsDNA病毒(包括人类巨细胞病毒)的抗病毒活性。在某些实施例

中，所述化合物展现所有这些特性。

[0054] 所揭示化合物代表一类新的抗病毒治疗剂。尽管本发明不受限于化合物在活体内的特定作用机制，但化合物是针对其对先天性免疫抗病毒反应的调节来选择。在某些实施例中，所述调节是RIG-I路径的活化。本文所揭示的化合物、医药组合物和方法用于减少以下中的一或多者：病毒蛋白、病毒RNA和在病毒感染的实验室模型中的传染性病毒。

[0055] 本发明涉及一类由式1代表的化合物：

[0056] 

式 1

[0057] 其中L可为NR^2、O、S、C(=O)N、$CR^2R^3CR^2R^3$、$CR^2R^3NR^2$、$CR^4=CR^4$、CR^2R^3O、CR^2R^3S、$NR^2CR^2R^3$、$NR^2C(=O)$、$NS(O)_t$、OCR^2R^3、SCR^2R^3；

[0058] V是$(CR^2R^3)_u$、C(=O)CR^2R^3、CR^2R^3O、$CR^2R^3OCR^2R^3$、$CR^4=CR^4$、C≡C、C(=NR^2)或C(=O)；

[0059] Q可为NR^2、O、$S(O)_t$或键；

[0060] t=0、1、2；u=0-3；

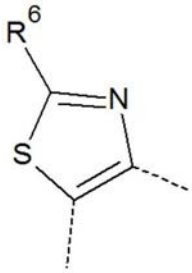
[0061] 其中虚线指示键的存在或不存在；R^1可为R^a、OR^2或NR^2R^3；每一R^a可独立地为H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基；R^2和R^3可各自独立地为R^a、C(=O)R^a或SO_2R^a，R^2和R^3可形成任选地经取代的碳环、杂碳环、芳基或杂芳基环；每一R^4可独立地为R^2、OR^a、C(=O)R^a、C(=O)NR^2R^3、NR^2R^3、$NR^b(=O)R^a$、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$SO_2NR^2R^3$、$NCOR^a$、卤素、三卤甲基、CN、S=O或硝基；W和X可各自独立地为N、NR^a、NR^5、O、S、CR^2R^4或CR^4；R^5可为R^a、C(=O)R^a、SO_2R^a或不存在；Y^1、Y^2、Y^3和Y^4可各自独立地为CR^4或N；并且NR^2R^3可形成任选地经取代的杂环或杂芳基环(包括(但不限于)吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪)。

[0062] 在实施例中，关于式1，Y^1可为CR^4或N。例如，Y^1可为CR^4。

[0063] 在实施例中，关于式1，Y^2可为CR^4或N。例如，Y^2可为CR^4。

[0064] 在实施例中，关于式1，Y^2可为CR^4或N。例如，Y^3可为CR^4。

[0065] 在实施例中，关于式1，Y^1和Y^2可都为CR^4，并且在一些情形下，Y^1和Y^2可形成如下文所显示的任选地经R^6取代的稠合杂环：

[0066] 

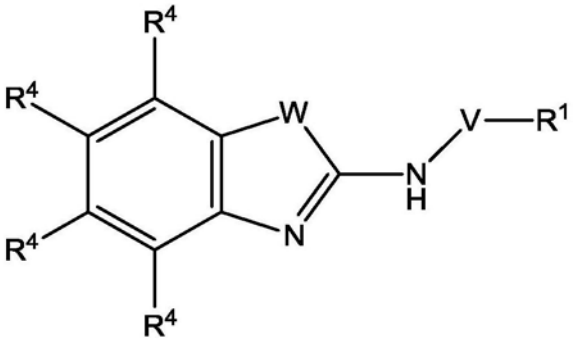
[0067] 其中R^6可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、CH_2C≡CH或NO_2。例如，R^6可为H或CH_3。

[0068] 在实施例中，关于式1，Y^3和Y^4可为CR^4或N。例如，Y^3和Y^4可为CR^4。

[0069] 在实施例中，关于式1，Y^1、Y^2、Y^3和Y^4可为CR^4。在一些情况下，Y^1、Y^2、Y^3和Y^4可为CH。

在一些情况下，Y^1和Y^2可形成如上文所显示的任选地经R^6取代的稠合杂环，并且Y^3和Y^4可为CH。

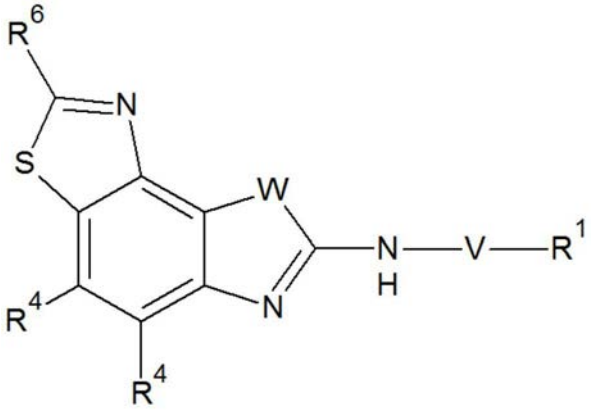
[0070] 本发明还涉及一类由式1A代表的化合物。

[0071] 

式 1A

[0072] 其中W可为O或S；并且R^1可为R^a、OR^2或NR^2R^3。R^1、R^2、R^3、R^4、R^a和V和W可如上文关于式1所定义。在实施例中，每一R^a可独立地为H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基；R^2和R^3可各自独立地为R^a、COR^a或SO_2R^a；每一R^4可独立地为R^2、OR^a、NR^2R^3、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$NCOR^a$、C(=O)R^a、$CONR^2R^3$、卤素、三卤甲基、CN、S=O或硝基；V可为CR^2R^3、C(=O)、C(=O)CR^2R^3或C(=N)R^2；并且W可为O或S。在一些情形下，V可为C=O，并且R^1可为任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。例如，R^1可为任选地经取代的苯基，或R^1可为任选地经取代的萘基。

[0073] 本发明还涉及一类由式1B代表的化合物。

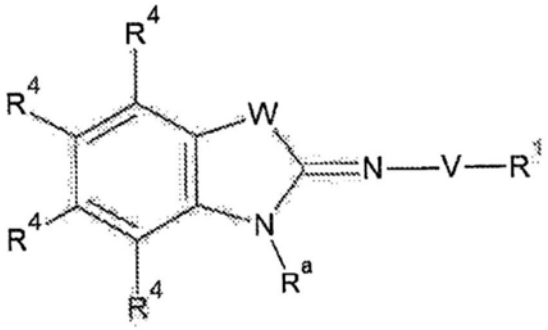
[0074] 

式 1B

[0075] 其中W可为O或S；并且R^1可为R^a或NR^2R^3。R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^a和V是如上文关于式1所定义。

[0076] 在一些情形下，V可为C=O，并且R^1可为任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。例如，R^1可为任选地经取代的苯基，或R^1可为任选地经取代的萘基。

[0077] 本发明还涉及一类由式1C代表的化合物。

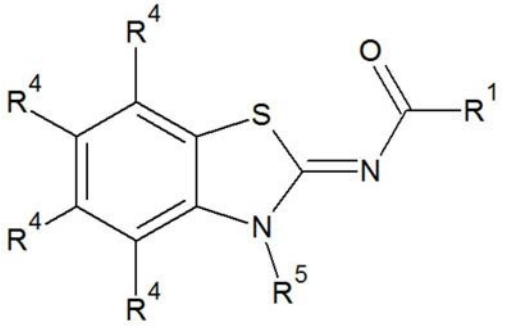
[0078] 

式 1C

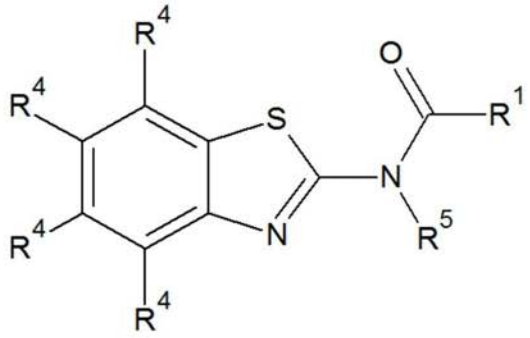
[0079] 其中W可为O或S;并且R^1可为R^a、OR^2或NR^2R^3。R^1、R^2、R^3、R^4、R^a和V和W是如上文关于式1所定义。在实施例中,每一R^a可独立地为H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基;R^2和R^3可各自独立地为R^a、C(=O)R^a或SO_2R^a;每一R^4可独立地为R^2、OR^a、NR^2R^3、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$NCOR^a$、C(=O)R^a、$CONR^2R^3$、卤素、三卤甲基、CN、S=O或硝基;V可为CR^2R^3、C(=O)、C(=O)CR^2R^3或C(=N)R^2;并且W可为O或S。在一些情形下,V可为C=O,并且R^1可为任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。例如,R^1可为任选地经取代的苯基,或R^1可为任选地经取代的萘基。

[0080] 一类目标化合物可包括式1A、1B或1C的化合物,其中R^4可为H;并且V可为C=O。一些实施例可包括具有式1A、式1B或式1C的化合物,其中R^1是任选地经取代的苯基或任选地经取代的萘基。各种实施例可包括具有式1A、式1B或式1C的化合物,其中W是S且X是N。其它实施例可包括具有式1A、式1B或式1C的化合物,其中W为O且X为N。

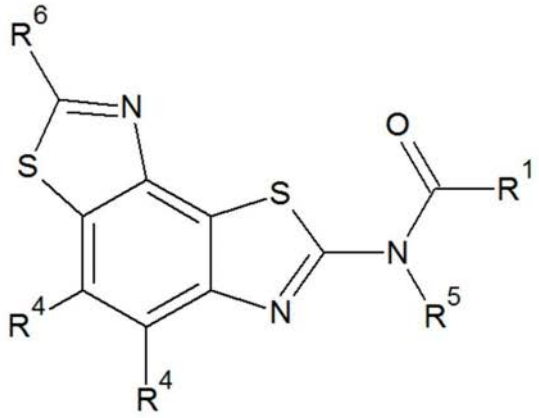
[0081] 本发明还包括一类由式2到11中的任一者代表的化合物。

[0082] 

式 2

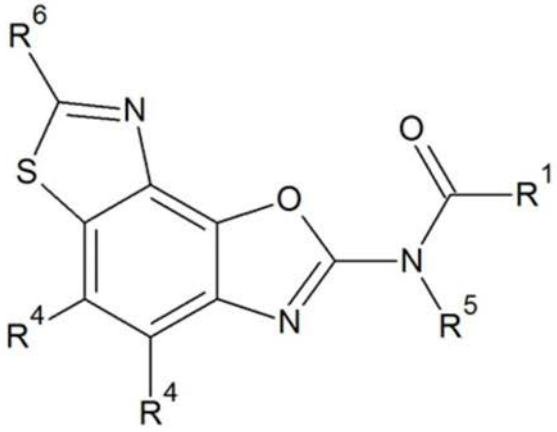


式 3

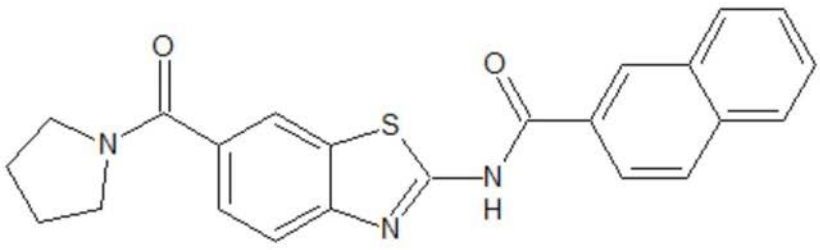


式 4

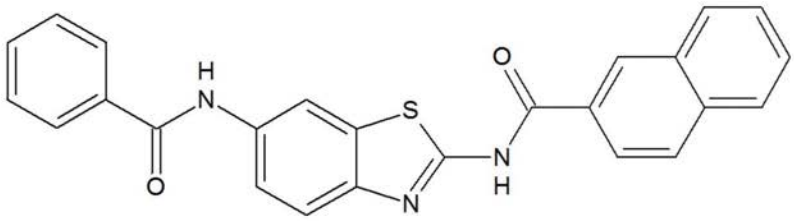
[0083]



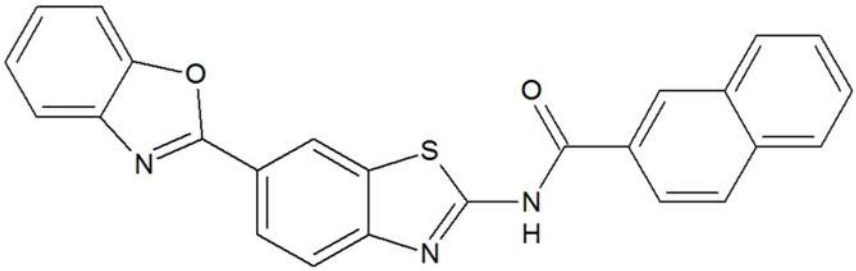
式 5



式 6

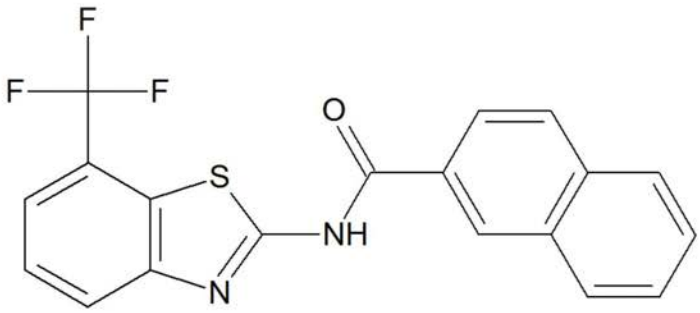


式 7

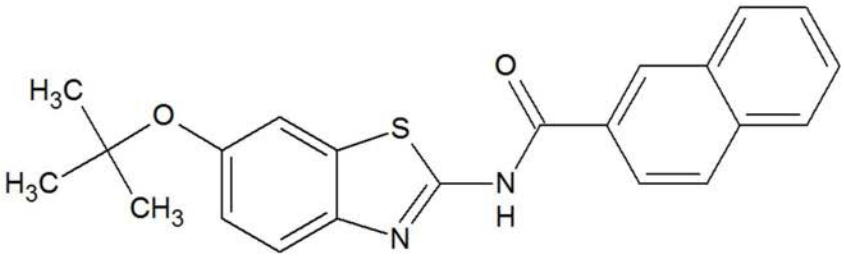


式 8

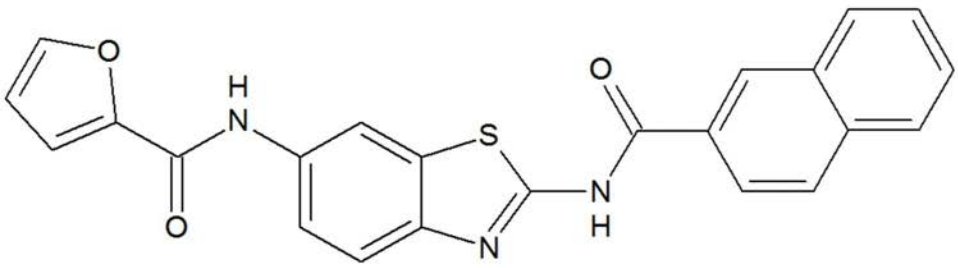
[0084]



式 9

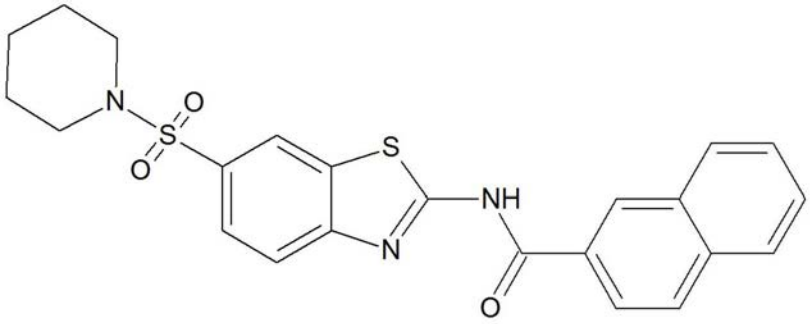


式 10



式 11

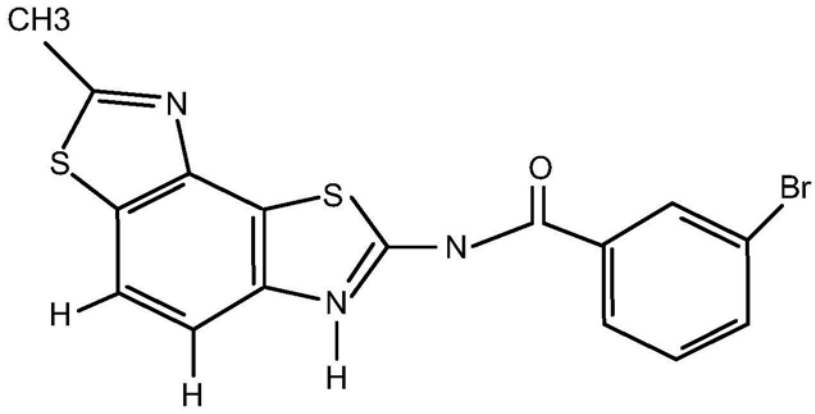
[0085]



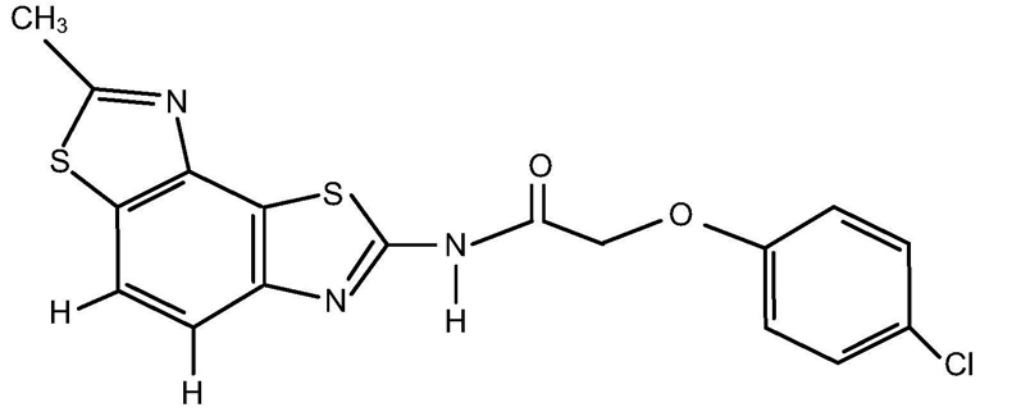
式 12

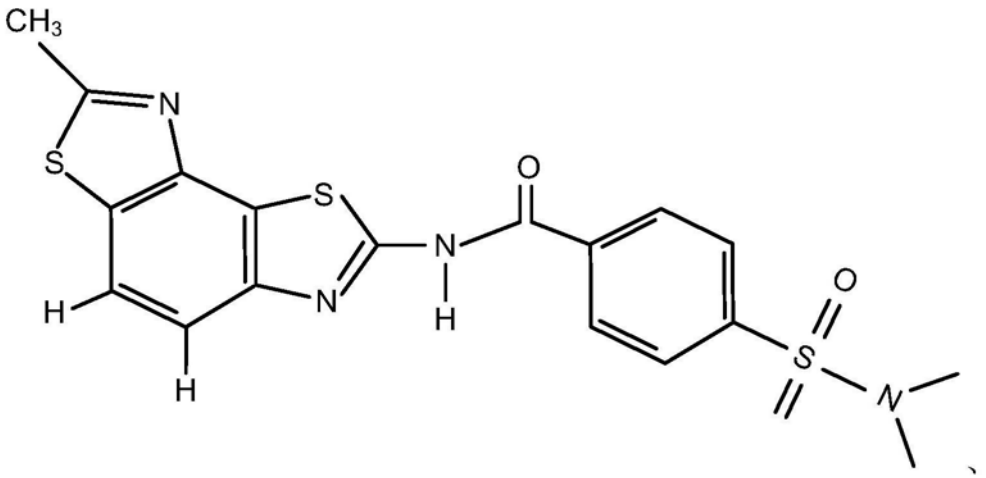
[0086] 实施例可包括具有式4的化合物，其中R_1可为经至少一个卤素取代的苯基、经NR^2R^3取代的苯基、经$SO_2NR^2R^3$、$CR^2R^3OR^d$取代的苯基、未经取代的萘基、经$O(CR^2R^3)_nR^d$、$NR^a(CR^2R^3)_nR^d$、$NR^a(CR^2R^3)_nNR^2R^3$取代的萘基、包括吡啶基和苯基的二元环结构，或包括苯基和二氧戊环基的二元环结构；每一R^a可独立地为H或任选地经取代的烃基(C_1-C_{10})；R^2和R^3可各自独立地为R^a、COR^a、$(CH2)_nO$或SO_2R^a；每一R^4可独立地为R^a；R^d可为苯基或吗啉基；R^5可为H或CH_3；R^6可为H或CH_3；并且其中n可为1、2、3或4。

[0087] 具有式4的具体实施例可由以下化合物代表

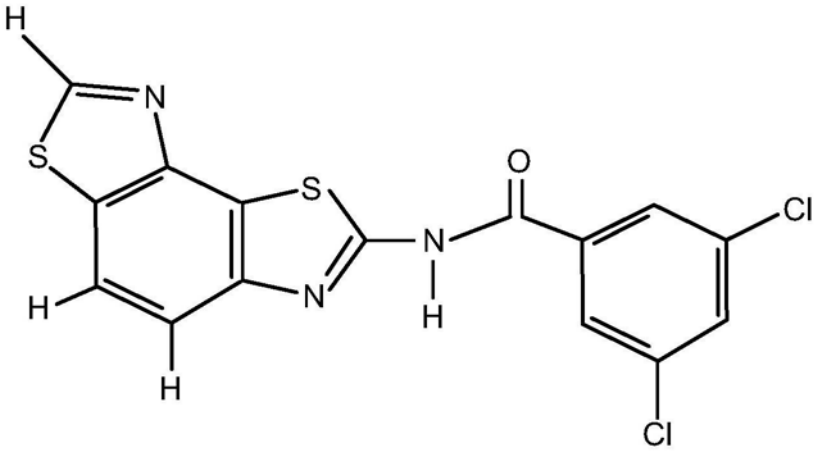


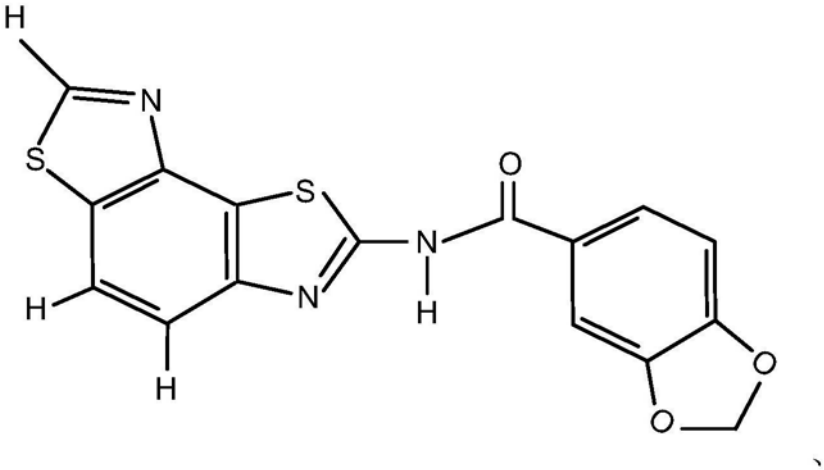
[0088]

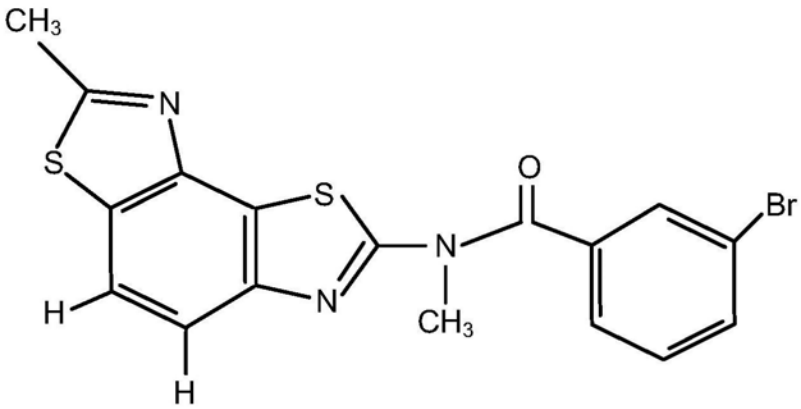


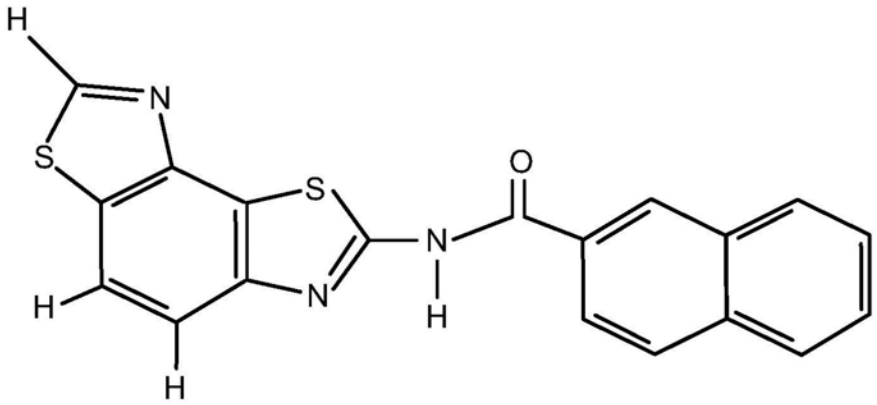


[0089]

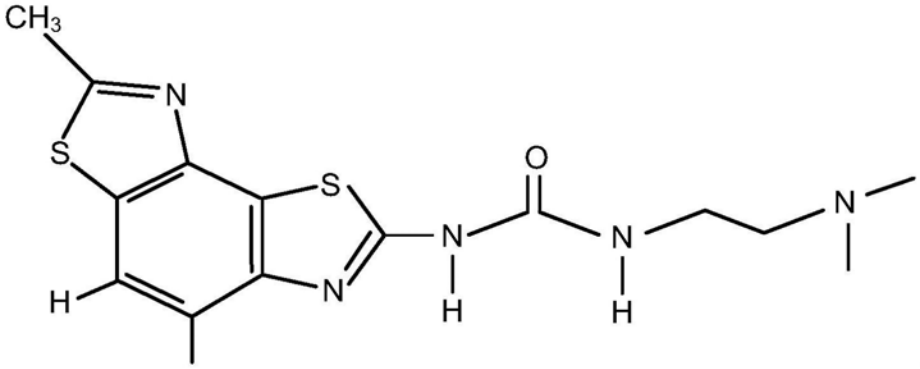


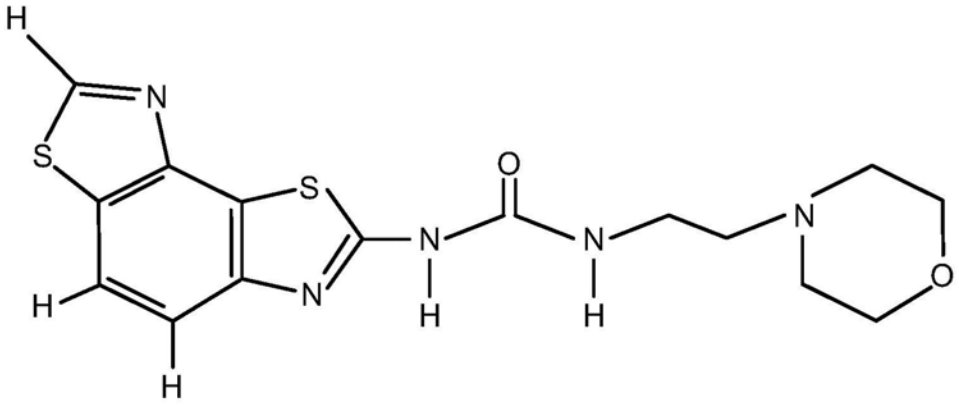


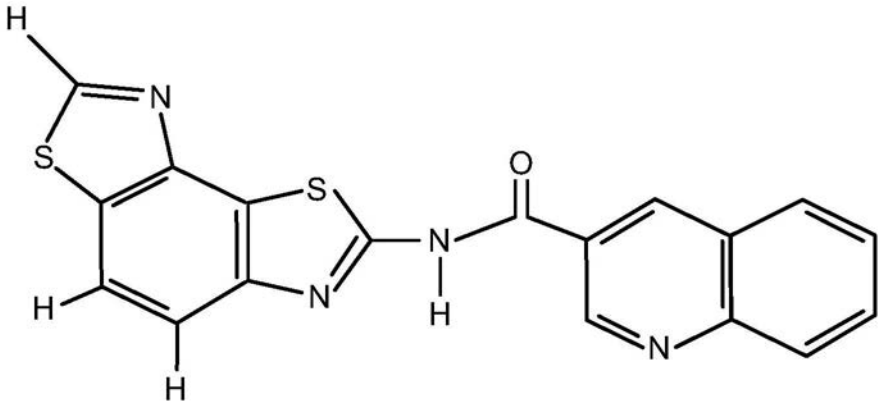




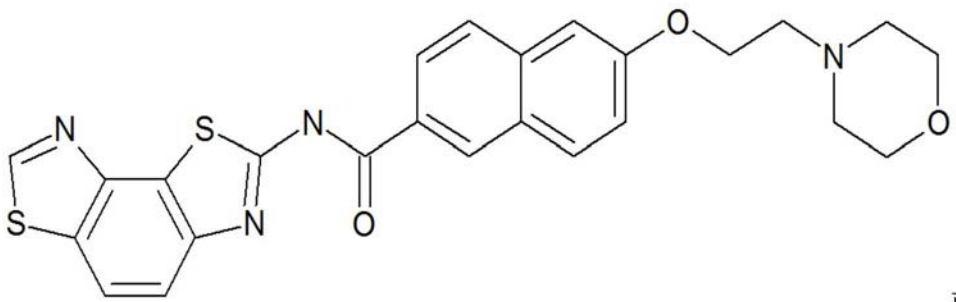
[0090]



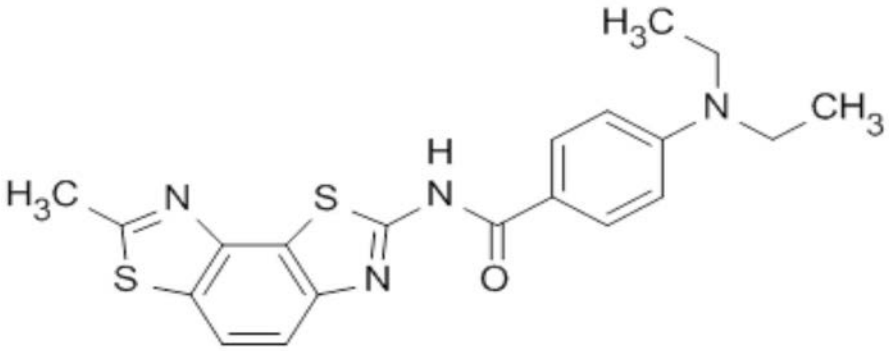




[0091]



或

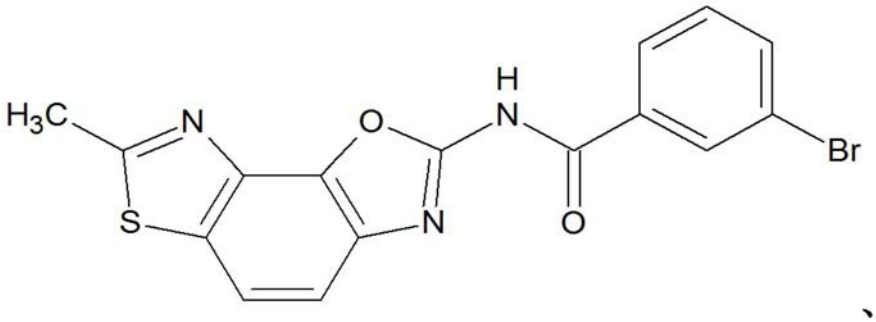


。

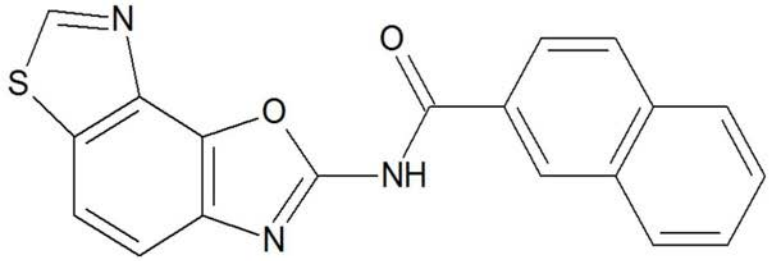
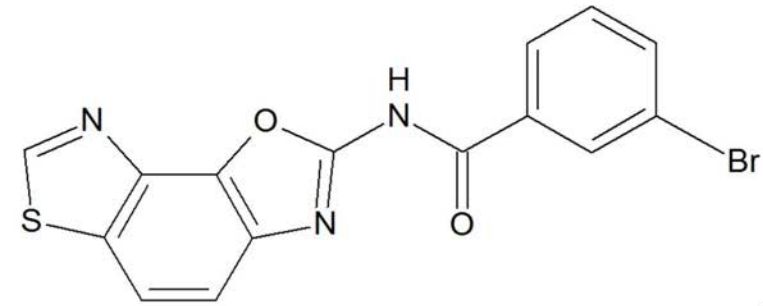
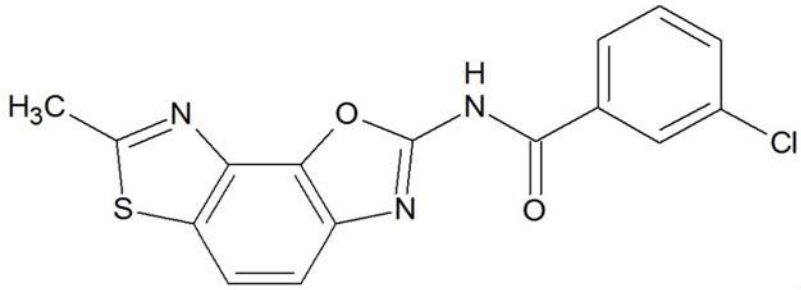
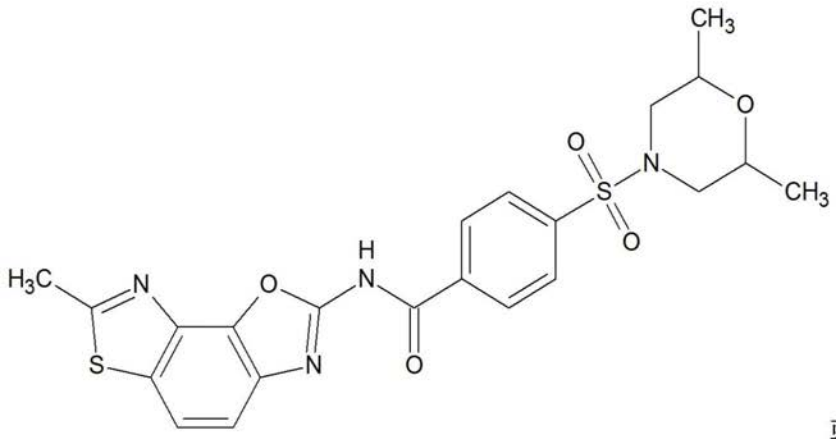
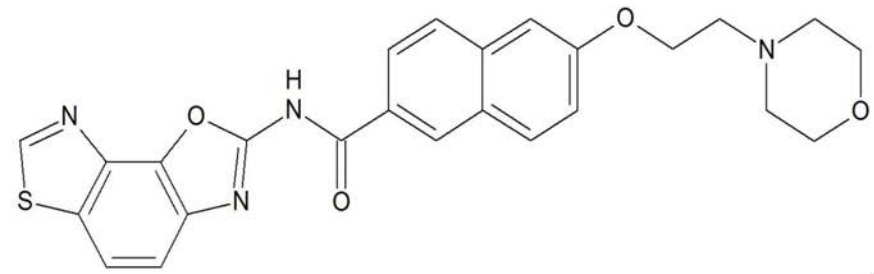
[0092] 实施例可包括具有式5的化合物，其中R^1可为经至少一个卤素取代的苯基、经NR^2R^3取代的苯基、经SO_2R^d取代的苯基、任选地经$O(CR^2R^3)_nR^d$取代的萘基或未经取代的萘基，每一R^a可独立地为H或任选地经取代的C_1-C_{10}烃基；R^2、R^3和每一R^4可独立地为R^a，R^d可为任选地经取代的苯基或任选地经取代的吗啉基；R^5可为H或CH_3；R^6可为H或CH_3，并且其中n可为1、2、3或4。

[0093] 具有式4的具体实施例可由以下化合物代表

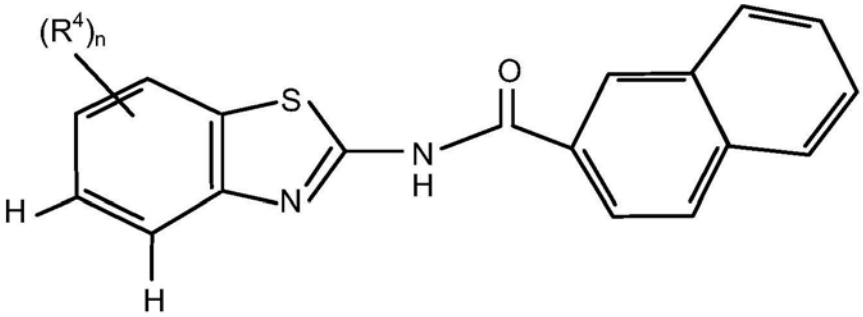
[0094]



、

[0095]  、  、  、  或  。

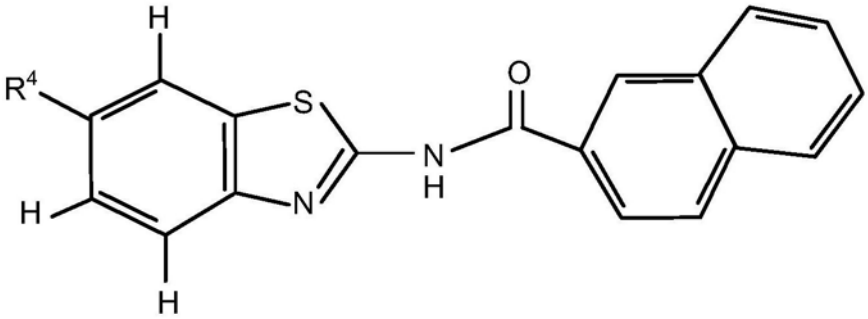
[0096] 在各个实施例中,化合物可通过下式代表

[0097] 

式 1D

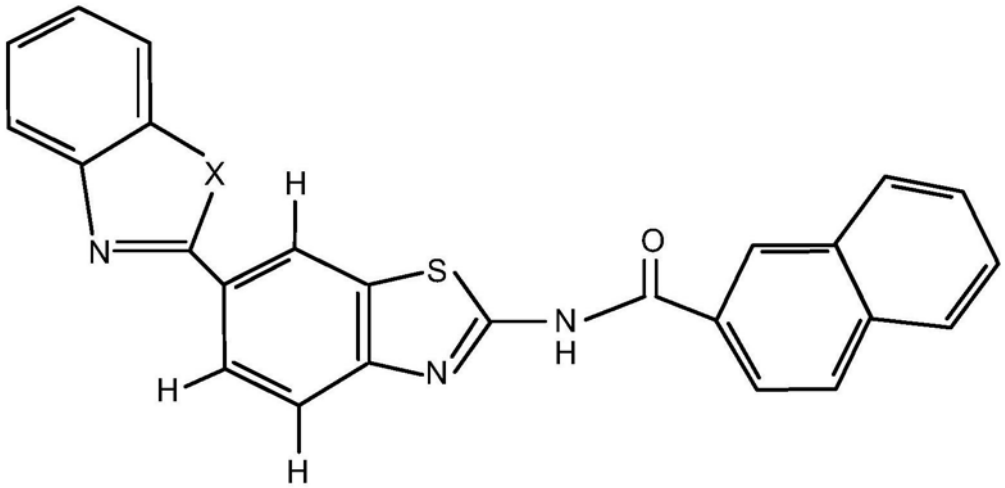
[0098] 其中R^4可为R^d、SO_2R^d、C(=O)R^d、NH C(=O)R^d、R^e、OR^c或CF_3，其中R^c可为H或C_1-C_{10}烃基，R^d可为经取代的杂环、未经取代的杂环或未经取代的碳环，并且R^e可为经取代的杂芳基或经取代的苯基；并且n可为1或2。在具体实施例中，R^4可为CF_3、OR^c或经至少一个OCH_3基团取代的苯基。

[0099] 另外，式1D的一些实施例可包括由以下代表的化合物

[0100] 

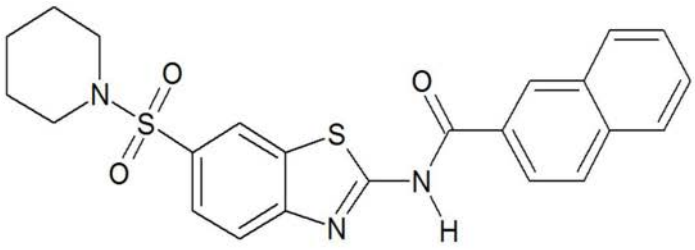
[0101] 其中R^4可为：(i)C(=O)R^d且R^d是吡咯烷酮基，(ii)SO_2R^d且R^d是哌啶基，(iii)NHC(=O)R^d且R^d是苯基或呋喃基，(iv)咪唑基，或(v)噻唑基。

[0102] 此外，式1D的一些实施例可包括由以下代表的化合物

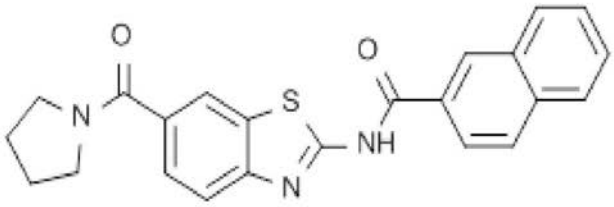
[0103] 

[0104] 其中X可为NH或O。

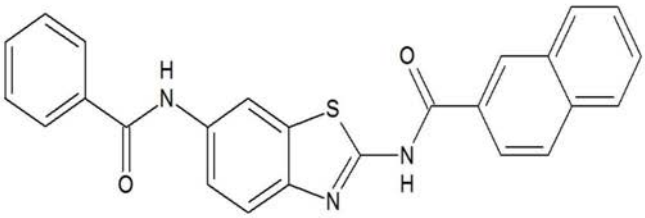
[0105] 式1D的实施例可包括由以下代表的化合物



、

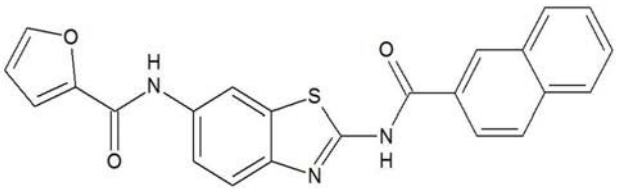


、

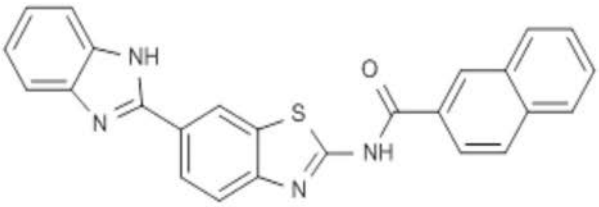


、

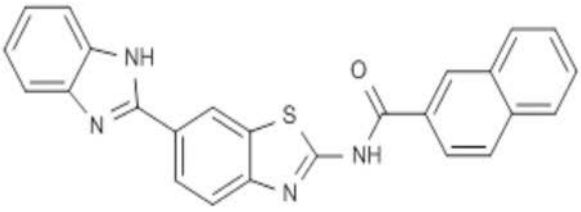
[0106]



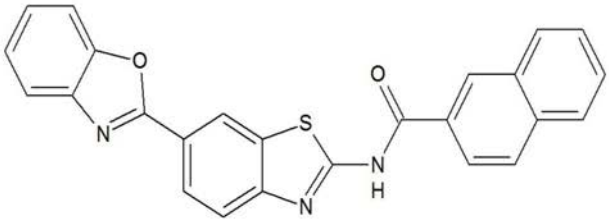
、



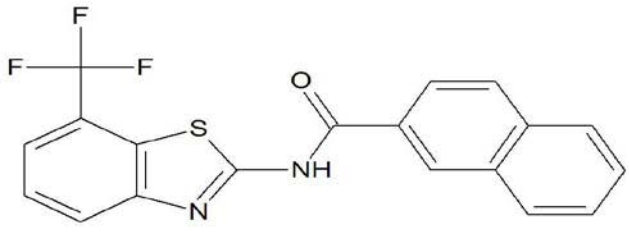
、



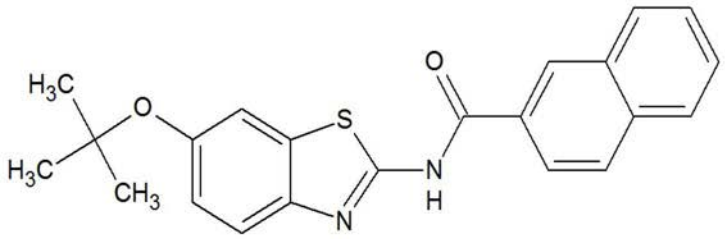
、



、

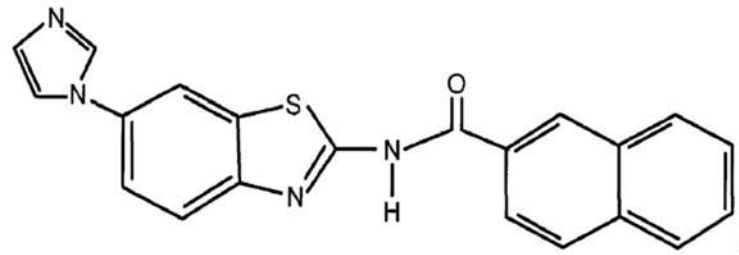


、

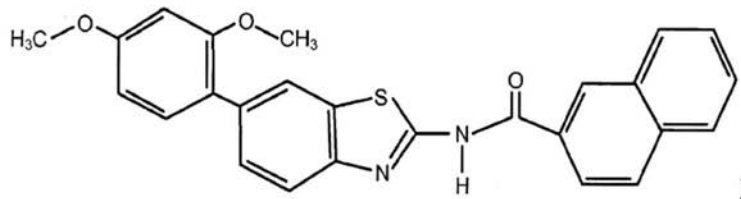


、

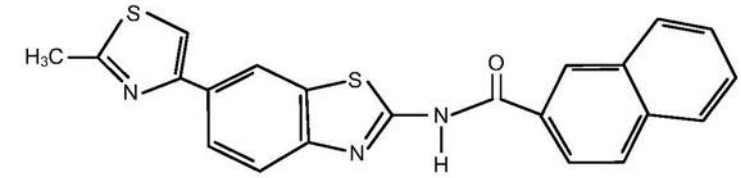
[0107]



、



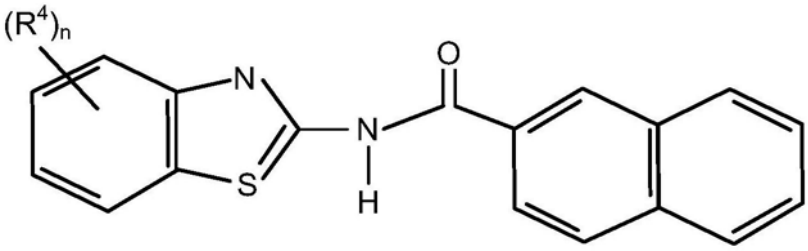
或



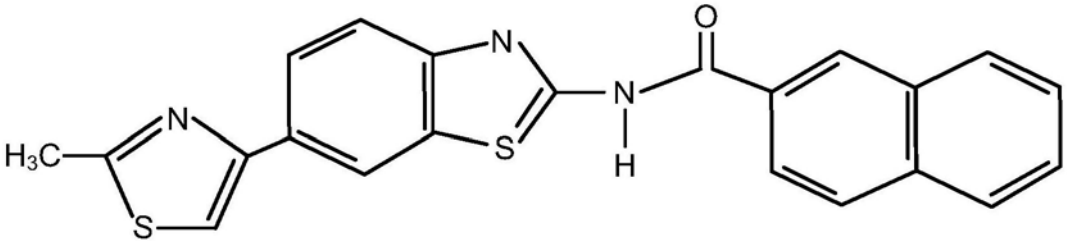
。

[0108] 在实施例中，化合物可通过下式代表

[0109]



[0110] 其中每一R^4可独立地为R^2、OR^a、NR^2R^3、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$NCOR^a$、$C(=O)R^a$、$CONR^2R^3$、卤素、三卤甲基、CN、S=O或硝基且n=1-4。在一些实施例中，R^4可为任选地经取代的杂芳基。另外，R^4可为任选地经取代的杂芳基且n可为1。在各个实施例中，化合物可通过下式代表

[0111] 

[0112] 关于本文的任一相关结构特征，每一R_a可独立地为H；任选地经取代的烃基，例如C_{1-12}或C_{1-6}烃基；任选地经取代的芳基，例如任选地经取代的C_{6-12}芳基，包括任选地经取代的苯基；任选地经取代的杂芳基，包括任选地经取代的C_{2-12}杂芳基，例如任选地经取代的吡啶基、任选地经取代的呋喃基、任选地经取代的噻吩基等。在一些实施例中，每一R^a可独立地为H或C_{1-12}烷基，包括：具有式C_aH_{a+1}的直链或具支链烷基，或具有式C_aH_{a-1}的环烷基，其中a是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12，例如下式的直链或具支链烷基：CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等，或下式的环烷基：C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。

[0113] 关于R^a，在一些实施例中，芳基可经以下取代：卤素、三卤甲基、烷氧基、烷基氨基、OH、CN、烷硫基、芳硫基、亚砜、芳基磺酰基、烷基磺酰基、羧酸、硝基或酰基氨基。

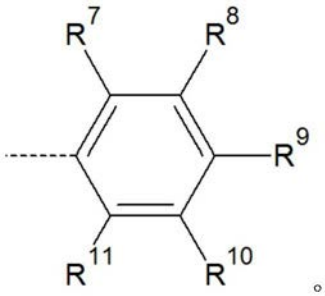
[0114] 关于R^a，在一些实施例中，杂芳基可为单一的或稠合的。在一些实施例中，单一杂芳基可为咪唑。在一些实施例中，稠合杂芳基可为苯并咪唑。在一些实施例中，杂芳基可经以下取代：卤素、三卤甲基、烷氧基、烷基氨基、OH、CN、烷硫基、芳硫基、亚砜、芳基磺酰基、烷基磺酰基、羧酸、硝基或酰基氨基。在一些实施例中，烷基可为具支链烷基、环烷基或多环烷基。

[0115] 关于R^a，烃基可为烷基、烯基或炔基。在一些实施例中，烷基可经以下取代：卤素、三卤甲基、烷氧基、烷基氨基、OH、CN、杂芳基、烷硫基、芳硫基、亚砜、芳基磺酰基、烷基磺酰基、羧酸、硝基或酰基氨基。在一些实施例中，杂芳基可为单一的或稠合的。在一些实施例中，单一杂芳基可为咪唑。在一些实施例中，稠合杂芳基可为苯并咪唑。在一些实施例中，烯基可为具支链烯基、环烯基或多环烯基。在一些实施例中，烯基可经以下取代：卤素、三卤甲基、烷氧基、烷基氨基、OH、CN、杂芳基、烷硫基、芳硫基、亚砜、芳基磺酰基、烷基磺酰基、羧酸、硝基或酰基氨基。

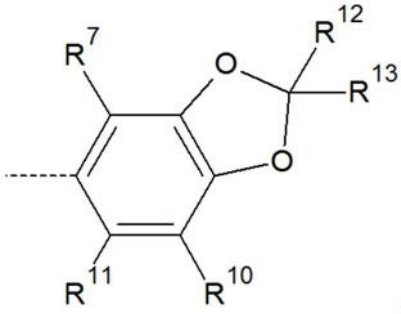
[0116] 关于本文的任一相关结构特征，R^b可为H或C_{1-3}烃基，例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环烷基、$CH=CH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$C\equiv CH$、$CH_2C\equiv CH$等。

[0117] 关于本文的任一相关结构特征，R^c可为H或C_{1-3}顽疾，例如CH_3、C_2H_5、C_3H_7、环烷基等。在一些实施例中，R^c可为H。

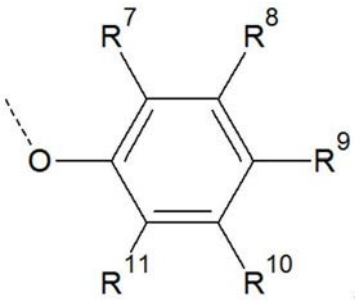
[0118] 关于本文的任一相关式或结构绘示(例如式1、式2、式3或式4)，R^1可为R^a、OR^2或NR^2R^3。在一些实施例中，R^1可为任选地经取代的苯基。在一些实施例中，R^1可为未经取代的苯基。在一些实施例中，R^1可为任选地经取代的萘基。在一些实施例中，R^1可为未经取代的萘基。在其它实施例中，R^1可为

[0119] 

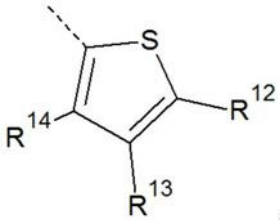
[0120] 在一些实施例中，R^1可为

[0121] 

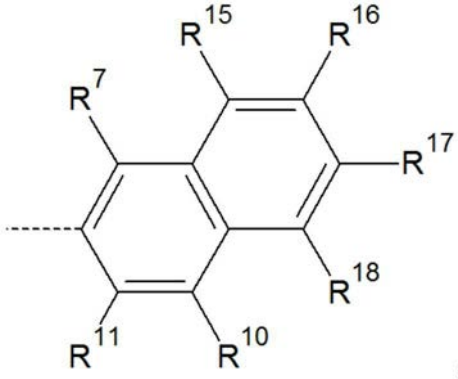
[0122] 在一些实施例中，R^1可为

[0123] 

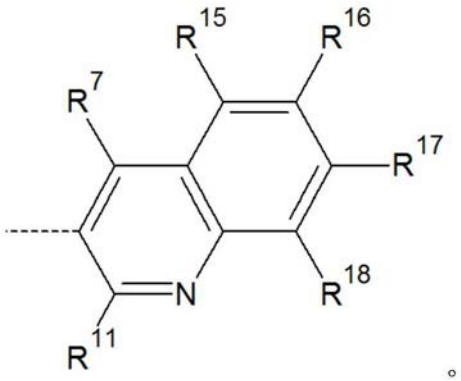
[0124] 在一些实施例中，R^1可为

[0125] 

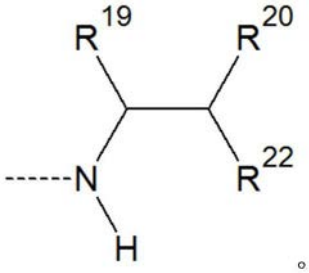
[0126] 在一些实施例中，R^1可为

[0127] 

[0128] 在一些实施例中，R^1可为

[0129] 

[0130] 在一些实施例中，R^1可为

[0131] 

[0132] 关于本文的任一相关结构特征，R^2可为R^a、COR^a或SO_2R^a。在一些实施例中，R^2可为H、甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基等)、环丙基、丁基、环丁基或其异构体、戊基、环戊基或其异构体、己基、环己基或其异构体等。在一些实施例中，R^2可为H。

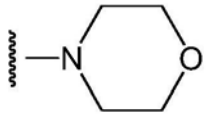
[0133] 关于本文的任一相关结构特征，R^3可为R^a、$C(=O)R^a$或SO_2R^a。在一些实施例中，R^3可为H、甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基等)、环丙基、丁基、环丁基或其异构体、戊基、环戊基或其异构体、己基、环己基或其异构体等。在一些实施例中，R^3可为H。

[0134] 关于本文的任一相关结构特征，每一R^4可独立地为R^2、OR^a、$C(=O)R^a$、CO_2R^a、$OCOR^a$、$CONR^2R^3$、NR^2R^3、$NR^bC(=O)R^a$、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$SO_2NR^aR^b$、$NC(=O)R^a$、卤素、三卤甲基、CN、S=O、硝基或C_{2-5}杂芳基。在一些实施例中，R^4可为H。

[0135] 通常，R^5和R^7-R^{22}可为H或任一取代基，例如具有0到6个碳原子和0到5个独立地选自O、N、S、F、Cl、Br和I的杂原子和/或具有15g/mol到300g/mol的分子量的取代基。R^5和R^7-R^{22}中的任一者可包括：a)1或多个烷基部分，其任选地经b)取代或任选地与b)连接，b)1或多个官能团，例如C=C、C≡C、CO、CO_2、CON、NCO_2、OH、SH、O、S、N、N=C、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2H、NH_2等；或可为不具有烷基部分的取代基，例如F、Cl、Br、I、NO_2、CN、NH_2、OH、COH、CO_2H等。

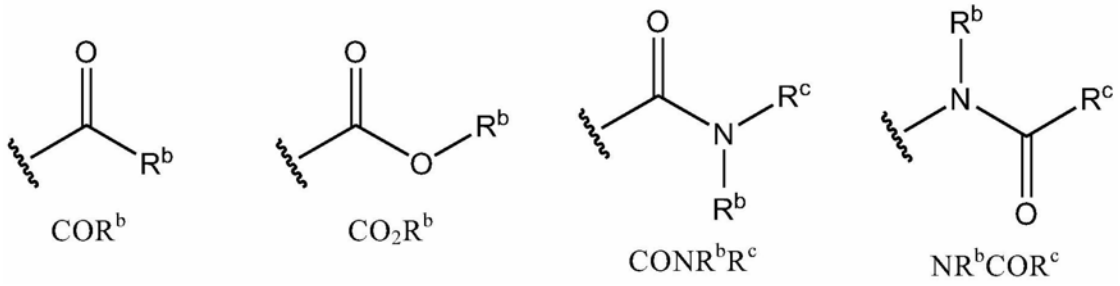
[0136] 关于本文的任一相关结构特征，R^5可为R^a、COR^a、SO_2R^a或可不存在。R^5的一些实例可包括H或C_{1-3}烷基，例如CH_3、C_2H_5、C_7、环丙基等。在一些实施例中，R^5可为CH_3。在一些实施例中，R^5为H。

[0137] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{19}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{19}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{19}可为H。

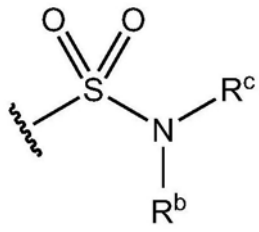
[0138] 

吗啉基

[0139] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^5的一些实例可包括R^b，或如下文所示，C(=O)R^b、CO_2R^b、C(=O)NR^bR^c、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^5可为H、CH_3、CH_2CH_3、SO_2NH_2或$CH_2C\equiv CH$。在一些实施例中，R^5可为H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH_2CH=CH_2$或$CH_2C\equiv CH$。在一些实施例中，R^5是$CH_2C\equiv CH$。在一些实施例中，R^5可为H。

[0140] 

COR^b CO_2R^b $CONR^bR^c$ NR^bCOR^c

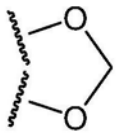
[0141] 

$SO_2NR^bR^c$

[0142] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^7的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、C(=O)R^b、CO_2R^b、OC(=O)R^b、NR^bR^c、C(=O)NR^bR^c、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^7可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^7可为H。

[0143] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^8的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、C(=O)R^b、CO_2R^b、OC(=O)R^b、NR^bR^c、C(=O)NR^bR^c、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^8可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^8可为H、Cl或Br。在一些实施例中，R^8可为Cl。在一些实施例中，R^8可为Br。在一些实施例中，R^8可为H。

[0144] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^9的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、C(=O)R^b、CO_2R^b、OC(=O)R^b、NR^bR^c、C(=O)NR^bR^c、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R_9可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^9可为H、Cl或SO_2NH_2。在一些实施例中，R^9可为H。在一些实施例中，R^9可为Cl。在一些实施例中，R^9可为SO_2NH_2。在一些实施例中，R^9可为H。

[0145] 在一些实施例中，R^8和R^9可结合在一起形成：  。

[0146] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{10}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{10}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{10}可为H或Cl。在一些实施例中，R^{10}可为H。在一些实施例中，R^{10}可为Cl。在一些实施例中，R^8和R^{10}可为Cl。

[0147] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{11}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br或I。在一些实施例中，R^{11}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{11}可为H。

[0148] 在一些实施例中，R^7和R^{11}可为H。在一些实施例中，R^7、R^9和R^{11}可为H。在一些实施例中，R^7、R^{10}和R^{11}可为H。在一些实施例中，R^7、R^8、R^{10}和R^{11}可为H。在一些实施例中，R^7、R^8、R^9和R^{11}可为H。在一些实施例中，R^7、R^8、R^9、R^{10}和R^{11}可为H。

[0149] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{15}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{15}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{15}可为H。

[0150] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{16}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{16}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{16}可为H。

[0151] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{17}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{17}可为H、CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{17}可为H。

[0152] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{18}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{18}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基或NO_2。在一些实施例中，R^{18}可为H。

[0153] 在一些实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}可为H。

[0154] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{12}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{12}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$CH_2C{\equiv}CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{12}可为H或SO_2NH_2。在一些实施例中，R^{12}可为H。在一些实施例中，R^{12}可为SO_2NH_2。

[0155] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{13}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R_{13}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基或NO_2。在一些实施例中，R_{13}可为H。

[0156] 在一些实施例中，R^{12}和R^{13}可为H。

[0157] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{20}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{20}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{20}可为H、CH_2CH_3、OCH_3、$N(CH_3)_2$、吗啉基或SCH_3。在一些实施例中，R^{20}可为H。在一些实施例中，R^{20}可为CH_2CH_3。在一些实施例中，R^{20}可为OCH_3。在一些实施例中，R^{20}可为$CN(CH_3)_2$。在一些实施例中，R^{20}可为吗啉基。在一些实施例中，R^{20}可为SCH_3。

[0158] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{22}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{22}可为H、CH_3或CH_2CH_3。在一些实施例中，R^{22}可为H。

[0159] 在一些实施例中，R^{19}和R^{22}可为H。

[0160] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{14}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br或I。在一些实施例中，R^{30}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{14}可为H。

[0161] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{13}的实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{13}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{13}可为H。

[0162] 关于上文的任一相关式或结构绘示，R^{12}的一些实例可包括R^b、OR^b、SR^b、$C(=O)R^b$、CO_2R^b、$OC(=O)R^b$、NR^bR^c、$C(=O)NR^bR^c$、$NR^bC(=O)R^c$、$SO_2NR^bR^c$、CF_3、CN、NO_2、F、Cl、Br、I或C_{2-5}杂环基。在一些实施例中，R^{12}可为H、CH_3、CH_2CH_3、Cl、Br、OH、OCH_3、SCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、吗啉基、$CH_2C\equiv CH$或NO_2。在一些实施例中，R^{12}可为H或NO_2。在一些实施例中，R^{12}可为H。在一些实施例中，R^{12}可为NO_2。

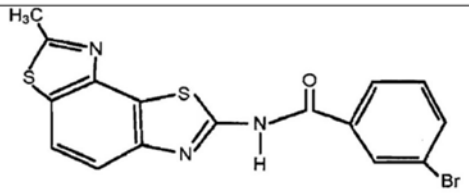
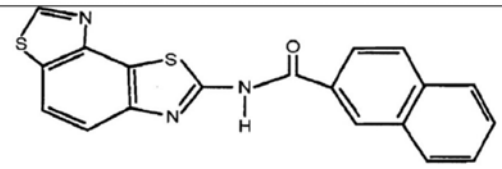
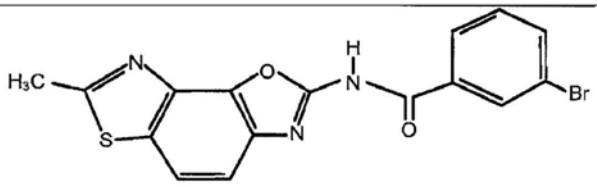
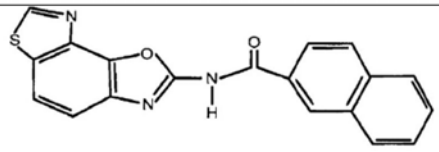
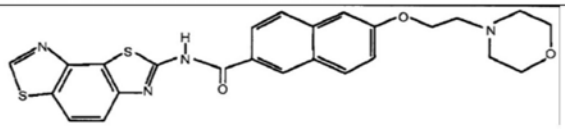
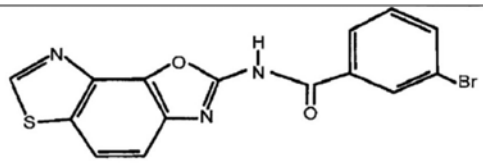
[0163] 在一些实施例中，R^{14}、R^{13}和R^{12}可为H。在一些实施例中，R^{13}和R^{12}可为H。

[0164] 如表1中化合物的列表所表明，在一些情形下，结合到芳香族碳原子的取代基为H。

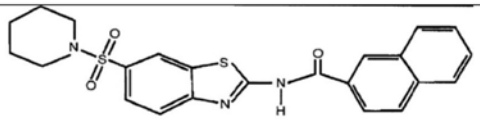
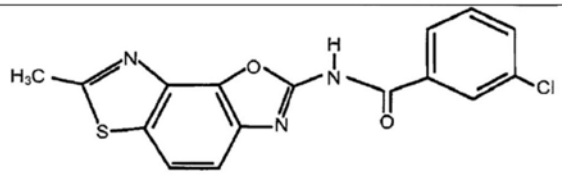
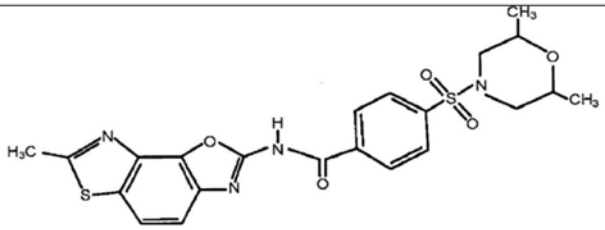
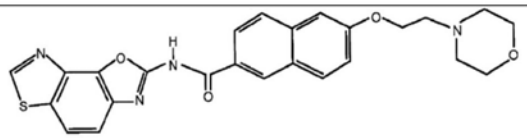
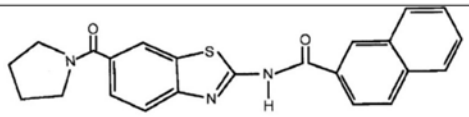
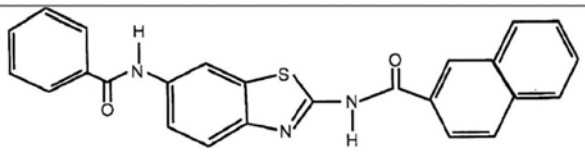
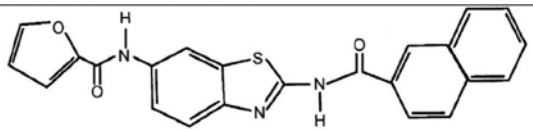
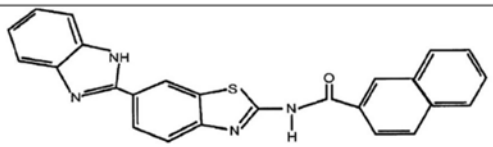
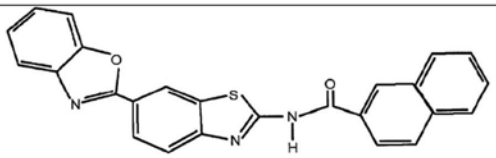
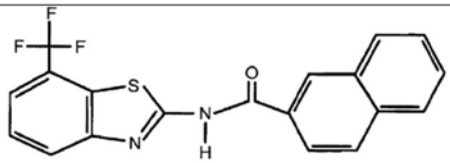
[0165] 本文所揭示化合物的特定实施例具有表1所示的结构。

[0166] 表1

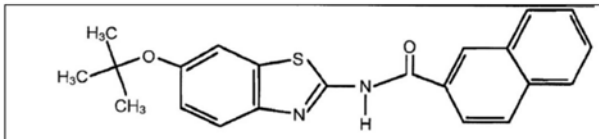
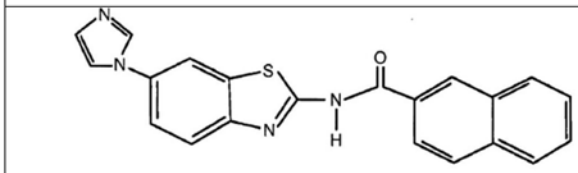
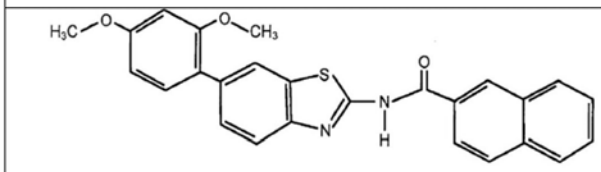
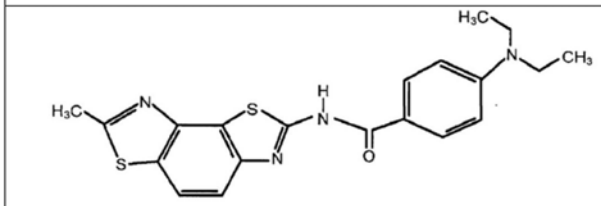
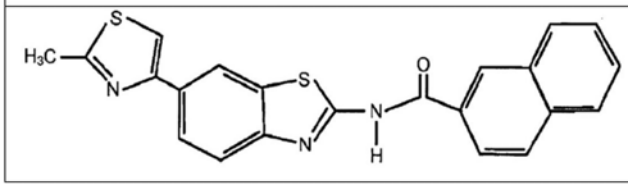
[0167]

结构	化合物 ID
	1
	2
	3
	4
	5
	6

[0168]

	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16

[0169]

	17
	18
	19
	20
	21

[0170] 除非明确绘示立体化学，否则化合物的任何结构、式或名称可指化合物的任何立体异构体或立体异构体的任何混合物。

[0171] 除非另外指示，否则本文通过结构、式、名称或任何其它方式提到的任何化合物包括医药上可接受的盐，例如钠盐、钾盐和铵盐；前药，例如酯前药；替代固体形式，例如多形体、溶剂合物、水合物等；互变异构体；异构体；或可在如本文所描述使用化合物的条件下迅速转化为本文所描述的化合物的任何其它化学物质。

[0172] 本文所用术语“医药上可接受的盐”是指在正确医学判断范围内适用于接触个体的组织而无过度毒性、刺激和过敏反应且具有与合理效益/风险比相称的医药盐。医药上可接受的盐为此项技术所熟知。在一个实施例中，医药上可接受的盐是硫酸盐。例如，S.M.伯奇(S.M.Berge)等人在制药科学杂志(J.Pharm.Sci.)，1977，66:1-19中描述医药上可接受的盐。

[0173] 适宜医药上可接受的酸加成盐可从无机酸或有机酸制备。所述无机酸的实例是氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当有机酸可选自脂肪族、环脂肪族、芳香族、芳基脂肪族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸，其实例是甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、马来酸、双羟萘酸(帕莫酸(pamoic acid))、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、泛酸、苯磺酸、甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、甲基磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羟基丁酸、丙二酸、半乳酸和半乳糖醛酸。医药上可接受的酸性/阴离子盐还包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯基砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基

间苯二酚盐(hexylresorcinate)、氢溴酸盐、氢氯酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、甲基硫酸盐、粘酸盐(mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、鞣酸盐、酒石酸盐、8-氯茶酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐和三乙基碘化物盐。

[0174] 适宜医药上可接受的碱加成盐包括从铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐或从N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸和普鲁卡因制得的有机盐。所有这些盐都可通过常规方式从所揭示化合物代表的相应化合物通过(例如)用适当酸或碱处理所揭示化合物来制备。医药上可接受的碱性/阳离子盐还包括二乙醇胺、铵、乙醇胺、哌嗪和三乙醇胺盐。

[0175] 医药上可接受的盐包括保持母体化合物的活性且为医药用途所接收的任一盐。医药上可接受的盐还是指可因投与酸、另一盐或转化为酸或盐之前药而在活体内形成的任一盐。

[0176] 前药包括在投与后通过(例如)酯基团或一些其它生物学上不稳定基团的水解转化为治疗活性化合物的化合物。

[0177] “官能团”是指每当其出现在不同化合物中时具有相似化学性质的原子或原子群,并且因此官能团定义有机化合物家族的特性物理和化学性质。

[0178] 除非另有指示,否则当称任何化合物或化学结构特征(在本文中统称作“化合物”,例如烷基、芳基等)“任选地经取代”时,所述化合物可不具有取代基(在此情况中其“未经取代”),或其可包括一或多个取代基(在此情况中其“经取代”)。术语“取代基”具有所属领域技术人员已知的普通含义。在一些实施例中,取代基可为此项技术中已知的普通有机部分,其分子量(例如,取代基的原子的原子质量总和)可为15g/mol到50g/mol、15g/mol到100g/mol、15g/mol到150g/mol、15g/mol到200g/mol、15g/mol到300g/mol或15g/mol到500g/mol。在一些实施例中,取代基包括:0-30、0-20、0-10或0-5个碳(C)原子;和/或0-30、0-20、0-10或0-5个杂原子,包括N、O、S、Si、F、Cl、Br或I;前提条件是在经取代化合物中取代基包括至少一个原子,包括C、N、O、S、Si、F、Cl、Br或I。取代基的实例可包括烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳基氧基、酰基、酰氧基、烷基羧酸酯、硫醇、烷硫基、氰基、卤基、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫氨甲酰基、N-硫氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、异氰酰基、氰硫基、异氰硫基、硝基、硅基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤烷基、卤烷氧基、三卤甲烷磺酰基、三卤甲烷磺酰胺基、氨基等。为方便起见,术语“分子量”用于分子的部分(moiety或part)时指示分子的部分中的原子的原子质量的总和,即使其可不为完整的分子。

[0179] “烃基”具有业内通常了解的最广泛含义,并且可包括由碳和氢组成的部分。一些实例可包括烷基、烯基、炔基、芳基等和其组合,并且可为直链烃基、具支链烃基、环烃基或其组合。烃基可键结到任何其它数目的部分(例如,可键结到一个其它基团,例如-CH_3、-CH=CH_2等;两个其它基团,例如-苯基-、-C≡C-等;或任何数目的其它基团),所述部分的结构可具有且在一些实施例中可含有1到35个碳原子。烃基的实例包括C_1烷基、C_2烷基、C_2烯基、C_2炔基、C_3烷基、C_3烯基、C_3炔基、C_4烷基、C_4烯基、C_4炔基、C_5烷基、C_5烯基、C_5炔基、C_6烷基、C_6烯基、C_6炔基、苯基等。

[0180] “烷基”具有业内通常了解的最广泛含义，并且可包括不含双键或三键且不具有任一环状结构的由碳和氢组成的部分。烷基可为直链烷基、具支链烷基、环烷基或其组合，并且在一些实施例中，可含有1到35个碳原子。在一些实施例中，烷基可包括C_{1-10}直链烷基，例如甲基(-CH_3)、乙基(-CH_2CH_3)、正丙基(-$CH_2CH_2CH_3$)、正丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)等；C_{3-10}具支链烷基，例如C_3H_7(例如异丙基)、C_4H_9(例如，具支链丁基异构体)、C_5H_{11}(例如，具支链戊基异构体)、C_6H_{13}(例如，具支链己基异构体)、C_7H_{15}(例如，具支链庚基异构体)等；C_{3-10}环烷基，例如C_3H_5(例如环丙基)、C_4H_7(例如，环丁基异构体，例如环丁基、甲基环丙基等)、C_5H_9(例如，环戊基异构体，例如环戊基、甲基环丁基、二甲基环丙基等)、C_6H_{11}(例如，环己基异构体)、C_7H_{13}(例如，环庚基异构体)等；C_{3-12}二环烷基，例如十氢萘基和降莰基；和诸如此类。

[0181] “烷基”、“烯基”和“炔基”分别是指经取代和未经取代的烷基、烯基和炔基。烷基可如本文所定义任选地经取代。

[0182] 经取代的烷基、烯基和炔基是指经1到5个包括以下的取代基取代的烷基、烯基和炔基：H、烷基、芳基、烯基、炔基、芳基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基氨基、芳基氨基、NH_2、OH、CN、NO_2、OCF_3、CF_3、F、1-脒基、2-脒基、烷基羰基、吗啉基、哌啶基、二噁烷基、吡喃基、杂芳基、呋喃基、苯硫基、四唑并、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、吡唑并、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、SR、SOR、SO_2R、CO_2R、COR、CONR’R”、CSNR’R”和$SO_nNR'R"$。如本文所使用，R、R’和R”可包括本发明中所描述的R基团，例如R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^2或R^3。

[0183] 无论单独或组合，“炔基”是指包括含有2到20个碳原子且具有一或多个碳-碳三键且不具有任何环状结构的直链或具支链烃的官能团。炔基可如本文所定义任选地经取代。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、戊炔基、戊炔-1-基、己炔基、己炔-2-基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基、十三碳炔基、十四碳炔基、十五碳炔基、十六碳炔基、十七碳炔基、十八碳炔基、十九碳炔基、二十碳炔基和诸如此类。

[0184] 单独或组合的“亚烷基”是指在两个或更多个位置处附接的衍生自直链或具支链饱和烃的饱和脂肪族基团，例如亚甲基(-CH_2-)。除非另有说明，否则“烷基”可包括“亚烷基”。

[0185] 无论单独或组合，“烷基羰基”或“烷酰基”是指包括借助羰基附接到母体分子部分的烷基的官能团。烷基羰基的实例可包括甲基羰基、乙基羰基和诸如此类。

[0186] 无论单独或组合，“杂烷基”是指仅通过单键连接的包括含有1到20个原子的直链、具支链或环状烃的官能团，其中链中的至少一个原子是碳且链中的至少一个原子是O、S、N或其任一组合。杂烷基可为完全饱和的或含有1到3个不饱和度。非碳原子可在杂烷基的任一内部位置处，并且最多两个非碳原子可以是邻接的，例如-CH_2-NH-OCH_3。另外，非碳原子可任选地经氧化且氮可任选地经季铵化。杂烷基的实例可包括吗啉、氮杂降莰烷、四氢呋喃和诸如此类。

[0187] 无论单独或组合，“烷基氧基”或“烷氧基”是指包括烷基醚基团的官能团。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和诸如此类。

[0188] 无论单独或组合，“羟基”是指官能团羟基(-OH)。

[0189] 无论单独或组合，“羧基(carboxyl或carboxy)”是指官能团-C(=O)OH或相应“羧酸根”阴离子-C(=O)O-。实例包括甲酸、乙酸、草酸和苯甲酸。“O-羧基”是指具有通式RCOO的羧基，其中R是有机部分或基团。“C-羧基”是指具有通式COOR的羧基，其中R是有机部分或基团。

[0190] 无论单独或组合，“氧代基”是指官能团=O。

[0191] “碳环”具有业内通常了解的最广泛含义，并且包括其中环原子都为碳的环或环系统。实例可包括苯基、萘基、蒽基、环烷基、环烯基、环炔基等和其组合。

[0192] “杂环”具有业内通常了解的最广泛含义，并且包括其中环原子中的至少一者不为碳(例如N、O、S等)的环或环系统。实例可包括杂芳基、环杂烷基、环杂烯基、环杂炔基、环状杂烷基等和其组合。杂环系统的实例可包括喹啉、四氢异喹啉、四氢吡喃、咪唑、噻吩、二氢苯并呋喃和诸如此类。

[0193] 无论单独或组合，“环烷基”、“碳环基烷基”和“碳环烷基”是指包括具有3到12个碳原子的非共轭环状分子环结构的经取代或未经取代非芳香族烃的官能团，其在碳环结构中仅利用碳-碳单键连接。环烷基可为单环、双环或多环，并且可任选地包括1到3个额外环结构，例如芳基、杂芳基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0194] 无论单独或组合，“低碳数环烷基”是指包括具有3到6个碳原子在碳环结构中仅利用碳碳单键连接的非共轭环状分子环结构的单环经取代或未经取代的非芳香族烃的官能团。低碳数环烷基的实例可包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0195] “芳基”具有业内通常了解的最广泛含义，并且可包括芳香族环或芳香族环系统。芳基可为单环、双环或多环，并且可任选地包括1到3个额外环结构;例如环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基。术语“芳基”包括苯基(苯次甲基)、苯硫基、吲哚基、萘基、甲苯基、二甲苯基、蒽基、菲基、蒽基、联苯基、萘基、1-甲基萘基、乙烷合萘基、乙烯合萘基、蒽基、苊基、苊基、菲基、苯并[a]蒽基、苯并[c]菲基、席基(chrysenyl)、荧蒽基、芘基、并四苯基(tetracenyl)(萘并萘基(naphthacenyl))、三亚苯基、蒽嵌蒽基、苯并芘基、苯并[a]芘基、苯并[e]荧蒽基、苯并[ghi]苝基、苯并[j]荧蒽基、苯并[k]荧蒽基、碗烯基(corannulenyl)、蔻基(coroneny1)、联二蘧基(dicoronylenyl)、螺烯基(helicenyl)、并七苯基、并六苯基、卵苯基、并五苯基、苊基、苝基、四亚苯基等。

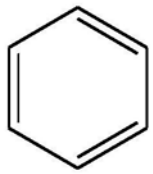
[0196] 另外，无论单独或组合，“芳基”、“烃基芳基”或“芳基烃”可以是指包括具有3到12个碳原子的共轭环状分子环结构的经取代或未经取代的芳香族烃的官能团。经取代的芳基是指经1到5个包括以下的取代基取代的芳基:H、低碳数烷基、芳基、烯基、炔基、芳基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基氨基、芳基氨基、NH_2、OH、CN、NO_2、OCF_3、CF_3、Br、Cl、F、1-甲脒基、2-甲脒基、烷基羰基、吗啉基、哌啶基、二噁烷基、吡喃基、杂芳基、呋喃基、苯硫基、四唑并、噻唑、异噻唑并、咪唑并、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、吡唑并、噁唑、异噁唑、吡啶基、嘧啶基、喹啉、异喹啉、SR、SOR、SO_2R、CO_2R、COR、CONR’R”、CSNR’R”、$SO_nNR'R"$等。

[0197] 无论单独或组合，“低碳数芳基”是指包括具有3到10个碳原子的共轭环状分子环结构的经取代或未经取代的芳香族烃的官能团。低碳数芳基的实例可包括苯基和萘基。

[0198] 无论单独或组合，“杂芳基”是指包括具有3到12个原子的共轭环状分子环结构的

经取代或未经取代的芳香族烃的官能团，其中环结构中的至少一个原子是碳且环结构中的至少一个原子是O、S、N或其任一组合。杂芳基可为单环、双环或多环，并且可任选地包括1到3个额外环结构，例如芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。杂芳基的实例可包括吖啶基、苯并吲哚基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并二氧杂环己烯基、二氢苯并二氧杂环己烯基、苯并间二氧杂环戊烯基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并苯硫基、苯并[c]苯硫基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、咔唑基、色酮基、噌啉基、二氢噌啉基、香豆素基、二苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃基、吲嗪基、吲哚基、二氢吲哚基、咪唑基、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异吲哚啉基、二氢异吲哚基、异喹啉基、二氢异喹啉基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、菲咯啉基、菲啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯啉基、吡咯基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、苯硫基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、苯硫基、三唑基、呫吨基和诸如此类。

[0199] 下文绘示与本文所描述的一些实施例相关的苯基结构。此结构可未经取代，如下文所显示，或可经取代以使得取代基可独立地位于当结构未经取代时通常由氢原子占据的任一位置处。除非由-|指示附接点，否则可在通常由氢原子占据的任一位置处进行附接。

[0200] 

苯基

[0201] 每一R^a可独立地为H；任选地经取代的烃基；任选地经取代的芳基，例如任选地经取代的苯基或任选地经取代的芳基；任选地经取代的杂芳基，例如任选地经取代的吡啶基、任选地经取代的呋喃基、任选地经取代的噻吩基等。在一些实施例中，每一R^a可独立地为H或C_{1-12}烷基，包括：直链或具支链烷基，例如下式的直链或具支链烷基：CH_3、C_2H_5、C_3H_7、C_4H_9、C_5H_{11}、C_6H_{13}、C_7H_{15}、C_8H_{17}、C_9H_{19}、$C_{10}H_{21}$等，或下式的环烷基：C_3H_5、C_4H_7、C_5H_9、C_6H_{11}、C_7H_{13}、C_8H_{15}、C_9H_{17}、$C_{10}H_{19}$等。

[0202] 医药组合物

[0203] 根据其它实施例，本发明提供包括任一本文所述化合物的医药组合物。

[0204] 医药组合物可通过将本文所揭示的化合物或其医药上可接受之前药或盐与适于根据已知药物递送方法递送到个体的医药上可接受的载剂组合来形成。因此，“医药组合物”包括至少一种本文所揭示的化合物连同一或多种医药上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂，如适于所选投与模式。

[0205] 可根据所治疗的具体适应症将包括本发明化合物的医药组合物调配成各种形式，并且所属领域技术人员将明了所述医药组合物。调配包括一或多种本发明化合物的医药组合物可采用简单药物化学工艺。可使医药组合物经受常规医药操作(例如灭菌)和/或其可含有常规佐剂，例如缓冲剂、防腐剂、等渗剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂等。

[0206] 本发明调配物的投与可以各种方式实施，包括经口、经皮下、经静脉内、经脑内、经鼻内、经皮、经腹腔内、经肌内、经肺内、经鞘内、经阴道、经直肠、经眼内或任何其它可接受

的方式。调配物可通过输注使用此项技术中已知的技术(例如泵(例如,皮下渗透泵)或植入)连续投与,但浓注是可接受的。在一些情形中,调配物可作为溶液或喷雾直接施加。

[0207] 医药组合物的实例是经设计供非经肠投与的溶液。尽管在许多情形中以液体形式提供的医药溶液调配物适于立即使用,但所述非经肠调配物还可以冷冻或冻干形式提供。在前一种情形中,组合物在使用前必须解冻。通常使用后一种形式来增强组合物中所含有的活性化合物在较宽的各种储存条件下的稳定性,如所属领域技术人员认识到,冻干制剂通常比其液体对应物更稳定。所述冻干制剂在使用前通过添加一或多种适宜的医药上可接受的稀释剂(例如注射用无菌水或无菌生理盐水溶液)进行重构。

[0208] 非经肠制剂(parenteral)可通过(如果适当)将具有所需纯度的化合物与一或多种业内通常采用的医药上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂(其都称为“赋形剂”)(例如,缓冲剂、稳定剂、防腐剂、等渗剂、非离子型清洁剂、抗氧化剂和/或其它各种各样的添加剂)混合来制备用于作为冻干调配物或水溶液储存。

[0209] 缓冲剂有助于将pH维持在接近生理条件的范围内。其通常以医药组合物的2mM到50mM范围内的浓度存在。适于结合本发明使用的缓冲剂包括有机和无机酸二者和其盐,例如柠檬酸盐缓冲液(例如,柠檬酸单钠-柠檬酸二钠混合物、柠檬酸-柠檬酸三钠混合物、柠檬酸-柠檬酸单钠混合物等)、琥珀酸盐缓冲液(例如,琥珀酸-琥珀酸单钠混合物、琥珀酸-氢氧化钠混合物、琥珀酸-琥珀酸二钠混合物等)、酒石酸盐缓冲液(例如,酒石酸-酒石酸钠混合物、酒石酸-酒石酸钾混合物、酒石酸-氢氧化钠混合物等)、延胡索酸盐缓冲液(例如,延胡索酸-延胡索酸单钠混合物、延胡索酸-延胡索酸二钠混合物、延胡索酸单钠-延胡索酸二钠混合物等)、葡萄糖酸盐缓冲液(例如,葡萄糖酸-葡萄糖酸钠混合物、葡萄糖酸-氢氧化钠混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸钾混合物等)、草酸盐缓冲液(例如,草酸-草酸钠混合物、草酸-氢氧化钠混合物、草酸-草酸钾混合物等)、乳酸盐缓冲液(例如,乳酸-乳酸钠混合物、乳酸-氢氧化钠混合物、乳酸-乳酸钾混合物等)和乙酸盐缓冲液(例如,乙酸-乙酸钠混合物、乙酸-氢氧化钠混合物等)。另外可能者是磷酸盐缓冲液、组氨酸缓冲液和三甲基胺盐(例如Tris)。

[0210] 可添加防腐剂以阻碍微生物生长,并且通常以0.2%-1%(w/v)的量添加。适于结合本发明使用的防腐剂包括苯酚、苯甲醇、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苄基氯化铵、苯扎卤铵(例如,苯扎氯铵、苯扎溴铵或苯扎碘铵)、氯化六甲双铵、对羟基苯甲酸烷基酯(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、邻苯二酚、间苯二酚、环己醇和3-戊醇。

[0211] 可添加等渗剂以确保液体组合物的等渗性且其包括多元糖醇,优选地三元或更多元糖醇,例如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇和甘露醇。考虑到其它成份的相对量,多元醇可以介于0.1重量%与25重量%之间、通常1重量%到5重量%的量存在。

[0212] 稳定剂是指广泛种类的赋形剂,其功能可在从填充剂到溶解治疗剂或帮助防止变性或粘附到容器壁的添加剂的范围内。典型稳定剂可为多元糖醇(如上文所列举);氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、L-亮氨酸、2-苯基丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇,例如乳糖、海藻糖、水苏糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油和诸如此类,包括环多醇,例如环己六醇;聚乙二醇;氨基酸聚合物;含硫还原剂,例如脲、谷胱甘肽、硫辛酸、巯基乙酸钠、硫代甘油、α-单硫

代甘油和硫代硫酸钠;低分子量多肽(也就是,<10个残基);蛋白质,例如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;单糖,例如木糖、甘露糖、果糖和葡萄糖;二糖,例如乳糖、麦芽糖和蔗糖;以及三糖,例如棉籽糖;和多糖,例如葡聚糖。稳定剂通常基于活性化合物重量以0.1重量份数到10,000重量份数的范围存在。

[0213] 其它各种各样的赋形剂可包括填充剂(例如,淀粉)、螯合剂(例如,EDTA)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、甲硫氨酸和维生素E)和共溶剂。

[0214] 具体实施例可包括以下中的一或多者:乙醇(<10%)、丙二醇(<40%)、聚乙二醇(PEG)300或400(<60%)、N-N-二甲基乙酰胺(DMA,<30%)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,<20%)、二甲基亚砜(DMSO,<20%)共溶剂或环糊精(<40%)且具有3到9的pH。

[0215] 化合物还可陷获于(例如)通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如羟甲基纤维素、明胶或聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),所述微胶囊呈胶体药物递送系统(例如脂质粒、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)或粗乳液形式。所述技术揭示于雷明顿(Remington),制药科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy),第21版,利平科特·威廉姆斯·威尔金斯(Lippincott Williams&Wilkins),沃特鲁公司(A Wolters Kluwer Company)出版,2005中。

[0216] 要用于活体内投与的非经肠调配物通常是无菌的。这可通过(例如)借助无菌过滤膜过滤来容易地实现。

[0217] 通常,医药组合物可制成固体形式(包括颗粒、粉末或栓剂)或液体形式(例如,溶液、悬浮液或乳液)。化合物可与佐剂(例如乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、阿拉伯胶、明胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷和/或聚乙烯醇)混合,并制片或囊封用于常规投与。另一选择为,其可溶解于盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、油(例如玉米油、花生油、棉籽油或芝麻油)、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其它佐剂和投与模式已为医药业界所熟知。载剂或稀释剂可包括时间延迟材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯单独或与蜡或业内熟知的其它材料一起。

[0218] 化合物和组合物的经口投与是本发明的一种预期实践。对于经口投与,医药组合物可呈固体或液体形式,例如呈胶囊、片剂、粉末、颗粒、悬浮液、乳液或溶液的形式。医药组合物优选制成含有给定量的活性成份的剂量单元形式。适于人类或其它个体的日剂量可根据个体的病况和其它因素在很大范围内变化,但其可由所属领域技术人员使用常规方法来测定。

[0219] 用于经口投与的固体剂型可包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在所述固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。如在正常生产中,所述剂型还可包括除惰性稀释剂外的其它物质,例如润滑剂,例如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情形中,剂型还可包括缓冲剂。片剂和丸剂可另外制备有肠溶包衣。对于经颊投与来说,医药组合物可采取以常规方式调配的片剂或菱形片剂的形式。

[0220] 经口投与的液体剂型可包括含有业内常用的惰性稀释剂(例如水)的医药上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。所述医药组合物还可包括佐剂,例如润湿剂、甜味剂、矫味剂和增味剂。

[0221] 医药组合物可经调配用于通过注射(例如,通过浓注或输注)非经肠投与。注射用调配物可以单位剂型存于(例如)玻璃安瓿或多剂量容器(例如玻璃小瓶)中。用于注射的医

药组合物可采用诸如于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液等形式，并且可含有调配剂，例如抗氧化剂、缓冲剂、非离子型清洁剂、崩解剂、等渗剂、悬浮剂、稳定剂、防腐剂、分散剂和/或其它各种各样的添加剂。

[0222] 尽管在许多情形中以液体形式提供的医药组合物适于立即使用，但所述非经肠调配物还可以冷冻或冻干形式提供。在前一种情形中，医药组合物在使用前必须解冻。通常使用后一种形式以增强医药组合物中所含有的化合物在较宽的各种储存条件下的稳定性，如那些所属领域技术人员认识到，冻干制剂通常比其液体对应物更稳定。非经肠制剂可通过(如果适当)将具有所需纯度的化合物与一或多种此项技术中通常采用的医药上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂(其都称为“赋形剂”)(例如，抗氧化剂、缓冲剂、非离子型清洁剂、崩解剂、等渗剂、悬浮剂、稳定剂、防腐剂、分散剂和/或其它各种各样的添加剂)混合来制备用于作为冻干调配物储存。所述冻干制剂在使用前通过添加一或多种适宜的医药上可接受的稀释剂(例如注射用无菌无致热源水或无菌生理盐水溶液)进行重构。

[0223] 对于通过吸入(例如，鼻或肺)投与，医药组合物可方便地以气溶胶喷雾的形式从加压包或喷雾器和/或借助于适宜推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜气体或气体混合物)递送。

[0224] 化合物可与佐剂(例如乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、阿拉伯胶、明胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷和/或聚乙烯醇)混合，并制片或囊封用于常规投与。另一选择为，其可溶解于盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、油(例如玉米油、花生油、棉籽油或芝麻油)、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其它佐剂和投与方式已为医药业界所熟知。载剂或稀释剂可包括时间延迟材料，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯单独或与蜡或业内熟知的其它材料一起。

[0225] 除上述调配物以外，医药组合物还可调配成储积制剂。所述长效调配物可通过植入或肌内注射来投与。

[0226] 化合物还可陷获于(例如)通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如羟甲基纤维素、明胶或聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)，所述微胶囊呈胶体药物递送系统(例如脂质粒、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)或粗乳液形式。所述技术揭示于雷明顿，制药科学与实践，第21版，利平科特·威廉姆斯·威尔金斯，沃特鲁公司出版，2005中。

[0227] 持续释放制剂的适宜实例包括含有化合物或组合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质，所述基质具有适宜形式，例如膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯、L-谷氨酸与乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(例如PROLEASE®技术(阿尔凯莫斯(Alkermes)，剑桥，马萨诸塞州)或LUPRON DEPOT®(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)构成的可注射微球体；雅培实验室(Abbott Laboratories)，雅培科技园，伊利诺州))和聚-D-(-)-3-羟丁酸。尽管诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸等聚合物能够长期释放分子(例如长达或超过100天)，但某些水凝胶释放化合物持续较短时期。

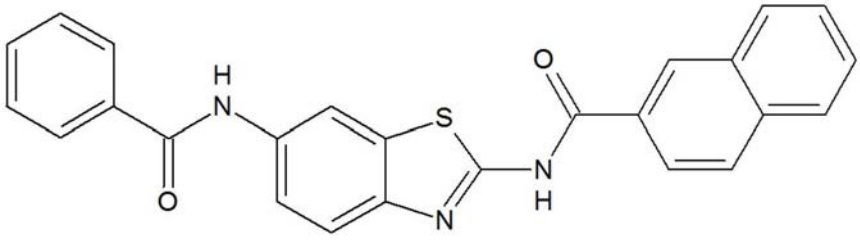
[0228] 使用方法

[0229] 本文所揭示的医药组合物可用于治疗个体的病毒感染；其中所述病毒感染是由来自以下家族中的一者的病毒引起：沙粒病毒科(Arenaviridae)、动脉炎病毒属

(Arterivirus)、星状病毒科(Astroviridae)、双核糖核酸病毒科(Birnaviridae)、雀麦花叶病毒科(Bromoviridae)、布尼亚病毒科(Bunyaviridae)、杯状病毒科(Caliciviridae)、修道院病毒科(Closteroviridae)、豇豆镶嵌病毒科(Comoviridae)、冠状病毒科(Coronaviridae)、囊状噬菌科(Cystoviridae)、丝状病毒属、黄病毒科(Flaviviridae)、弯曲病毒科(Flexiviridae)、肝脱氧核糖核酸病毒科(Hepadnaviridae)、肝炎病毒、疱疹病毒科(Herpesviridae)、光滑噬菌体科(Leviviridae)、黄症病毒科(Luteoviridae)、中等套病毒科(Mesoniviridae)、单股负链病毒目(Mononegavirale)、嵌纹病毒(Mosaic Virus)、尼多病毒目(Nidovirale)、野田病毒科(Nodaviridae)、正粘液病毒科(Orthomyxoviridae)、乳头瘤病毒科(Papillomaviridae)、副粘液病毒科(Paramyxoviridae)、小双核糖核酸病毒科(Picobirnaviridae)、小双核糖核酸病毒、小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)、马铃薯Y病毒科(Potyviridae)、呼肠孤病毒科(Reoviridae)、反转录病毒科(Retroviridae)、杆状套病毒科(Roniviridae)、随伴病毒科(Sequiviridae)、纤细病毒属(Tenuivirus)、披膜病毒科(Togaviridae)、番茄丛矮病毒科(Tombusviridae)、整体病毒科(Totiviridae)和芜菁变黄镶嵌病毒科(Tymoviridae)。

[0230] 根据更多特定实施例,医药组合物可用于治疗由以下中的一或多者引起的病毒感染:阿尔弗病毒(Alfuy virus)、班齐病毒(Banzi virus)、牛腹泻病毒、屈公病病毒(Chikungunya virus)、登革热病毒(DNV)、脑心肌炎病毒(Encephalomyocarditis virus,EMCV)、B型肝炎病毒(HBV)、HCV、人类巨细胞病毒(hCMV)、HIV、伊列乌斯病毒(Ilheus virus)、流行性感冒病毒(包括禽类和猪分离物)、鼻病毒、诺沃克病毒(norovirus)、腺病毒、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus)、科科百拉病毒(Kokobera virus)、库京病毒(Kunjin virus)、科萨努森林病病毒(Kyasanur forest disease virus)、绵羊跳跃病病毒(louping-ill virus)、麻疹病毒、MERS-冠状病毒(MERS)、间质肺炎病毒、嵌纹病毒中的任一者、墨累谷脑炎病毒(Murray Valley virus)、副流行性感冒病毒、脊髓灰白质炎病毒、波瓦森病毒(Powassan virus)、呼吸道融合病毒(RSV)、罗西奥病毒(Rocio virus)、SARS-冠状病毒(SARS)、圣路易脑炎病毒(St.Louis encephalitis virus)、蜱传脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus)、WNV、伊波拉病毒、尼帕病毒(Nipah virus)、赖萨病毒、塔卡里伯病毒(Tacaribe virus)、胡宁病毒(Junin virus)和黄热病毒。

[0231] 在实施例中,治疗个体的病毒感染的方法可包括向个体投与治疗有效量的具有以下结构的医药组合物

[0232] 

。

[0233] 在一些情形中,病毒感染是由伊波拉病毒引起。

[0234] 许多RNA病毒共用生物化学、调控和信号传导路径。这些病毒包括流行性感冒病毒(包括禽类和猪分离物)、鼻病毒、诺沃克病毒、DNV、RSV、WNV、HCV、副流行性感冒病毒、间质肺炎病毒、屈公病病毒、SARS、MERS、脊髓灰白质炎病毒、麻疹病毒、黄热病毒、蜱传脑炎病

毒、日本脑炎病毒、圣路易脑炎病毒、墨累谷脑炎病毒、波瓦森病毒、罗西奥病毒、绵羊跳跃病病毒、班齐病毒、伊列乌斯病毒、科科百拉病毒、库京病毒、阿尔弗病毒、牛腹泻病毒、嵌纹病毒中的任一者、HIV、伊波拉病毒、赖萨病毒和科萨努森林病病毒。可使用本文所揭示的化合物、医药组合物和方法治疗这些病毒。

[0235] 通过病灶形成分析测量活体外抵抗WNV、尼帕病毒、赖萨热病毒(Lassa Fever)和伊波拉病毒的抗病毒活性。在这些分析中使用的病毒株包括WNV-TX(WNV)、WNV-MAD(WNV)、NiV-Malaysia(尼帕病毒)、LASV-Josiah(赖萨热病毒)和ZEBOV-Mayinga(伊波拉病毒)。将包括人类脐静脉细胞(HUVEC)的经培养人类细胞接种于组织培养板中,并用病毒以0.01到0.5的MOI感染包括(但不限于)2小时的持续时间,并且然后去除。在0.5%DMSO中制备化合物稀释液且使用其以0.001μM/孔到10μM/孔范围内的最终化合物浓度处理细胞。媒剂对照孔含有0.5%DMSO并用于与药物处理的细胞进行比较。使药物处理后的病毒感染继续进行48小时到96小时。然后,收获病毒上清液且使用其感染新的许可细胞单层。将刚刚感染的细胞培育过夜(18-24小时),并使用其使用业内通常已知的方法通过病灶形成分析测量初始上清液中感染性病毒的水平。

[0236] 本文所揭示的方法包括利用本文所揭示的医药组合物治疗个体(人类、哺乳动物、自由放养的畜类、兽医动物(狗、猫、爬行动物、鸟类等)、农场动物和家畜(马、牛、山羊、猪、鸡等)和研究动物(猴子、大鼠、小鼠、鱼等))。治疗个体包括递送治疗有效量。治疗有效量包括那些提供有效量、预防性治疗和/或治疗性治疗的量。

[0237] “有效量”是在个体中引起所需生理变化所需化合物的量。通常投与有效量用于研究目的。本文所揭示的有效量降低、控制或消除病毒感染的存在或活性和/或降低、控制或消除病毒感染的不期望副效应。例如,有效量可使得个体或研究中的病毒蛋白的降低、个体或研究中的病毒RNA的降低和/或细胞培养物中存在的病毒的降低。

[0238] “预防性治疗”包括投与给未展现病毒感染的体征或症状或仅展现病毒感染的早期体征或症状的个体的治疗,使得投与治疗用于减小、防止或减少病毒感染进一步发展的风险的目的。因此,预防性治疗起到针对病毒感染预防治疗的作用。预防性治疗还可包括本文其它地方所描述的疫苗。预防性治疗可使得个体中病毒蛋白或RNA不再增加和/或病毒感染的临床指标不再增加,例如:在HCV的情形中食欲不振、疲乏、发烧、肌肉痛、恶心和/或腹部疼痛;在WNV的情形中发烧和/或头痛;且在RSV的情形中咳嗽、充血、发烧、咽喉痛和/或头痛。预防性治疗可投与给任一个体,无论是否存在病毒感染的体征。在一些实施例中,预防性治疗可在旅行之前投与。

[0239] “治疗性治疗”包括投与给展现病毒感染的症状或体征的个体的治疗,且投与给个体是用于减少或消除病毒感染的体征或症状的目的。治疗性治疗可降低、控制或消除病毒的存在或活性和/或降低、控制或消除病毒的副效应。治疗性治疗可使得个体中的病毒蛋白或RNA减少和/或病毒感染的临床指标减少,例如:在HCV的情形中食欲不振、疲乏、发烧、肌肉痛、恶心和/或腹部疼痛;在WNV的情形中发烧和/或头痛;且在RSV的情形中咳嗽、充血、发烧、发绀、咽喉痛和/或头痛。

[0240] 对于投与来说,治疗有效量(在本文中还称为剂量)最初可基于来自活体外分析和/或动物模型研究的结果进行估计。例如,可在动物模型中调配剂量以实现循环浓度范围(包括IC_{50}),如在细胞培养物中针对具体靶标所测定。所述信息可用于更准确地确定在所关

注个体中的有用剂量。

[0241] 投与给特定个体的实际剂量量可由医师、兽医或研究者虑和诸如物理和生理学因素等参数来确定，包括靶标、体重、病况的严重程度、病毒感染的类型、先前或并存的治疗性干预、个体的特发病和投与途径。

[0242] 医药组合物可经静脉内投与给个体用于以临床安全且有效的方式(包括组合物的一或多次分开投与)治疗病毒感染。例如，可将0.05mg/kg到5.0mg/kg每天以一或多个剂量投与给个体(例如，0.05mg/kg每天一次(QD)、0.10mg/kg QD、0.50mg/kg QD、1.0mg/kg QD、1.5mg/kg QD、2.0mg/kg QD、2.5mg/kg QD、3.0mg/kg QD、0.75mg/kg每天两次(BID)、1.5mg/kg BID或2.0mg/kg BID的剂量)。对于某些抗病毒指示物来说，化合物的总日剂量可为0.05mg/kg至3.0mg/kg，经静脉内一天1到3次投与给个体，包括使用60分钟QD、BID或每天三次(TID)静脉内输注给药投与表1化合物的0.05-3.0mg/kg/天、0.1-3.0mg/kg/天、0.5-3.0mg/kg/天、1.0-3.0mg/kg/天、1.5-3.0mg/kg/天、2.0-3.0mg/kg/天、2.5-3.0mg/kg/天和0.5-3.0mg/kg/天的总日剂量。在一个具体实例中，抗病毒医药组合物可以(例如)1.5mg/kg、3.0mg/kg、4.0mg/kg的具有高达92-98％wt/wt的表1化合物的组合物的总日剂量静脉内QD或BID投与给个体。

[0243] 其它有用剂量通常可在0.1μg/kg到5μg/kg或0.5μg/kg到1μg/kg的范围内。在其它实例中，剂量可包括1μg/kg、5μg/kg、10μg/kg、15μg/kg、20μg/kg、25μg/kg、30μg/kg、35μg/kg、40μg/kg、45μg/kg、50μg/kg、55μg/kg、60μg/kg、65μg/kg、70μg/kg、75μg/kg、80μg/kg、85μg/kg、90μg/kg、95μg/kg、100μg/kg、150μg/kg、200μg/kg、250μg/kg、350μg/kg、400μg/kg、450μg/kg、500μg/kg、550μg/kg、600μg/kg、650μg/kg、700μg/kg、750μg/kg、800μg/kg、850μg/kg、900μg/kg、950μg/kg、1000μg/kg、0.1到5mg/kg，或0.5到1mg/kg。在其它实例中，剂量可包括1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、550mg/kg、600mg/kg、650mg/kg、700mg/kg、750mg/kg、800mg/kg、850mg/kg、900mg/kg、950mg/kg、1000mg/kg或更多。

[0244] 治疗有效量可通过在治疗方案的过程期间投与单个或多个剂量来实现(例如，每天、每隔一天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周、每个月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每7个月、每8个月、每9个月、每10个月、每11个月或每年)。

[0245] 本发明医药组合物的投与可以各种方式实施，包括经口、经皮下、经静脉内、经脑内、经鼻内、经皮、经腹腔内、经肌内、经肺内、经鞘内、经阴道、经直肠、经眼内或任何其它可接受的方式。医药组合物可通过输注使用此项技术中熟知的技术(例如泵(例如，皮下渗透泵)或植入)连续投与，但浓注是可接受的。在一些情形中，医药组合物可作为溶液或喷雾直接施加。

[0246] 特定实施例提供包括任一或多种本文所描述的化合物的医药组合物，其是用于治疗和/或预防个体的疾病的目的。其它实施例提供单独或与抗原组合的医药组合物。因此，在一些实施例中，医药组合物可作为疫苗使用。

[0247] 本发明提供化合物作为佐剂的用途。

[0248] 本文所揭示的化合物、医药组合物和方法可与目前在研发或使用中的其它疗法相

加或协同。例如,利巴韦林和干扰素-α在组合使用时提供HCV感染的有效治疗。其组合功效可超过任一药物产品单独使用时的功效。本发明的医药组合物可单独或与干扰素、利巴韦林和/或各种小分子组合或联合投与,所述小分子是针对病毒靶(病毒蛋白酶、病毒聚合酶和/或病毒复制复合物的组合体)和宿主靶(病毒处理所需的宿主蛋白酶、病毒靶(例如NS5A)的磷酸化所需的宿主激酶和有效利用病毒内部核糖体进入位点或IRES所需的宿主因素的抑制剂)二者所研发。

[0249] 本文所揭示的医药组合物可与以下组合或联合使用:金刚烷抑制剂、神经氨糖酸苷酶抑制剂、α干扰素、非核苷或核苷聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、抗组胺剂、蛋白酶抑制剂、螺旋酶抑制剂、P7抑制剂、进入抑制剂、IRES抑制剂、免疫刺激剂、HCV复制抑制剂、亲环素A抑制剂、A_3腺苷拮抗剂和/或微RNA阻抑剂。

[0250] 可与本文所揭示的医药组合物组合或联合投与的细胞因子包括白介素(IL)-2、IL-12、IL-23、IL-27或IFN-γ。

[0251] 已经用于或潜在的将可用于与本文所揭示医药组合物组合或联合投与的新的HCV药物包括ACH-1625(阿其林(Achillion));糖基化干扰素(阿里奥斯生物制药(Alios Biopharma));ANA598、ANA773(纳迪斯制药(Anadys Pharm));ATI-0810(阿瑞思医疗(Arisyn Therapeutics));AVL-181(艾维拉医疗(Avila Therapeutics));LOCTERON®(百莱斯(Biolex));CTS-1027(珂尼蒂思(Conatus));SD-101(戴纳瓦克斯技术(Dynavax Technologies));克立咪唑(Clemizole)(伊格尔生物制药(Eiger Biopharmaceuticals));GS-9190(吉利德科学(Gilead Sciences));GI-5005(环球免疫生物制药(GlobalImmune BioPharma));雷西莫特(Resiquimod)/R-848(格里斯威制药(Graceway Pharmaceuticals));人血清白蛋白融合干扰素(Albinterferon)α-2b(人类基因组科学(Human Genome Sciences));IDX-184、IDX-320、IDX-375(艾丹尼克斯(Idenix));IMO-2125(井寺制药(Idera Pharmaceuticals));INX-189(因希比特克斯(Inhibitex));ITCA-638(英塔西亚医疗(Intarcia Therapeutics));ITMN-191/RG7227(英特姆尼(Intermune));ITX-5061、ITX-4520(艾圣克斯制药(iTherx Pharmaceuticals));MB11362(美达贝斯医疗(Metabasis Therapeutics));巴维昔单抗(Bavituximab)(佩莱格林制药(Peregrine Pharmaceuticals));PSI-7977、RG7128、PSI-938(法马塞特(Pharmasset));PHX1766(凤凰(Phenomix));硝唑尼特(Nitazoxanide)/ALINIA®(罗马克实验室(Romark Laboratories));SP-30(撒马利坦制药(Samaritan Pharmaceuticals));SCV-07(赛生(SciClone));SCY-635(西尼克斯(Scynexis));TT-033(塔斯瑞医疗(Tacere Therapeutics));维拉米定(Viramidine)/塔利韦林(taribavirin)(瓦伦特制药(Valeant Pharmaceuticals));特拉匹韦(Telaprevir)、VCH-759、VCH-916、VCH-222、VX-500、VX-813(福泰制药(Vertex Pharmaceuticals));和PEG-INFλ(齐莫基因(Zymogenetics))。

[0252] 已经用于或潜在的将可用于与本文所揭示医药组合物组合或联合投与的新的流行性感冒和WNV药物包括神经氨糖酸苷酶抑制剂(帕拉米韦(Peramivir)、那尼纳米韦(Laninamivir));三联疗法-神经氨糖酸苷酶抑制剂、利巴韦林和金刚烷胺(ADS-8902);聚合酶抑制剂(法匹拉韦(Favipiravir));反转录酶抑制剂(ANX-201);吸入壳聚糖(ANX-211);进入/结合抑制剂(结合位点模拟,Flucide);进入抑制剂(流感酶(Fludase));融合抑制剂(用于WNV的MGAWN1);宿主细胞抑制剂(羊毛硫抗生素(1抗生素));RNA基因组的裂解

(RNAi、RNAse L);免疫刺激剂(干扰素Alferon-LDO;神经激肽1拮抗剂、霍思拉(Homspera)、用于WNV的干扰素Alferon N);和TG21。

[0253] 潜在的可用于与医药组合物组合或联合投与以治疗流行性感冒和/或肝炎的其它药物包括聚乙二醇干扰素α-2a(派罗欣(Pegasys))、聚乙二醇干扰素α-2b(佩乐能(Peg-Intron))、利巴韦林(可佩斯(Copegus);利比妥(Rebetol))、奥司他韦(oseltamivir)(达菲(Tamiflu))、扎那米韦(zanamivir)(瑞乐沙(Relenza))、金刚烷胺和金刚烷乙胺。

[0254] 这些药剂可作为相同医药组合物的一部分纳入或可同时或根据另一治疗时间表与本发明化合物分开投与。

[0255] 化合物或医药组合物可与其它化合物或医药组合物相加或协同以能够进行疫苗研发。借助其抗病毒和免疫增强性质,化合物可用于影响预防性或治疗性接种。化合物无需与其它疫苗化合物同时或组合投与才有效。化合物的疫苗应用不限于治疗病毒感染,而是由于化合物所引发的免疫反应的一般性可涵盖所有治疗性和预防性疫苗应用。

[0256] "疫苗"是用于在个体中诱导免疫反应的免疫原性制剂。疫苗可具有一种以上免疫原性的组份。疫苗可用于预防性和/或治疗性目的。疫苗未必必须防止病毒感染。不受限于理论,所揭示疫苗可以使得当如本文所述投与疫苗时病毒感染以较小量(包括完全没有)发生或使得改善病毒感染的生物或生理学效应的方式影响个体的免疫反应。如本文所用,疫苗包括用于治疗个体(包括脊椎动物)病毒感染目的的制剂,其包括包含化合物单独或与抗原组合的医药组合物。

[0257] 本发明提供化合物和医药组合物作为佐剂的用途。佐剂增强、加强和/或加速另一种所投与治疗剂的有益效应。在具体实施例中,术语"佐剂"是指修改其它药剂对免疫系统的效应的化合物。具有此功能的佐剂还可为无机或有机化学品、大分子或某些已杀死细菌的整个细胞,其增强对抗原的免疫反应。其可包括于疫苗中以增强接受者对所提供抗原的免疫反应。

[0258] 如所属领域技术人员所了解,疫苗可抵抗病毒、细菌感染、癌症等且可包括以下中的一或多者:活的减毒疫苗(LAIV)、不活化疫苗(IIV;杀死的病毒疫苗)、亚单位(裂解疫苗);亚病毒粒子疫苗;经纯化蛋白质疫苗;或DNA疫苗。适当佐剂包括以下中的一或多者:水/油乳液、非离子型共聚物佐剂(例如CRL 1005(Optivax;菲希斯公司(Vaxcel Inc.),诺克罗斯,Ga.))、磷酸铝、氢氧化铝、氢氧化铝与氢氧化镁的水性悬浮液、细菌内毒素、多核苷酸、聚合电解质、亲脂性佐剂和合成胞壁酰二肽(norMDP)类似物,例如N-乙酰基-去甲-胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺、N-乙酰基-胞壁酰基-(6-O-硬脂酰基)-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺或N-乙二醇-胞壁酰基-LalphaAbu-D-异谷氨酰胺(汽巴嘉基有限公司(Ciba-Geigy Ltd.))。

[0259] 本发明进一步包括化合物和医药组合物在活体外在许多应用中的用途和应用,包括研发对抗病毒感染的疗法和疫苗、研究真核细胞中先天性免疫反应的调节等。本发明化合物和医药组合物还可用于动物模型中。化合物和医药组合物的所述活体外和动物活体内使用的结果可(例如)告知其在人类中的活体内用途,或其独立于任何人类治疗性或预防性用途可以是有价值的。

[0260] 包括以下实例以展示本发明的具体实施例。所属领域技术人员根据本发明应了解,可对本文所揭示特定实施例作出许多改变且仍获得相似或类似结果,而不背离本发明

的精神和范围。例如，以下实例提供用于测试本发明化合物的活体外方法。其它活体外和/或活体内病毒感染模型包括黄病毒(例如DNV、牛腹泻病毒、WNV和GBV-C病毒)、其它RNA病毒(例如RSV、SARS和HCV复制子系统)。此外，用于病毒复制的任何适当培养的细胞组份都可用于抗病毒分析中。

[0261] 实验实例

[0262] 实例1.一般合成方法。

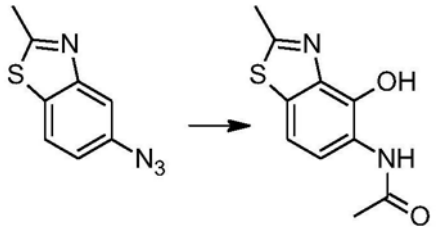
[0263] 本发明化合物可通过下文所述的方法连同所属领域技术人员熟知的合成方法制备。本文所用的起始材料是从市场购得或可通过此项技术中已知的常规方法制备(例如那些在标准参考书中所揭示者，例如有机合成方法纲要(COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS)，第I-VI卷(威利交叉科学(Wiley-Interscience)出版))。优选方法包括下文所描述的那些。

[0264] 在任一以下合成顺序期间，可需要和/或希望保护任一所关注分子上的敏感或反应性基团。这可借助常规保护基团实现，例如阐述于以下中的那些：T.W.格林(T.W.Greene)，有机化学中的保护性基团(Protective Groups in Organic Chemistry)，约翰威利父子公司(John Wiley&Sons)，1981；T.W.格林和P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts)，有机化学中的保护性基团，约翰威利父子公司，1991；以及T.W.格林和P.G.M.伍兹，有机化学中的保护性基团，约翰威利父子公司，1999。

[0265] 本发明化合物或其医药上可接受的盐可根据以下所描述的反应方案制备。这些方法可以熟悉此项技术的化学家已知的方式经修改或调整以实现本发明范围内的其它化合物的合成。作出所述修改以合成如实例2和3中所述的本发明例示性化合物。除非另有指示，否则方案中的取代基是如上文所定义。产物的分离和纯化是通过熟悉此项技术的化学家已知的标准程序实现。

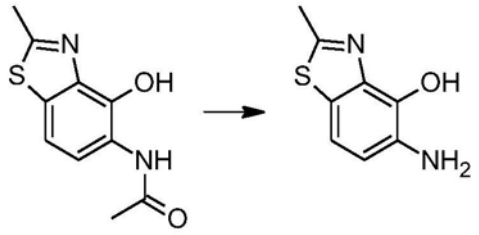
[0266] 所属领域技术人员应了解，方案、方法和实例中所用的各种符号、上标和下标为方便起见是用于代表和/或反映其在方案中引入的顺序，并且不打算必定对应于所附权利要求书中的符号、上标或下标。方案是可用于合成本发明化合物的代表性方法。其不以任何方式约束本发明的范围。

[0267] N-(4-羟基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙酰胺的合成：

[0268] 

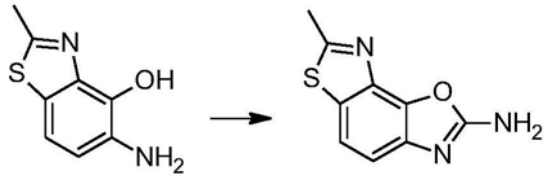
[0269] 将0.6g市售5-叠氮基-2-甲基-1,3-苯并噻唑和5g乙酸加热到100℃并保持20分钟。蒸发和对残余物的柱色谱纯化得到0.43g N-(4-羟基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙酰胺。

[0270] 5-氨基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-醇的合成：

[0271] 

[0272] 用2mL浓HCl处理0.4g乙酰胺。蒸发提供0.38g二-HCl盐形式的5-氨基-2-甲基-1,3-苯并噻唑-4-醇。

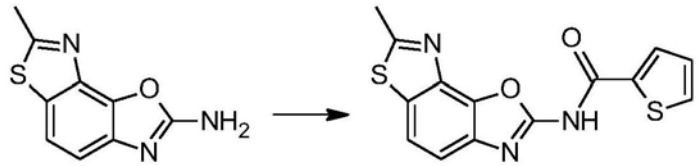
[0273] 7-甲基[1,3]噻唑并[5,4-g][1,3]苯并噁唑-2-胺的合成：

[0274] 

[0275] 向5mL冷却到0℃的3:4甲醇:水溶液的溶液中逐份添加0.08mL溴，随后添加0.12g KCN。当溴的色彩消失时，将溴化氰溶液添加到0.38g于20mL水中的胺二盐酸盐和0.252g碳酸氢钠，并且反应过夜。过滤反应物并用碳酸氢钠处理滤液并在真空下浓缩。将残余物溶解于乙醇中并过滤溶液。将滤液浓缩成残余物，通过色谱纯化以得到0.14 7-甲基[1,3]噻唑并[5,4-g][1,3]苯并噁唑-2-胺。

[0276] 实例2.N-(7-甲基[1,3]噻唑并[5,4-g][1,3]苯并噁唑-2-基)噻吩-2-甲酰胺的合成

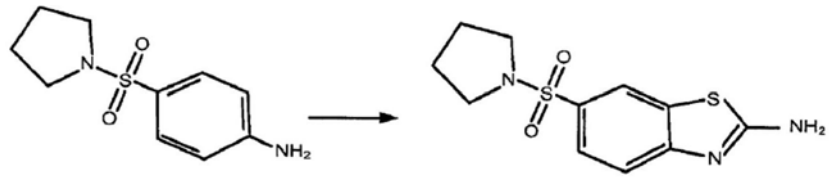
[0277] 实施酰氯偶合：

[0278] 

[0279] 向0.15g 7-甲基[1,3]噻唑并[5,4-g][1,3]苯并噁唑-2-胺于2.5mL无水吡啶中的悬浮液中添加0.078mL噻吩-2-羰基氯。将反应物在80℃下搅拌5h且然后冷却到室温。添加4mL水并过滤掉沉淀物，用水洗涤并干燥，以得到0.154g N-(7-甲基[1,3]噻唑并[5,4-g][1,3]苯并噁唑-2-基)噻吩-2-甲酰胺。

[0280] 实例3.N-[6-(吡咯烷-1-磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]萘-2-甲酰胺的合成

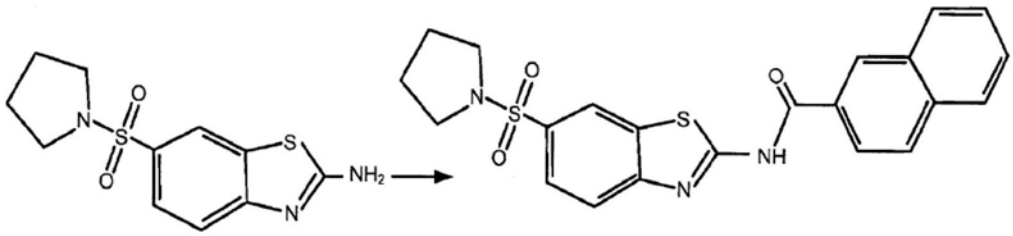
[0281] 用于N-[6-(吡咯烷-1-磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]萘-2-甲酰胺的合成中的中间体6-(吡咯烷-1-基磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-胺是如下文所描述来合成：

[0282] 

[0283] 将市售4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯胺(1.0g)与硫氰酸铵(1.01g)的混合物悬浮于25mL乙酸中，并加热到90℃。使混合物冷却到15℃并逐滴添加液体溴(0.22mL)。在室温下将反应物搅拌过夜，然后过滤。在真空下浓缩滤液并将残余物添加到碳酸氢钠水溶液的溶液中并搅拌1小时。过滤掉沉淀物，用水和醚洗涤并干燥，以得到0.7g 6-(吡咯烷-1-基磺酰

基)-1,3-苯并噻唑-2-胺。

[0284] 将0.1g 6-(吡咯烷-1-基磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-胺溶解于2mL无水吡啶中并添加2-萘甲酰氯(0.067g)并将混合物在80℃下搅拌5h。在冷却到室温后,将混合物添加到0.7mL水中并过滤掉沉淀物,用水和醚洗涤并干燥,以得到0.091g N-[6-(吡咯烷-1-磺酰基)-1,3-苯并噻唑-2-基]萘-2-甲酰胺:

[0285] 

[0286] 实例4.使用结构-活性关系(SAR)研究的抗病毒活性和药理性质

[0287] 此实例描述针对抗病毒作用对化合物的优化。首先,使用小的类似物衍生物集来定义结构类别。然后,使用在此第一阶段鉴别的活性类似物来定义所述结构类别的子集以进一步优化(阶段2)。

[0288] 阶段2集中于创建结构多样性和评估核心变体以扩展衍生物。测试结构衍生物在一或多种细胞系或外周血单核细胞中的生物活性,包括IRF-3易位分析、抗病毒活性和细胞毒性。显示改良功效和低细胞毒性的优化化合物进一步通过额外测量活体外毒理学和吸收、分布、代谢和消除(ADME)来表征。还研究其抗病毒活性的作用机制和广度。

[0289] 为设计类似物结构,分析先导化合物的类药物性质、代谢不稳定性和毒性潜力。如通过里宾斯基规则(Lipinski's Rule)测量的类药物性质和相关生理化学性质是生物利用度的主要指标。表明代谢和毒理学可能性的结构特征可指示有限稳定性、缩短的半衰期、反应性中间体或特异毒性且因此将被移除。

[0290] 针对抵抗病毒(包括HCV 2A、RSV、2型DNV和流行性感冒A病毒株)的高效活体外抗病毒活性测试化合物。在药物处理后使用本文所描述的分析评价病毒蛋白和RNA水平。类似物设计旨在鉴别具有皮摩尔到纳摩尔功效的先导化合物,此足以支持临床前研发。先导化合物是针对其活体外毒理学和ADME性质和其它机理研究来描述。

[0291] 实施活体外药理学研究以在肠渗透性、代谢稳定性和毒性中的一或多个分析中测量最有希望的类似物的表现。关键活体外表征研究可包括血浆蛋白结合;人类和模型生物体中的血清、血浆和全血稳定性;肠渗透性;内在清除率;人类Ether-à-go-go(hERG)通道抑制;和遗传毒性。

[0292] 对于每一类似物来说,使用基于HPLC和/或基于HPLC-质谱的分析方法来评估药物和代谢物在各种测试系统中的浓度。尽管针对每一分子优化特定分析方法,但反相色谱可单独或与四极质谱组合使用以表征若干种先导分子的身份和纯度。最初,通过HPLC评估药物在来自哺乳动物物种(例如小鼠、食蟹猴和人类)的血清、血浆和全血中递增的浓度下随时间的稳定性,并且测定半衰期。

[0293] 通过质谱表征突出代谢物。使用平衡透析通过分割分析评估人类血浆蛋白结合。对于肠渗透性建模,评价人类上皮细胞系TC7的顶端到基底侧的流量。针对最有希望的类似物的子集通过测量母体化合物在人类肝脏微粒体中培育期间的消失速率评估肝清除率。如上所述,可分离并描述特定代谢物。

[0294] 实施活体外毒理学研究来评估先导类似物的潜在心脏和遗传毒性。使用自动化膜片箝来评价在转基因表达人类Kv11.1基因的重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中每一化合物对hERG通道电流的影响。评估高达小于每一化合物的最大血清浓度或溶解度限值的30倍的浓度以测定分子对hERG通道的IC_{50}。针对化合物诱导鼠伤寒沙氏杆菌(Salmonella typhimurium)菌株TA98和TA100中的突变逆转或促进所培养CHO细胞中的微核形成的能力，在一系列浓度下评估所述化合物的子集。

[0295] 实例5.生物活性。

[0296] 此实例描述用于鉴别活化先天性免疫反应(包括RIG-I路径的活化)的化合物的方法。同样可通过此实例所描述的方法评估如本文所描述的其它化合物，并且还可使用其它细胞类型。

[0297] 接种稳定转染有与RIG-I信号传导路径反应启动子(IFNβ、ISG56或ISG54启动子)偶合的荧光素酶报道基因的所培养Huh 7细胞，并使其生长过夜。然后添加化合物1且使细胞在化合物1存在下生长18-20小时。添加Steady-Glo荧光素酶底物(普洛麦格(Promega))并在光度计(贝特霍尔德(Berthold))上读取发光。

[0298] 图1A显示，通过展示与IFNβ(“IFNβ-LUC”，左侧)、ISG56(“ISG56-LUC”，中央)和ISG54(“ISG54-LUC”，右侧)的启动子偶合的荧光素酶报道基因的剂量依赖性诱导来验证如本文所描述的表1化合物1。另外，化合物1未诱导非特异性启动子(β-肌动蛋白-LUC，图1B)。

[0299] 使用免疫荧光细胞化学分析测定IRF-3活化和到细胞核的易位。用稀释于培养基中的递增量的化合物或等量的DMSO将所培养的人类HeLa细胞处理20小时。用100HA/mL仙台病毒将阳性对照孔感染等效时段。使用特异于IRF-3的多克隆兔血清和偶联到DyLight®(皮尔斯生物技术公司(Pierce Biotechnology，Inc.)，罗克福德，伊利诺州)488的二级抗体检测IRF-3。

[0300] 使用免疫荧光细胞化学分析来测定NFκB活化。先天性免疫反应还取决于NFκB转录因子的活化。用稀释于培养基中的递增量的化合物或等量的DMSO将所培养的人类HeLa细胞处理20小时。用100HA/mL仙台病毒将阳性对照孔感染等效时段。使用特异于NFκB的p65亚单位的单克隆小鼠抗体和偶联到DyLight 488的二级抗体检测NFκB。

[0301] 如下进行IRF-3的量化和本文所描述的NFκB免疫荧光分析：使用ARRAYSCAN®仪器和软件(赛罗米(Cellomics))扫描并量化含有经化合物处理且针对IRF-3或NFκB染色的所培养的人类细胞的96孔板。通过针对细胞质强度规范化的增加的细胞核强度或细胞核-细胞质差异证明转录因子的活化。化合物1显示IRF-3(图1C)和NFκB(图1D)的细胞核-细胞质差异的剂量依赖性增加。

[0302] 在包括HeLa细胞、PH5CH8细胞和HUVEC原代细胞的细胞类型中实施针对先天性免疫基因表达的分析。基因表达可类似地在多种细胞类型中进行分析，包括：原代血液单核细胞、人类巨噬细胞、THP-1细胞、Huh 7细胞、A549细胞、MRC5细胞、大鼠脾细胞、大鼠胸腺细胞、小鼠巨噬细胞、小鼠脾细胞和小鼠胸腺细胞。可如本文所述分析其它所关注基因的表达。

[0303] 用20μM、10μM、5μM化合物或DMSO对照处理所培养的HeLa细胞且培育至多24小时。用10μM、5μM、1μM或DMSO对照处理所培养的PH5CH8细胞且培育至多24小时。使原代HUVEC细

胞解冻，并将其以2.4×10^{4}个细胞/孔接种于6孔板中，并且使其生长到80％铺满，通常培养5天，并且每48小时更换新鲜培养基。添加10μM、1μM化合物或DMSO对照并培育至多24小时。如下文所描述分析基因表达。

[0304] 收获细胞并使用QIAshredder柱和RNeasy迷你试剂盒(凯杰(Qiagen))根据制造商说明书分离RNA。实施反转录并使用cDNA模板以进行定量实时PCR。使用市售经验证TaqMan基因表达分析(应用生物系统/生命技术(Applied Biosystems/Life Technologies))根据制造商说明书实施PCR反应。使用相对表达分析(ΔΔCt)测量基因表达水平。

[0305] 图2A-2C显示表1的化合物1和2对基因表达的诱导。图2A显示HeLa细胞中在利用10μM化合物1(灰色;仅OAS1)或10μM化合物2(黑色;显示IFIT2和OAS1二者)处理后IFIT2(左侧)和OAS1(右侧)随时间(从4小时到24小时)的基因表达水平。图2B显示经10μM化合物1(CPD 1)或化合物2(CPD 2)处理的PH5CH8细胞(实体色彩条)和HeLa细胞(黑色校验条)中IFIT2的基因表达水平。图2C显示经1μM化合物1(CPD 1)或1μM化合物2(CPD 2)处理的原代HUVEC细胞中IFIT2(左侧)、OAS1(中央)和MxA(右侧)的基因表达水平。

[0306] 图3A-3B显示表1的化合物3和化合物7诱导的基因表达。图3A显示5μM化合物3或化合物7诱导的IFIT2基因表达。图3B显示小鼠巨噬细胞中化合物3诱导的先天性免疫基因表达。

[0307] 实例6.化合物1的离体免疫刺激活性

[0308] 分析原代免疫细胞中表1化合物1的活性以确定化合物1是否刺激免疫反应。用0μM、1μM或10μM化合物1将所培养的人类原代树突细胞处理24小时。分离经处理孔的上清液并测试细胞因子蛋白的含量。使用偶联到磁性珠粒的特异性抗体和与链霉亲和素/藻红蛋白(Streptavidin/Phycoerythrin)反应以产生荧光信号的二级抗体检测细胞因子。使用MAGPIX®(路明克斯公司(Luminex Corp.))仪器检测所结合珠粒并进行量化，但可使用业内已知的类似技术(例如ELISA)来测量荧光蛋白产生。

[0309] 图4显示经表1化合物1(浓度以μM显示)处理的树突细胞对趋化因子IL-8、MCP-1、MIP-1α和MIP-1β的诱导。LPS显示为趋化因子表达的阳性对照诱导物。

[0310] 可测量细胞因子分泌的其它细胞包括(例如)人类外周血单核细胞、人类巨噬细胞、小鼠巨噬细胞、小鼠脾细胞、大鼠胸腺细胞和大鼠脾细胞。

[0311] 实例7.活体外抗病毒活性

[0312] 为进一步描述优化分子的抗病毒活性的广度，使用细胞培养感染模型来分析不同病毒，包括流行性感冒病毒、HCV、DNV、RSV和WNV的不同株，其是新兴的公共健康问题。研究包括在感染前2-24小时用化合物处理细胞或在感染后至多8小时处理细胞。在一定时间进程内评价病毒产生和细胞ISG表达以分析来自先导结构类别的代表性化合物的抗病毒效应。使用已知的包括IFNβ的抗病毒处理作为阳性对照。

[0313] 病毒产生是通过病灶形成或溶菌斑分析来测量。在平行实验中，通过qPCR和免疫印迹分析测量病毒RNA和细胞ISG表达。这些实验经设计以验证病毒感染期间的化合物信号传导作用，并评价化合物对抵抗各种病毒株的直接先天性免疫抗病毒程序和在病毒对抗对策的环境中的作用。在每一病毒感染系统中实施每一化合物的详细剂量反应分析以测定对于处理前和处理后感染模型二者与对照细胞相比抑制病毒产生的50％(IC_{50})和90％(IC_{90})的有效剂量。

[0314] 使用抵抗以下病毒的活体外模型测试本发明化合物，包括：B型肝炎病毒(HBV)、HCV H77(基因型1a)、HVV JFH1(基因型2a)、流行性感冒A/PR/8/34(H1N1小鼠适应性病毒)、流行性感冒A/WSN/33(H1N1小鼠适应性神经毒性病毒)、流行性感冒A/TX/36/91(H1N1循环病毒)、流行性感冒A/Udorn/72(H3N2)、WNV TX02(谱系1)、WNV MAD78(谱系2)、RSV、人类冠状病毒OC43(类SARS病原体)和2型DNV。

[0315] 在下文实例8到11中证实本发明例示性化合物的抗病毒活性。

[0316] 实例8.抵抗呼吸道融合病毒的活体外活性

[0317] 前一天在6孔板中以4×10^5个细胞/孔接种HeLa细胞。第二天，将培养基更换为于MOI为0.1的不含FBS的培养基中的RSV。在37℃下进行2小时的病毒结合。2小时后，用温热完全培养基洗涤细胞并更换为含有10μM、5μM、1μM的不同浓度的药物或DMSO对照的培养基。将细胞置于37℃培育箱中48小时。

[0318] 对于病毒检测和效价测定，在收集病毒上清液之前24hr将HeLa细胞以8×10^3个细胞/孔接种于96孔板中。在48小时培育时段后，收获来自经感染板的病毒上清液且使用其以1/10最终稀释物感染这些细胞。将细胞置于37℃培育箱中24小时。

[0319] 在感染后24小时，用PBS将细胞洗涤两次并用甲醇/丙酮溶液固定。在固定后，用PBS将细胞洗涤两次，并更换为封闭缓冲液(10％马血清，1g/mL BSA和0.1％Triton-100X，于PBS中)并保持1小时。将封闭缓冲液更换为含有一级抗体的1/2000稀释物的结合缓冲液并在室温下保持2小时。一级抗体为抵抗RSV的小鼠单克隆抗体。用PBS将细胞洗涤两次，并更换为含有Alexa Fluor-488山羊抗小鼠二级抗体的1/3000稀释物和赫斯特核染色剂(Hoechst nuclear stain)的结合缓冲液并在室温下保持1小时。用PBS将细胞洗涤两次并将PBS添加到所有孔中。密封96孔板，并通过免疫荧光分析使用Array Scan仪器(赛默-飞世尔(Thermo-Fischer))测定与病毒感染性相关的荧光活性。

[0320] 可在感染前进行利用化合物的处理。在此方法的变化形式中，在病毒感染前的不同时间点添加化合物。如所描述实施病毒检测和效价测定。

[0321] 图5显示使用实例8的方案实施的实验的结果，其展示展示抵抗RSV的抗病毒活性的所选化合物的抗病毒活性。+++＝对感染的抑制大于70％，++＝抑制大于50％，+＝抑制大于30％，-＝抑制小于30％。

[0322] 实例9.抵抗流行性感冒病毒的活体外活性。

[0323] H292细胞的流行性感冒A/Udorn/72感染。用2μM于最终浓度0.5％的DMSO中的化合物2将于RPMI1640+10％FCS中的2×10^6个H292细胞处理6小时。抽出含有化合物的培养基并更换为含有MOI为0.1的A/Udorn/72的1×MEM，并且放置于37℃的CO_2培育箱中。感染后2小时，抽出含有病毒的培养基并更换为含有1μg/mL TPCK处理的胰蛋白酶、2μM化合物2、0.5％DMSO的1×MEM。将细胞置于37℃CO_2培育箱中18小时。感染后的20小时后，收集病毒上清液并对MDCK细胞进行效价测定。

[0324] HEK293细胞的流行性感冒A/Udorn/72感染。用于1×MEM中的A/Udorn/72以0.2的MOI感染5×10^5个HEK293细胞。感染后的2小时后，抽出含有病毒的培养基，并更换为含有1μg/mL TPCK处理的胰蛋白酶、10μM化合物2、0.5％DMSO的1×MEM。将细胞返回到37℃CO_2培育箱并保持18小时。感染后的20小时后，收集病毒上清液并对MDCK细胞进行效价测定。

[0325] MDCK细胞中的效价。在2μg/mL TPCK-胰蛋白酶存在下将10μL经感染上清液添加到

2×10^6个MDCK细胞中并放置于37℃CO_2培育箱中。8小时后，去除上清液并将细胞固定并用特异于流行性感冒NP蛋白的FITC偶联抗体进行染色。使用ArrayScan仪器和软件(赛罗米)量化病灶数量。

[0326] 可如所描述实施实例9的方案以便评估实例化合物的抗病毒活性。图6显示实例化合物抵抗流行性感冒A病毒Udorn/72的抗病毒活性。利用浓度递增的表1化合物3、化合物7、化合物9和化合物10处理HEK293细胞引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照%)。显示经计算的IC50值。表2显示表1的所选化合物的经计算的IC50值。

[0327] 表2.抵抗流感的IC_{50}

[0328]

化合物	IC50(μM)
2	2.04
3	0.61
4	1.29
5	>10
6	1.49
7	>5
9	1.15
10	3.18
11	5.16
12	2
13	2
15	6.8

[0329] 实例10，抵抗登革热病毒的活体外活性。

[0330] 将所培养的人类Huh 7细胞以4×10^5个细胞/孔的密度接种于6孔组织培养板中并生长24小时。将细胞用2型DNV株以0.1的感染复数(multiplicity of infection，MOI)感染2小时且然后去除。在0.5%DMSO中制备化合物稀释液且使用其以0.001μM/孔到10μM/孔范围内的最终化合物浓度处理细胞。使用经0.5%DMSO处理的媒剂对照孔与药物处理的细胞进行比较。使复制继续进行48小时。收获病毒上清液且使用其感染新的许可细胞单层，例如在收集病毒上清液前的24hr以8×10^3个细胞/孔接种于96孔板中的Vero细胞。

[0331] 将刚刚经感染细胞培育24小时并使用其通过病毒蛋白的免疫荧光染色测量初始上清液中的传染性病毒的含量。将细胞用冰冷的1:1甲醇和丙酮溶液固定并针对DNV融合蛋白染色。使用以1:2000稀释的抵抗DNV融合蛋白的一级小鼠单克隆抗体(密理博(Millipore))。以1:3000使用偶联到Alexa Fluor 488染料(英杰(Invitrogen))和Hoescht染料(核染色)的二级山羊抗小鼠抗体以检测DNV蛋白质和细胞核。培育二级抗体之后，将单层洗涤且然后置于100μL PBS中用于成像并使用赛罗米ArrayScan HCS仪器量化。

[0332] 图7显示表1化合物5和化合物20抵抗2型登革热病毒(DNV)的抗病毒活性。利用递增量的化合物处理显示病毒感染剂量依赖性的减少。

[0333] 图8显示例示性化合物抵抗2型登革热病毒的抗病毒活性。利用浓度递增的表1化合物8、化合物3、化合物5、化合物6、化合物7、化合物9和化合物10处理Huh 7细胞引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照%)。显示经计算的IC50值。

[0334] 表3显示所选化合物抵抗2型登革热病毒(DV2)和/或4型登革热病毒(DV4)的经计算IC50值。

[0335] 表3.抵抗DNV的IC50

[0336]

化合物	抵抗DV2的IC50(μM)	抵抗DV4的IC50(μM)
2	6.18	
3	1.87	0.78
4	3.65	
5	0.47	4.9
6	2.03	0.02
7	0.74	1.87
8	1.23	
9	1.78	
10	1.78	6.48
11	0.53	
21	0.10	0.27
12	0.14	0.15
14	0.15	0.03
15	0.39	>5
16	>5	
17	0.50	4.7

[0337] 实例11.抵抗人类冠状病毒的活体外活性。

[0338] 前一天将MRC5细胞接种于6孔板中并使其生长24小时。利用人类冠状病毒OC43(HCoV-OC43)将细胞感染2小时且然后去除。在0.5％DMSO中制备化合物稀释液且使用其以0.001μM/孔到10μM/孔范围内的最终化合物浓度处理细胞。使用经0.5％DMSO处理的媒剂对照孔与药物处理的细胞进行比较。使复制继续进行5天。收获病毒上清液且使用其感染新的许可细胞单层,例如在收集病毒上清液前的24小时(也就是感染后的4天)接种于96孔板中的Huh 7细胞。

[0339] 将刚刚经感染细胞培育48小时并使用其通过病毒蛋白的免疫荧光染色测量初始上清液中的传染性病毒的含量。将细胞用冰冷的1:1甲醇和丙酮溶液固定并针对HCoV-OC43核蛋白染色。使用1:1000稀释的抵抗HCoV-OC43核蛋白的一级小鼠单克隆抗体(密理博)。以1:3000使用偶联到Alexa Fluor 488染料(英杰)和Hoescht染料(核染色)的二级山羊抗小鼠抗体以检测OC43蛋白质和细胞核。培育二级抗体之后,将单层洗涤且然后置于100μL PBS中用于成像并使用赛罗米ArrayScan HCS仪器量化。

[0340] 图9显示例示性化合物抵抗人类冠状病毒OC43的抗病毒活性。利用浓度递增的表1化合物3、化合物5、化合物6和化合物7处理引起剂量依赖性的病毒感染抑制(显示为未经处理的阴性对照％)。显示经计算的IC50值。

[0341] 表4显示所选化合物抵抗人类冠状病毒OC43的经计算IC50值。

[0342] 表4.抵抗OC43的IC50

[0343]

化合物	IC50(μM)

2	9.22
3	0.54
4	0.09
5	0.04
6	0.04
7	0.02

[0344] 实例12.化合物的活体内药物代谢动力学和毒理学性质。

[0345] 评估本文所描述化合物的活体内药物代谢动力学(PK)概况和耐受性/毒性以便进一步描述其活体内抗病毒活性。

[0346] 使用反相HPLC-MS/MS检测方法以测量小鼠血浆中每一化合物的浓度。在PK概况分析之前,使用主要集中于最大水性溶解性和在少量储存条件下的稳定性的有限调配物组份筛选,研发针对每一化合物的初始口服和静脉内调配物。可使用业内已知的任一分析方法来测量调配物表现。根据三分层策略针对每一化合物研发调配物:

[0347] ●层1:pH(pH 3到9)、缓冲液和渗透压调节

[0348] ●层2:添加乙醇(<10%)、丙二醇(<40%)或聚乙二醇(PEG)300或400(<60%)共溶剂以增强溶解性

[0349] ●层3:添加N-N-二甲基乙酰胺(DMA,<30%)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,<20%)和/或二甲基亚砜(DMSO,<20%)共溶剂或环糊精(<40%)(如果需要)以进一步改良溶解性。

[0350] 实例13.化合物的活体内抗病毒活性。

[0351] 对于在活体外抗病毒、机理、ADME和毒理学研究中展示足够表现的化合物,实施初步小鼠PK研究。在过夜禁食之后,每一化合物作为单一剂量通过经口管饲(<10ml/kg)或静脉内浓注(<5ml/kg)投与给动物。每一给药组对多个动物给药,使得每一时间点有3只动物可进行取样。在给药之前和在给药后5分钟、15分钟和30分钟、和1小时、2小时、4小时、8小时和24小时时通过眶后窦(retro-orbital sinus)收集血样试样。根据先前所研发的生物分析方法测量药物浓度。使用WinNonlin软件评估PK参数。

[0352] 基于探索性PK研究中的表现,在抗病毒模型中表征之前进一步评估化合物在小鼠中的初步耐受性和毒性。耐受性研究分两个阶段实施:初始剂量递增阶段(多达5个剂量,各自间隔5天的清除期),以测定最大耐受剂量(MTD;1期),随后7次每天投与MTD,以评估急性毒性(阶段2)。所有剂量都是通过经口管饲投与。在实例实验中,在阶段1中对每个性别5只动物进行研究且在阶段2中对每个性别每个给药组15只动物进行研究。研究终点包括MTD的测定、身体检查、临床观察结果、血液学、血清化学和动物体重。对所有动物(无论是否发现死亡)实施大体病理学,在极端情况下或在打算结束实验时实施安乐死。毒理学研究初步探索性质且打算鉴别早期毒物学终点,并且推动用于抗病毒动物模型的先导候选者的选择。

[0353] 用于完成上文所描述的PK和耐受性研究的实例方法显示于表5中。这些方法可经修改和/或调整(例如不同的投与途径),以便更精确地测量化合物的药理学性质。

[0354] 表5

[0355]

研究	实验设计	投与途径	结果
小鼠 PK	单一剂量药理学研究	IV 和经口	经口生物利用度、C_{max}、$t_{½}$、Cl、V_d、$AUC_{0-24,0-\infty}$

[0356]

小鼠耐受性	1 期： 递增剂量耐受性和 MTD 测定； 2 期： 在 MTD 下安慰剂对照的 7 天毒性	经口	MTD、急性毒性、血液学、血清化学、大体病理学

[0357] 图10显示探索性PK研究的结果。经由经口(PO)或静脉内(IV)途径投与表1的化合物3使得可在至多治疗后250分钟时获得的血清试样中检测到化合物的含量(图10A)。在表1的化合物3和化合物7治疗后的4小时时，可在肺组织中检测到化合物(图10B)。

[0358] 选择展示所需PK性质、耐受性、抗病毒功效和/或先天性免疫活化活性的本发明实例化合物，以在临床前小鼠感染模型中进一步评估。

[0359] 在这些实验的设计中纳入对在标准病毒(例如100pfu的WNV-TX或1,000pfu的流行性感冒病毒)攻击之后每一化合物用于50％和90％血清病毒负载阻抑的有效剂量(EC_{50}和EC_{90})的测定。通过确立的分析方法测定血清和/或靶组织中的病毒量化，所述方法包括：溶菌斑分析、$TCID_{50}$分析、病灶形成分析、病毒蛋白量化(例如借助HA分析或BCA分析)、病毒RNA量化(例如借助qPCR)和/或抗原量化(例如借助ELISA)。

[0360] 在病毒攻击研究中以最少2个剂量水平(包括经测定的EC_{50}和EC_{90})测试化合物作用，以评估其限制病毒病原体、病毒复制和病毒传播的能力。在一系列攻击剂量(例如，10pfu到1,000pfu病毒)下监测小鼠的发病率和死亡率以测定药物的血浆半衰期，所述攻击剂量是单独的或与在个体中在感染前12小时或感染后24小时开始且每天持续进行的化合物处理组合。还实施化合物剂量反应分析和感染时间进程研究以评估化合物针对以下的功效：1)限制血清病毒负载，2)限制病毒在靶器官中的复制和扩散，和3)针对病毒病原性加以保护。

[0361] 表6中描述定义活体内药物的有效剂量和确立的小鼠病毒感染模型的研究，但此列表并非打算完整且可在任一小鼠模型中测试化合物抵抗任一病毒感染的功效。

[0362] 表6

[0363]

研究	实验设计	分析	结果
化合物剂量确定	在≥3 个剂量水平下在血液中测量的药物；治疗后 2、8、24 小时	血液中的药物浓度；HPLC 反相	界定活体内化合物暴露

[0364]

有效化合物剂量确定	在≥3 个剂量水平下的病毒负荷分析	血清和/或靶组织中的病毒负荷分析	界定活体内 EC_{50} 和 EC_{90}
病毒病原性研究 1： EC_{50} 和 EC_{90} 治疗	在 EC_{50} 和 EC_{90} 确定剂量下的治疗	到垂死状态的时间，感染的病理体征的临床评分	界定化合物对限制病毒病原性的作用
病毒病原性研究 2： EC_{50} 和 EC_{90} 治疗和时间过程分析	在 EC_{50} 和 EC_{90} 确定剂量下的治疗	血清和各个靶器官中的病毒负荷分析	界定化合物对限制病毒复制和扩散的作用
小鼠 WNV 神经侵袭模型	颅内注射 WNV-TX；在 2 个剂量下的药物治疗与安慰剂	到垂死状态的时间，感染的病理体征的临床评分	界定化合物对限制病毒在 CNS 中的病原性的作用
小鼠流行性感冒模型	鼻内或气管内滴注 A/PR/8/34、A/WSN/33 或 A/Udorn/72；在 2 个剂量下的药物治疗与安慰剂	死亡率、在血清/靶器官中的病毒效价、体温、临床观察、体重、细胞因子水平、基因表达、炎症标记	界定化合物对限制病毒病原性、病毒复制和扩散的作用
小鼠 RSV 模型	鼻内或气管内滴注 RSV A2 Long 株；在 2 个剂量下的药物治疗与安慰剂对照	死亡率、在血清/靶器官中的病毒效价、体温、临床观察、体重、细胞因子水平、基因表达、炎症标记	界定化合物对限制病毒病原性、病毒复制和扩散的作用
小鼠 DNV 模型	IP 注射 DV-2；在 2 个剂量下的药物治疗与安慰剂	死亡率、在血清/靶器官中的病毒效价、体温、临床观察、体重、细胞因子水平、基因表达、炎症标记	界定化合物对限制病毒病原性、病毒复制和扩散的作用

[0365]

小鼠 MHV-1 模型	鼻内滴注 MHV-1；在 2 个剂量下的药物治疗与安慰剂	死亡率、在血清/靶器官中的病毒效价、体温、临床观察、体重、细胞因子水平、基因表达、炎症标记	界定化合物对限制病毒病原性、病毒复制和扩散的作用

[0366] 小鼠WNV模型。可在皮下或颅内(神经侵袭)感染病毒后分析化合物抵抗WNV的效能。在整个感染过程中以2个剂量水平加安慰剂对照组通过经口管饲或IP投与每日投与化合物。针对研究终点对动物进行评估,包括每天临床观察结果、死亡率、体重和体温。测量血清、淋巴结、脾和/或大脑中的病毒效价。可分析经化合物治疗的动物相对对照动物中感染期间各时间点的基因和细胞因子表达。

[0367] 小鼠流行性感冒模型。病毒感染是通过非手术鼻内或气管内滴注流行性感冒病毒株A/WSN/33和A/Udorn/72实现。这些流行性感冒病毒株是两种不同亚型(H1N1和H3N2)且在C57Bl/6小鼠中展现不同的病原性质和临床表达。在整个感染过程中(≥2周)以2个剂量水平加安慰剂对照组通过经口管饲或IP投与每日投与化合物。针对研究终点对动物进行评估,包括每天临床观察结果、死亡率、体重和体温。测量血清、心脏、肺、肾、肝和/或大脑中的病毒效价。可分析经化合物治疗的动物相对对照动物中感染期间各时间点的基因和细胞因子表达。

[0368] 小鼠RSV模型。病毒感染是通过以不会引起细胞病变效应的剂量非手术鼻内或气管内滴注RSV A2long株实现。以2个剂量水平或安慰剂对照,通过经口管饲或IP投与每日投与化合物达≥3周。针对研究终点对动物进行评估,包括每天临床观察结果、死亡率、体重和体温。测量血清、血液和/或肺中的病毒效价。可分析基因和细胞因子表达和增加的免疫细胞群计数。

[0369] 小鼠DNV模型。病毒感染是通过腹腔内注射2型DNV株实现。在整个感染过程中以2个剂量水平加安慰剂对照组通过经口管饲或IP投与每日投与化合物。针对研究终点对动物进行评估,包括每天临床观察结果、死亡率、体重和体温。测量血清、血液、心脏、肺、肾、肝和/或大脑中的病毒效价。可分析经化合物治疗的动物相对对照动物中感染期间各时间点的基因和细胞因子表达。

[0370] 小鼠1型肝炎病毒(MHV-1)冠状病毒模型。病毒感染是通过非手术鼻内滴注MHV-1实现。在整个感染过程中(≥1周)以2个剂量水平加安慰剂对照组通过经口管饲或IP投与每日投与化合物。针对研究终点对动物进行评估,包括每天临床观察结果、死亡率、体重和体温。测量血清、心脏、肺、肾、肝和/或大脑中的病毒效价。可分析经化合物治疗的动物相对对照动物中感染期间各时间点的基因和细胞因子表达。

[0371] 图11显示使用小鼠1型肝炎病毒(MHV-1)冠状病毒模型实施的研究。在用MHV-1致死攻击后,利用表1化合物3的治疗使得病理学症状(包括重量减轻)有所减少(A)且存活有所增加(B)。(C)经化合物3治疗的动物的肺中的病毒有所减少。

[0372] 表7描述实例化合物的抗病毒活性。

[0373] 表7

[0374]

化合物 ID	DNV2 EC50 (uM)	DNV4 EC50 (uM)	FLU EC50 (uM)	RSV EC50 (uM)	HCOV EC50 (uM)
1	>10	2.1	>10	>10	NA
2	6.2	>5	2	>10	9.2
3	1.9	1.22	.6	2.3	0.54
4	3.6	NA	1.3	2.8	NA
5	0.5	5	>10	NA	0.04
6	2.5	2.8	1.1	1.7	0.04
7	0.71	3.4	NA	>3	0.02
8	1.2	NA	NA	NA	NA
9	1.8	0.9	1.1	1.8	NA
10	1.4	5.6	3.2	2.9	NA
11	0.5	5.2	NA	NA	NA
12	0.2	2.8	6.8	7.25	NA
13	2.0	5.5	5.3	14.00	NA
15	0.4	4.6	6.8	>3	NA
16	NA	NA	NA	NA	NA
17	0.5	4.7	4.1	NA	NA
19	0.5	0.6	NA	1.2	NA

[0375] 实例14.活体内佐剂活性

[0376] 为描述本发明化合物的佐剂活性的广度，使用疫苗接种和疫苗接种加保护的动物模型。研究包括化合物单独或与抗原组合对动物(包括大鼠和小鼠)进行初免且然后评价佐剂效应。

[0377] 通过针对改良的、增强的免疫体液和细胞反应的分析测量佐剂效应。在疫苗接种和/或加强后的离散时间，通过收集血液的血清并测定抗体类别(IgM、IgG、IgA或IgE)和/或同型(包括IgG抗体的IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG2c、IgG3)的相对浓度随时间评价体液反应。此外，还测定所生成抗体的亲和力和亲合力。在疫苗制剂包括化合物与抗原的组合的情况中，还测定所生成抗体的中和活性。

[0378] 通过领域内确立的方法(包括利用抗原离体刺激外周血单核细胞、淋巴结、脾细胞或其它次级淋巴器官，和在此后的若干时间测量上清液中细胞因子或趋化因子的产生)测量化合物的诱导细胞介导的免疫反应。所测量的细胞因子包括Th1型细胞因子(包括IFNγ和TNFα)、Th2型细胞因子(包括IL-4、IL-10、IL-5和IL-13)和Th17细胞因子(包括IL-17、IL-21和IL-23)。还测量由化合物引发的趋化因子，包括RANTES、IP-10、MIP1a、MIP1b和IL-8。还可通过利用荧光标记的特异抗体的细胞内细胞因子染色和流式细胞术或通过ELISPOT测量

细胞因子的T细胞抗原特异产生。研究CD4+和CD8+T细胞群体。

[0379] 还通过流式细胞术对活化的表面标记物进行免疫表型分型确定细胞水平下佐剂活性的测量。还通过蛋白质的细胞内细胞因子染色、细胞表面标记物表达或增殖分析(包括胸苷纳入)评估CD8T细胞抗原特异性反应。

[0380] 这些实验经设计以验证初免-加强方案的不同组合中的化合物佐剂活性,并评价化合物诱导的针对先天性免疫抗病毒程序的效应如何形成针对疫苗制剂中的抗原产生的适应性免疫反应。

[0381] 利用每一所选抗原实施如上文所描述的每一化合物的详细免疫反应分析以确定与所述具体抗原和化合物调配物的免疫关联。这些结果指导保护研究,其中利用所选优化化合物与来自所选感染物的所需抗原调配物的组合接种并加强的动物稍后利用已知导致动物患病或死亡的剂量的感染物攻击。通常通过监测临床症状和存活测量通过疫苗接种得到的保护。

[0382] 实例15.表1的化合物12抵抗伊波拉病毒的抗病毒活性。

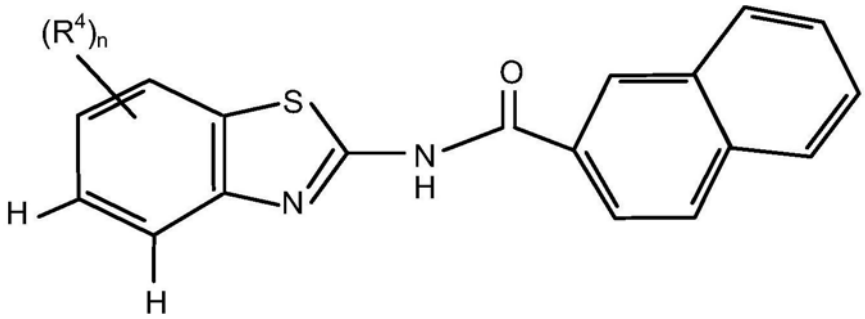
[0383] 测试表1的化合物12抵抗伊波拉病毒(EBOV)的活体外效能。如图12中所显示,化合物12显示活体外EBOC效价的大于2log降低。对照效价(pfu/mL)超过5,而使用化合物12的测试效价小于3.5。

[0384] 实例16.表1的化合物8的抗病毒效应。

[0385] 图13显示表1的化合物8抵抗DENV-2的剂量反应活性(以FFU/ml表示)。

[0386] 实例性实施例

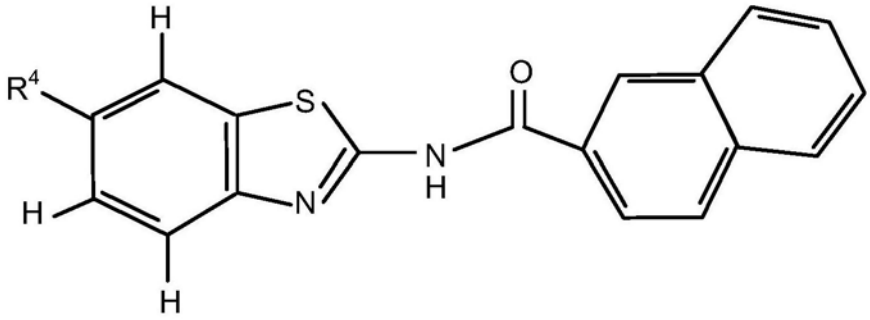
[0387] 1.一种化合物,其是由下式代表:

[0388] 

[0389] 其中R^4是R^d、SO_2R^d、$C(=O)R^d$、$NHC(=O)R^d$、R^e、OR^c或CF_3,其中R^c是H或C_1-C_{10}烃基,R^d是经取代的杂环、未经取代的杂环或未经取代的碳环,并且R^e是经取代的杂芳基或经取代的苯基;并且

[0390] n是1或2。

[0391] 2.根据实施例1的化合物,其是由下式代表:

[0392] 

[0393] 其中R^4是：

[0394] (i)C(=O)R^d且R^d是吡咯烷酮基，

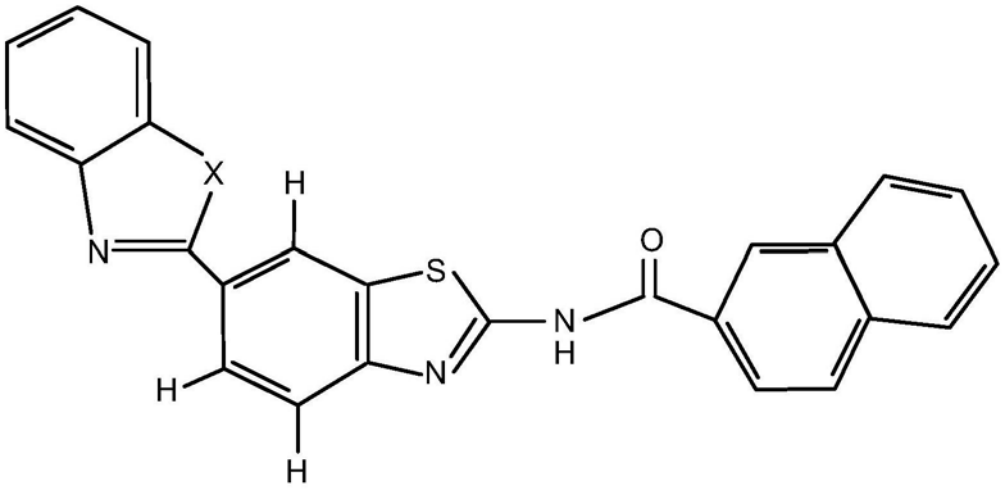
[0395] (ii)SO_2R^d且R^d是哌啶基，

[0396] (iii)NHC(=O)R^d且R^d是苯基或呋喃基，

[0397] (iv)咪唑基，或

[0398] (v)噻唑基。

[0399] 3.根据实施例1的化合物，其是由下式代表：

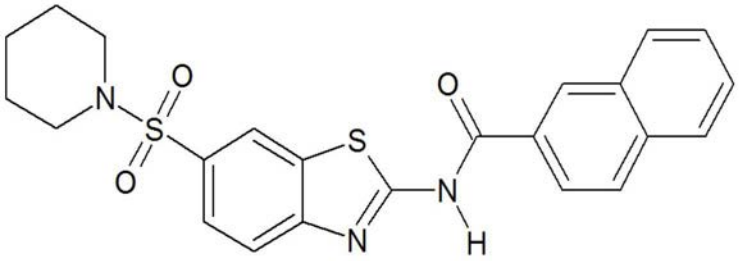
[0400] 

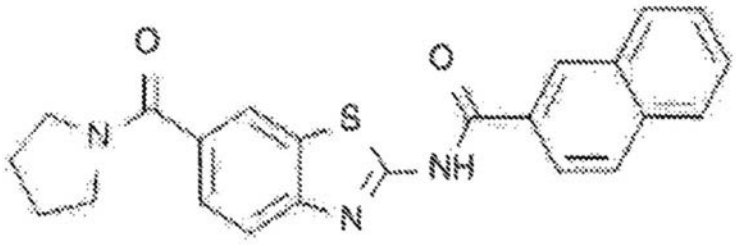
[0401] 其中X是NH或O。

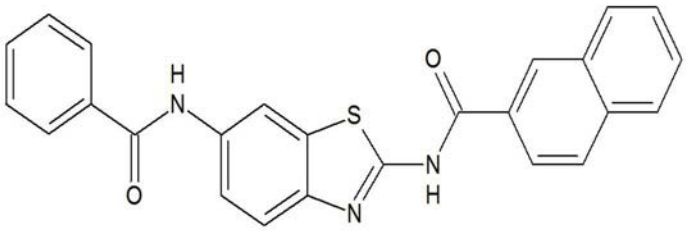
[0402] 4.根据实施例1的化合物，其中R^4是CF_3、OR^c或经至少一个OCH_3基团取代的苯基。

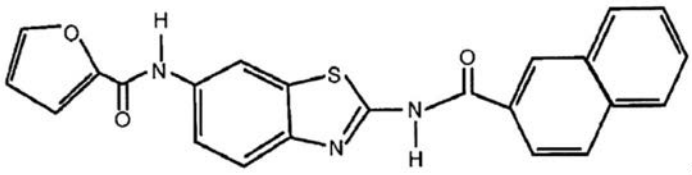
[0403] 5.根据权利要求1的化合物，其是由下式代表：

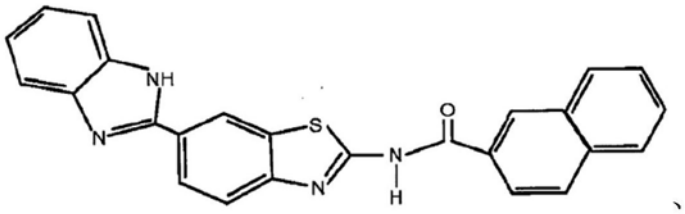
[0404]



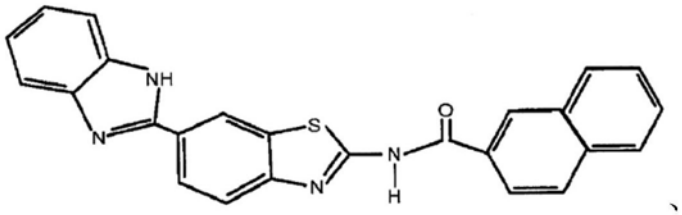




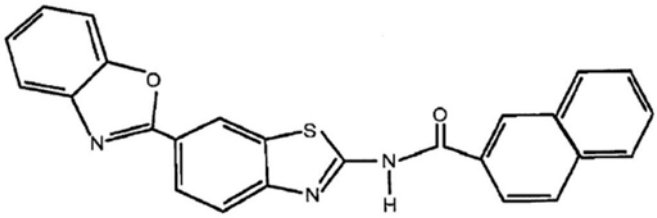




、

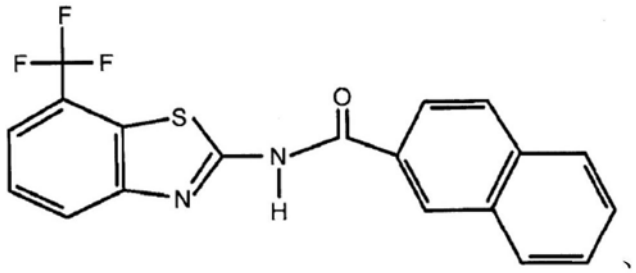


、

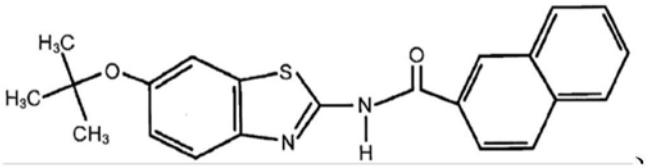


、

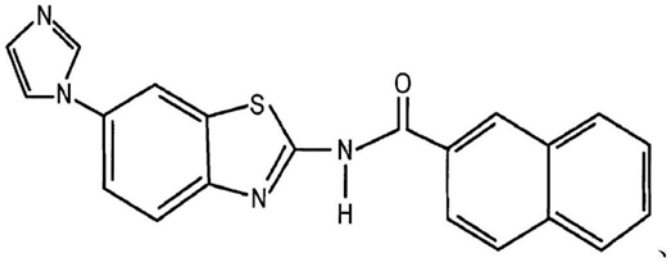
[0405]



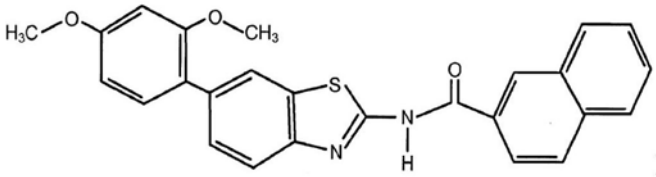
、



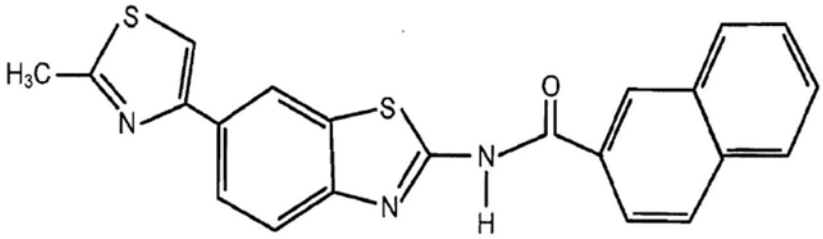
、



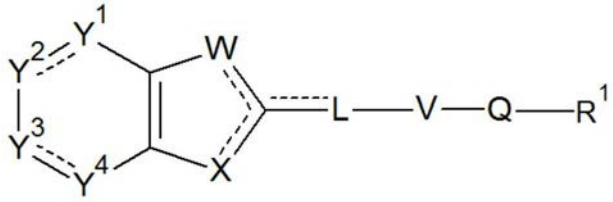
、



或

[0406] 

[0407] 6.一种化合物,其是由下式代表:

[0408] 

[0409] 其中L是NR^2、O、S、C(=O)N、$CR^2R^3CR^2R^3$、$CR^2R^3NR^2$、$CR^4=CR^4$、CR^2R^3O、CR^2R^3S、$NR^2CR^2R^3$、$NR^2C(=O)$、$NS(O)_t$、OCR^2R^3、SCR^2R^3;

[0410] V是$(CR^2R^3)_u$、C(=O)CR^2R^3、CR^2R^3O、$CR^2R^3OCR^2R^3$、$CR^4=CR^4$、C≡C、C(=NR^2)或C(=O);

[0411] Q是NR^2、O、$S(O)_t$或键;

[0412] t=0、1、2;u=0-3;

[0413] 其中虚线指示键的存在或不存在;

[0414] R^1是R^a、OR^2或NR^2R^3;

[0415] 每一R^a独立地是H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基;

[0416] R^2和R^3各自独立地是R^a、C(=O)R^a、SO_2R^a,或R^2和R^3形成任选地经取代的碳环、杂碳环、芳基或杂芳基环;

[0417] 每一R^4独立地是R^2、OR^a、C(=O)R^a、C(=O)NR^2R^3、NR^2R^3、$NR^b(=O)R^a$、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$SO_2NR^2R^3$、$NCOR^a$、卤素、三卤甲基、CN、S=O、硝基,或两个R^4基团形成任选地经取代的碳环、杂碳环、芳基或杂芳基环;

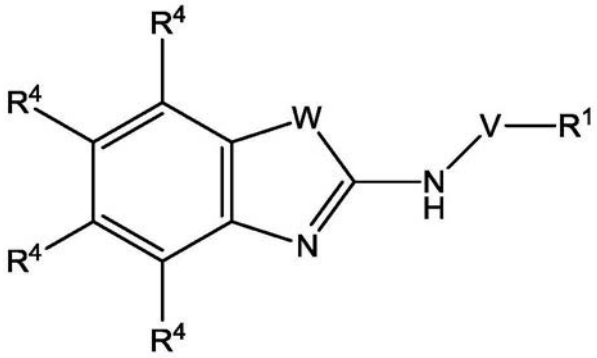
[0418] W和X各自独立地是N、NR^a、NR^5、O、S、CR^2R^4或CR^4;

[0419] R^5是R^a、C(=O)R^a、SO_2R^a或不存在;

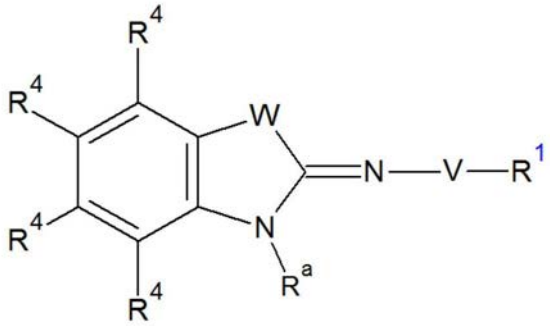
[0420] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4各自独立地是CR^4或N;并且

[0421] NR^2R^3可形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,包括吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

[0422] 7.根据实施例6的化合物,所述化合物具有由式1A或1C代表的结构



[0423] 式 1A



式 1C

[0424] 其中在式1A和式1C中的每一者中，

[0425] R^1是R^a、OR^2或NR^2R^3；

[0426] 每一R^a独立地是H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基；

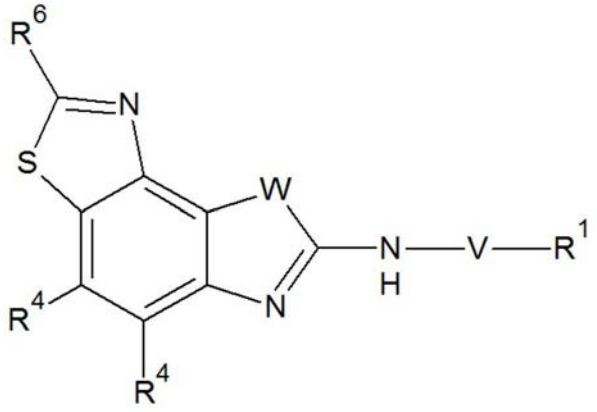
[0427] R^2和R^3各自独立地为R^a、$C(=O)R^a$或SO_2R^a；

[0428] 每一R^4独立地为R^2、OR^a、NR^2R^3、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$NCOR^a$、$C(=O)R^a$、$CONR^2R^3$、卤素、三卤甲基、CN、S＝O或硝基；

[0429] V是CR^2R^3、$C(=O)$、$C(=O)CR^2R^3$或$C(=N)R^2$；并且

[0430] W是O或S。

[0431] 8.根据实施例6的化合物，所述化合物具有由式1B代表的结构

[0432] 

[0433] 式 1B

[0434] 其中R^1是R^a、OR^2或NR^2R^3；

[0435] 每一R^a独立地是H、任选地经取代的烃基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基；

[0436] R^2和R^3各自独立地为R^a、C(=O)R^a或SO_2R^a；

[0437] 每一R^4独立地为R^2、OR^a、NR^2R^3、SR^a、SOR^a、SO_2R^a、SO_2NHR^a、$NCOR^a$、C(=O)R^a、$CONR^2R^3$、卤素、三卤甲基、CN、S=O或硝基；

[0438] R^6是H或CH_3，

[0439] V是CR^2R^3、C(=O)、C(=O)CR^2R^3或$C=NR^2$；并且

[0440] W是O或S。

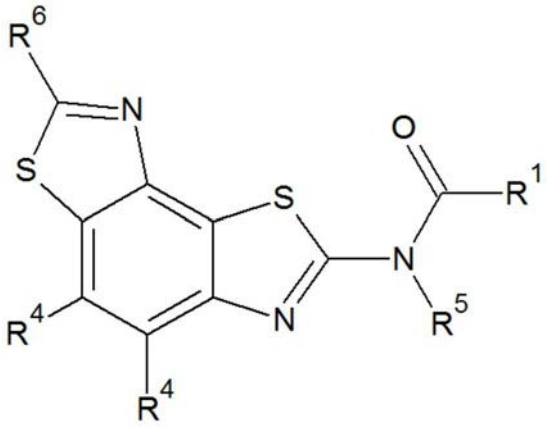
[0441] 9.根据实施例7或8的化合物，其中R^4是H；并且V是C=O。

[0442] 10.根据实施例7、8或9中任一实施例的化合物，其中R^1是任选地经取代的苯基或任选地经取代的萘基。

[0443] 11.根据实施例6到10中任一实施例的化合物，其中W是S且X是N。

[0444] 12.根据实施例6到10中任一实施例的化合物，其中W是O且X是N。

[0445] 13.根据实施例6到11中任一实施例的化合物，其是由下式代表：

[0446] 

[0447] 其中R^1是经至少一个卤素取代的苯基、经NR^2R^3取代的苯基、经$SO_2NR^2R^3$、$CR^2R^3OR^d$取代的苯基、未经取代的萘基、经$O(CR^2R^3)_nR^d$、$NR^a(CR^2R^3)_nR^d$、$NR^a(CR^2R^3)_nNR^2R^3$取代的萘基、包括吡啶基和苯基的二元环结构或包括苯基和二氧戊环基的二元环结构；

[0448] 每一R^a独立地是H或任选地经取代的烃基(C_1-C_{10})；

[0449] R^2和R^3各自独立地为R^a、COR^a、$(CH2)_nO$或SO_2R^a；

[0450] 每一R^4独立地是R^a

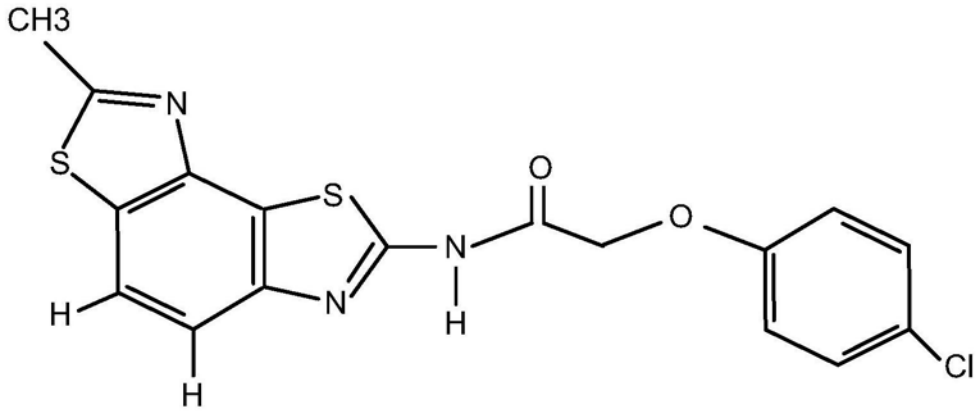
[0451] R^d是苯基或吗啉基

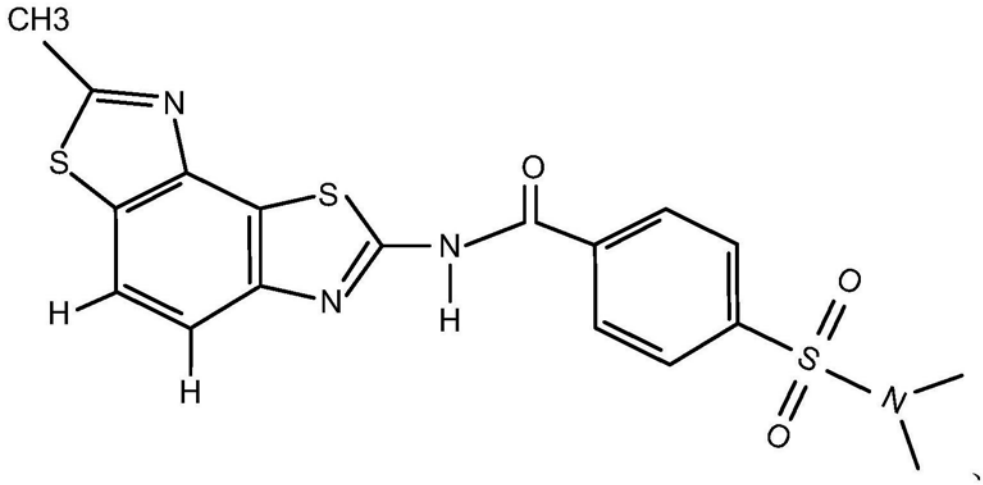
[0452] R^5是H或CH_3；

[0453] R^6是H或CH_3；并且

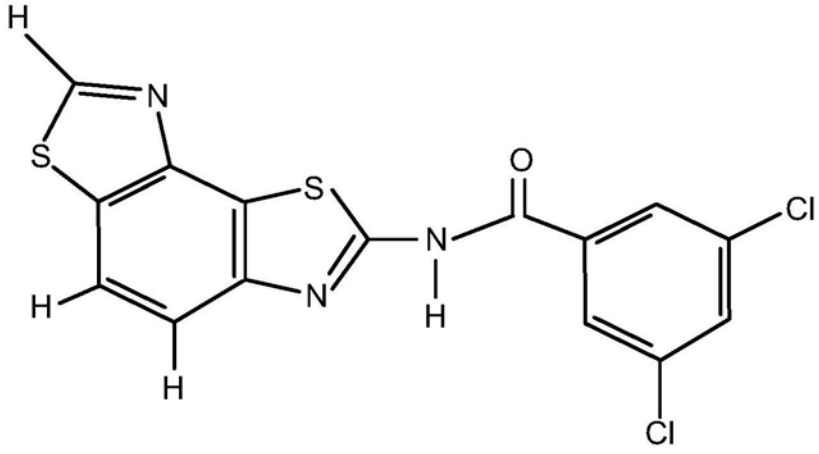
[0454] 其中n是1、2、3或4。

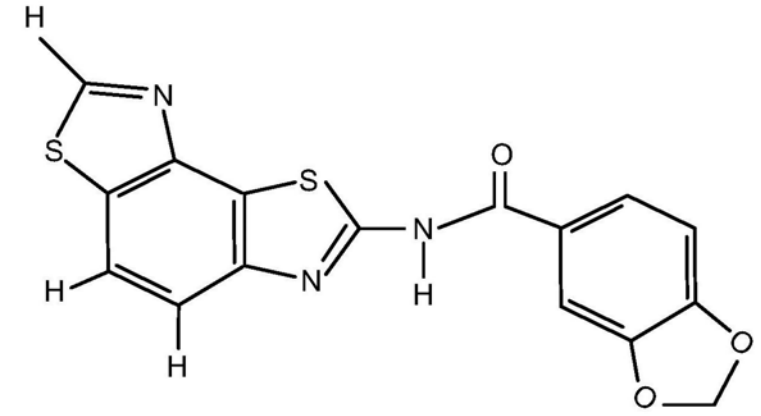
[0455] 14.根据实施例13的化合物，其是由下式代表：

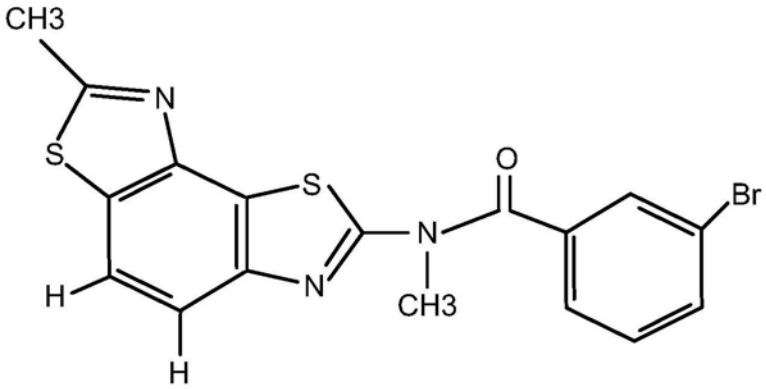




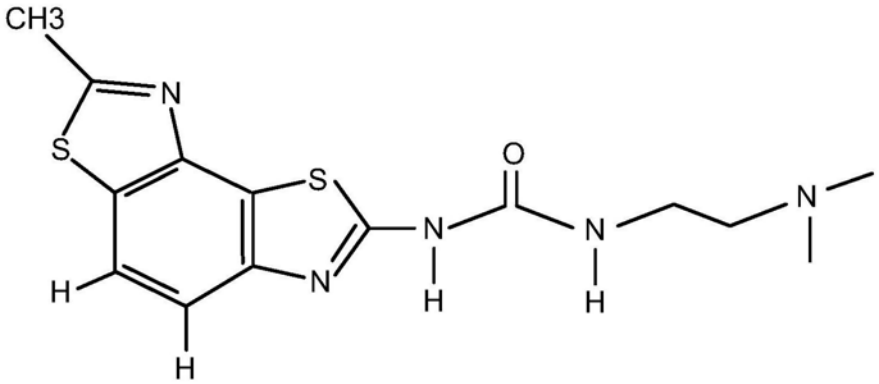
[0456]

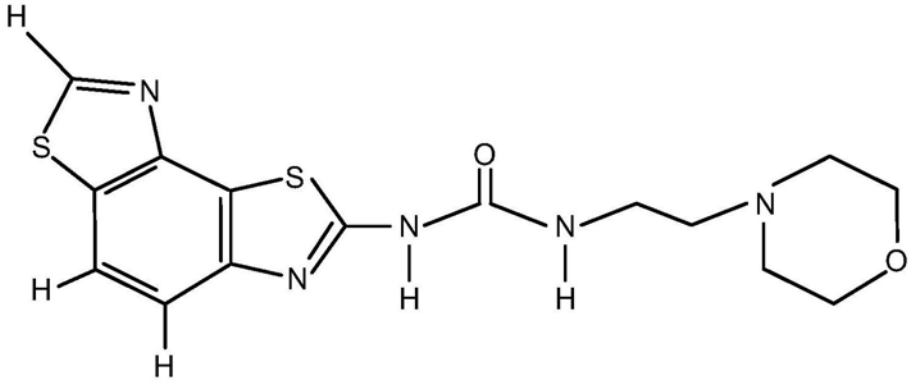


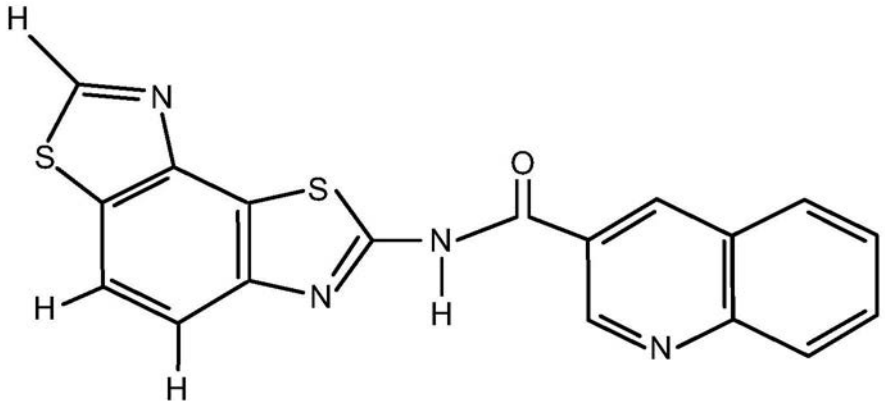


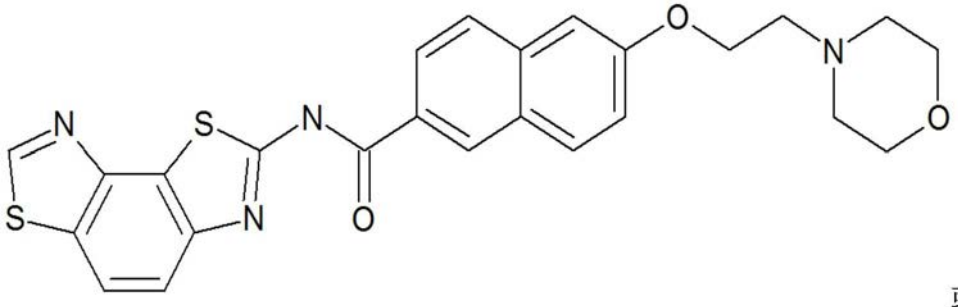


[0457]

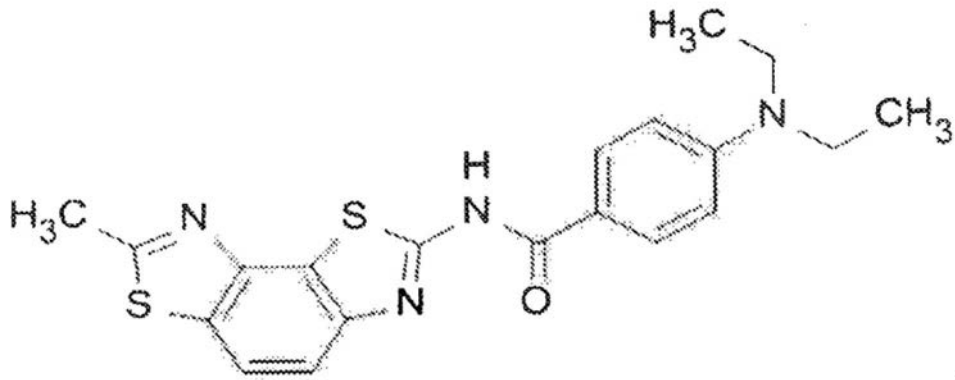






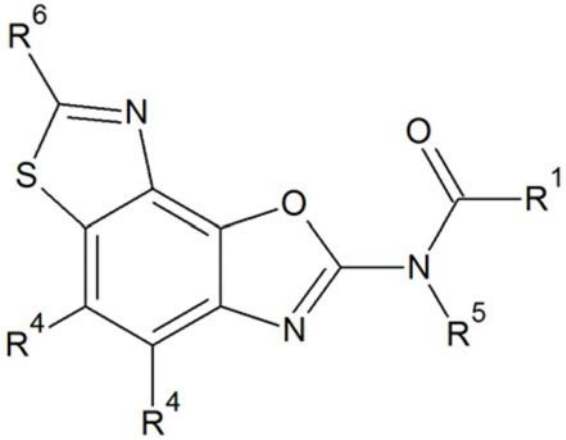
[0458] 

或



。

[0459] 15.根据实施例5到9和11中任一实施例的化合物，其是由下代表：

[0460] 

[0461] 其中R^1是经至少一个卤素取代的苯基、经NR^2R^3取代的苯基、经SO_2R^d取代的苯基、任选地经$O(CR^2R^3)_nR^d$取代的萘基或未经取代的萘基，

[0462] 每一R^a独立地是H或任选地经取代的C_1-C_{10}烃基；

[0463] R^2、R^3和每一R^4独立地是R^a，

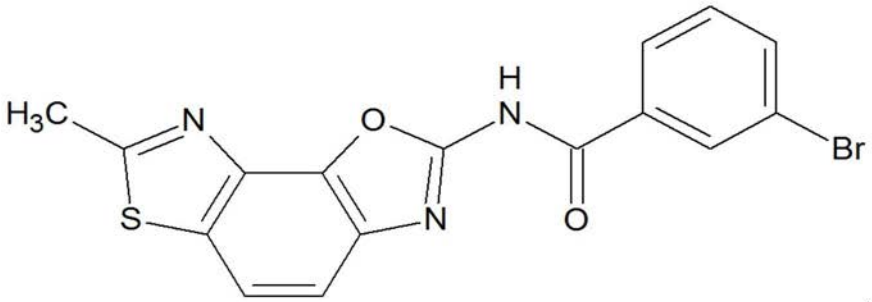
[0464] R^d是任选地经取代的苯基或任选地经取代的吗啉基；

[0465] R^5是H或CH_3；

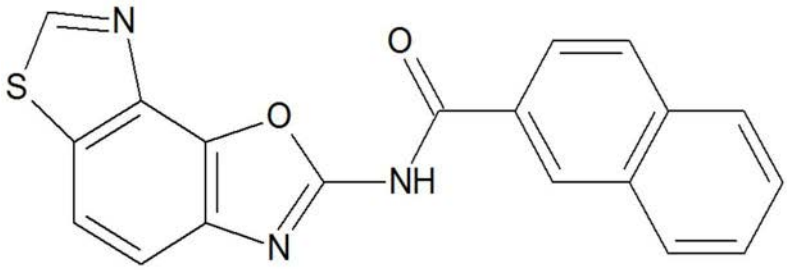
[0466] R^6是H或CH_3，并且

[0467] 其中n是1、2、3或4。

[0468] 16.根据实施例15的化合物，其是由下式代表：

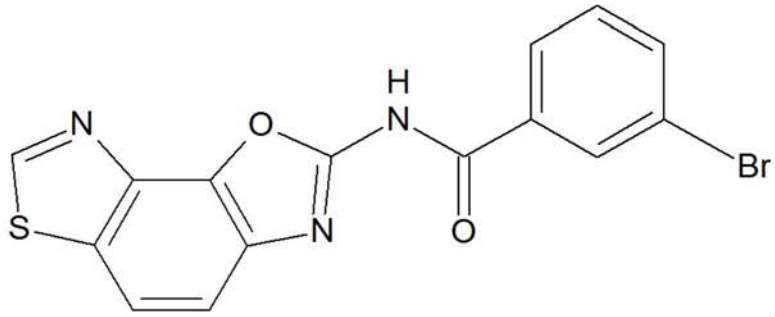


、

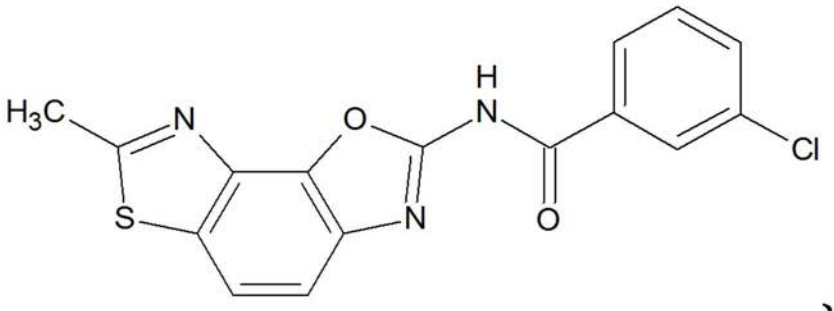


、

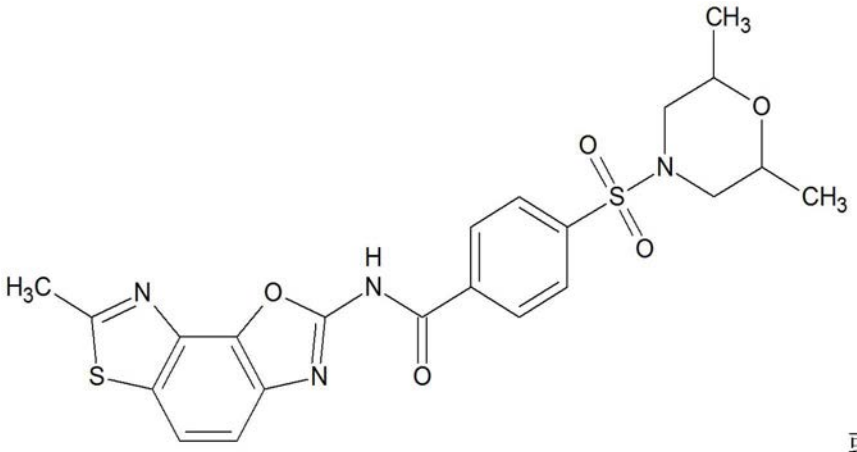
[0469]



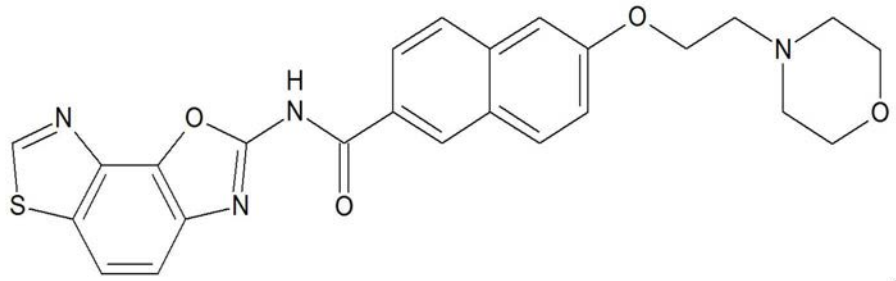
、



、

[0470] 

或



。

[0471] 17.一种医药组合物,其包含根据实施例1到16中任一实施例的化合物。

[0472] 18.一种治疗个体的病毒感染的方法,其包含向所述个体投与治疗有效量的根据实施例17的医药组合物,由此治疗所述个体的所述病毒感染。

[0473] 19.一种预防个体的病毒感染的方法,其包含向所述个体投与治疗有效量的根据实施例17的医药组合物。

[0474] 20.根据实施例18或实施例19的方法,其中所述病毒感染是由以下家族中的一或多者的病毒引起:沙粒病毒科、动脉炎病毒属、星状病毒科、双核糖核酸病毒科、雀麦花叶病毒科、布尼亚病毒科、杯状病毒科、修道院病毒科、豇豆镶嵌病毒科、冠状病毒科、囊状噬菌科、丝状病毒属、黄病毒科、弯曲病毒科、肝脱氧核糖核酸病毒科、肝炎病毒、疱疹病毒科、光滑噬菌体科、黄症病毒科、中等套病毒科、单股反链病毒目、嵌纹病毒、尼多病毒目、野田病毒科、正粘液病毒科、乳头瘤病毒科、副粘液病毒科、小双核糖核酸病毒科、小双核糖核酸病毒、小核糖核酸病毒科、马铃薯Y病毒科、呼肠孤病毒科、反转录病毒科、杆状套病毒科、随伴病毒科、纤细病毒属、披膜病毒科、番茄丛矮病毒科、整体病毒科和芜菁变黄镶嵌病毒科。

[0475] 21.根据实施例18或实施例19的方法,其中所述病毒感染是由以下引起:阿尔弗病毒、班齐病毒、牛腹泻病毒、屈公病病毒、登革热病毒(DNV)、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、人类巨细胞病毒(hCMV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、伊列乌斯病毒、流行性感冒病毒(包括禽类和猪分离物)、鼻病毒、诺沃克病毒、腺病毒、日本脑炎病毒、科科百拉病毒、库京病毒、科萨努森林病病毒、绵羊跳跃病病毒、麻疹病毒、MERS-冠状病毒(MERS)、间质肺炎病毒、嵌纹病毒中的任一者、墨累谷脑炎病毒、副流行性感冒病毒、脊髓灰白质炎病毒、波瓦森病毒、呼吸道融合病毒(RSV)、罗西奥病毒、SARS-冠状病毒(SARS)、圣路易脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、西尼罗病毒(WNV)、伊波拉病毒、尼帕病毒、赖萨病毒、塔卡里伯病毒、胡宁病毒和黄热病毒。

[0476] 22.根据实施例17的医药组合物，其用于疗法中。

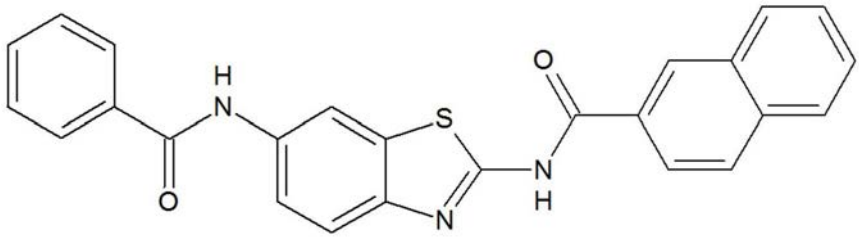
[0477] 23.根据实施例22所用的医药组合物，其中所述医药组合物是作为预防性或治疗性疫苗的佐剂投与。

[0478] 24.一种调节真核细胞中的先天性免疫反应的方法，其包含向所述细胞投与根据实施例1到16中任一实施例的化合物。

[0479] 25.根据实施例24的方法，其中所述细胞在活体内。

[0480] 26.根据实施例25的方法，其中所述细胞在活体外。

[0481] 27.一种治疗个体的病毒感染的方法，其包含向所述个体投与治疗有效量的具有以下结构的医药组合物：

[0482] 

[0483] 且其中所述病毒感染是由伊波拉病毒引起。

[0484] 如所属领域技术人员应了解，本文所揭示的每一实施例可包含其具体阐明的要素、步骤、成份或组份，基本上由其组成或由其组成。因此，术语“包括(include或including)”应解释为列举：“包含、由……组成或基本上由……组成”。如本文所使用，过渡术语“包含(comprise或comprises)”打算包括(但不限于)，并且允许包括未指明的要素、步骤、成份或组份，即使是大量包括。过渡性词组“由……组成”不包括未指明的任何要素、步骤、成份或组份。过渡性词组“基本上由……组成”将实施例的范围限于指明的要素、步骤、成份或组份且限于不会显著影响所述实施例的那些。如本文所用，材料影响将导致所揭示化合物或组合物的以下能力的统计学上显著的降低：治疗个体的病毒感染；在个体或分析中减少病毒蛋白；在个体或分析中减少病毒RNA或减少细胞培养物中的病毒。

[0485] 除非另有指示，否则说明书和权利要求书中所用的所有表示成份数量、性质(例如，分子量)、反应条件等的数字在所有情况下都应理解为经术语“约”修饰。因此，除非指示相反的情形，否则说明书和所附权利要求书中所列示的数字参数都是近似值，其可根据要通过本发明获得的所需性质而变化。最低限度地，并且并非试图限制权利要求书范围的等效项的原则的应用，每一数字参数均应至少根据所报告有效位数且通过应用普通舍入技术来解释。在需要进一步明确时，术语“约”在结合所述数值或范围使用时具有所属领域技术人员合理归于其的含义，即表示略高于或略低于所述值或范围，在以下范围内：规定值±20％；规定值±19％；规定值±18％；规定值±17％；规定值±16％；规定值±15％；规定值±14％；规定值±13％；规定值±12％；规定值±11％；规定值±10％；规定值±9％；规定值±8％；规定值±7％；规定值±6％；规定值±5％；规定值±4％；规定值±3％；规定值±2％；或规定值±1％。

[0486] 尽管陈述本发明的宽广范围的数值范围和参数是近似值，但在特定实例中尽可能精确地报告所陈述的数值。然而，任何数值都固有地含有必然由其相应测试测量中存在的标准偏差所引起的必然误差。

[0487] 除非本文中另有指示或上下文明显矛盾，否则在描述本发明的上下文中(尤其在

下文权利要求书的上下文中)中所用的术语“一(a、an)”、“所述”和相似指示物应理解为涵盖单数与复数二者。本文列举的数值范围仅打算作为个别查阅此范围内各单独值的速记方法。除非本文另有说明,否则每一个别值是如同其在本文中个别列举一般并入本说明书中。除非本文另有说明或上下文另外明显矛盾,否则本文所述的所有方法都可以任何适宜顺序实施。本文所提供的任何和所有实例或例示性语言(例如,“例如”)的使用仅打算更好地阐释本发明且不会对本发明的范围造成任何限制。本说明书中的任何语言都不应理解为指示任何未主张要素对本发明的实践是必不可少的。

[0488] 本文所揭示本发明的替代要素或实施例的分组不应视为限制。各群组成员可个别地或以与所述群组的其它成员或本文中发现的其它要素的任一组合提到和主张。预计出于便利性和/或可专利性的原因,可在群组中纳入或从群组删除群组的一或多个成员。当进行任一所述纳入或删除时,认为说明书含有经修饰的群组,由此实现所附权利要求书中所用的所有马库什群组(Markush group)的书面说明。

[0489] 本文描述了本发明的某些实施例,包括本发明者已知用于实施本发明的最优选模式。当然,那些所属领域技术人员在阅读上述说明后将明了这些所述实施例的变化。本发明者所需所属领域技术人员适当采用所述变化,并且发明者打算本发明可以不同于本文特别描述的方式来实践。因此,本发明包括适用法律所允许的本文所附权利要求书中所引述标的物的所有修改形式和等效形式。此外,除非本文另有说明或上下文明显矛盾,否则在其所有可能的变化形式中上述要素的任一组合都涵盖于本发明中。

[0490] 在整个本说明书中大量引用了出版物、专利和/或专利申请案(统称为“参考文献”)。所引用的每一参考文献针对其具体引用教示以引用方式个别地并入本文中。

[0491] 最后,应了解,本文所揭示的本发明实施例用于说明本发明的原理。可采用的其它修改在本发明的范围内。因此,例如,但不限于,可根据本文的教示利用本发明的替代构形。因此,本发明不限于所精确显示和描述者。

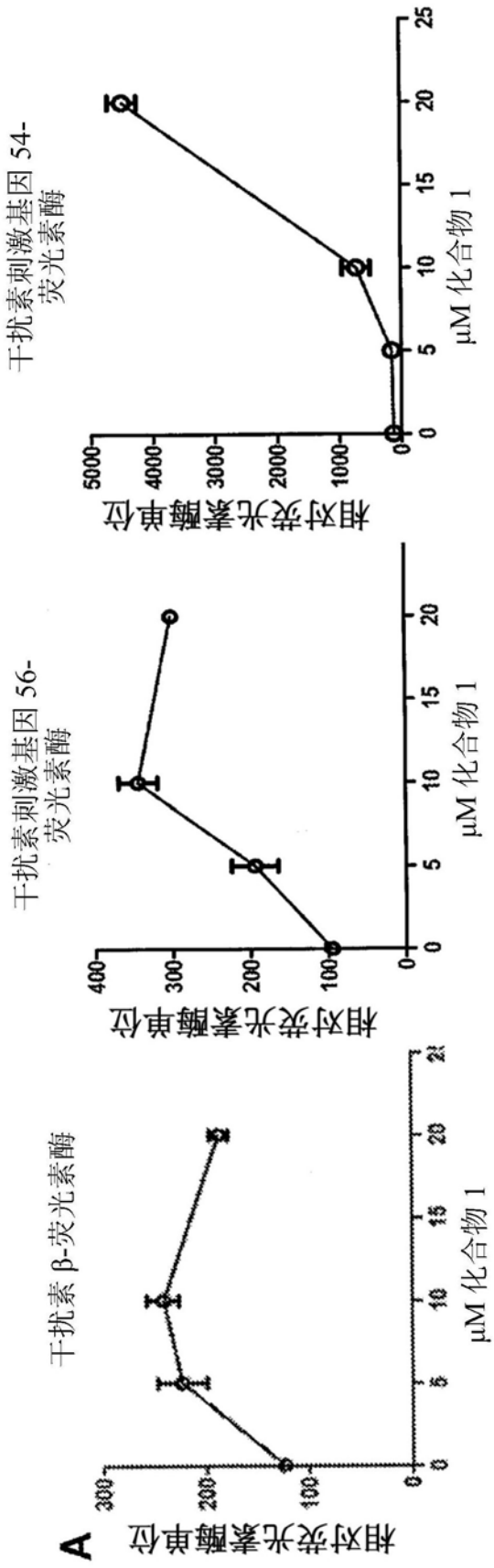

A
相对荧光素酶单位
干扰素 β-荧光素酶
μM 化合物 1
相对荧光素酶单位
干扰素刺激基因 56-荧光素酶
μM 化合物 1
相对荧光素酶单位
干扰素刺激基因 54-荧光素酶
μM 化合物 1

图1A

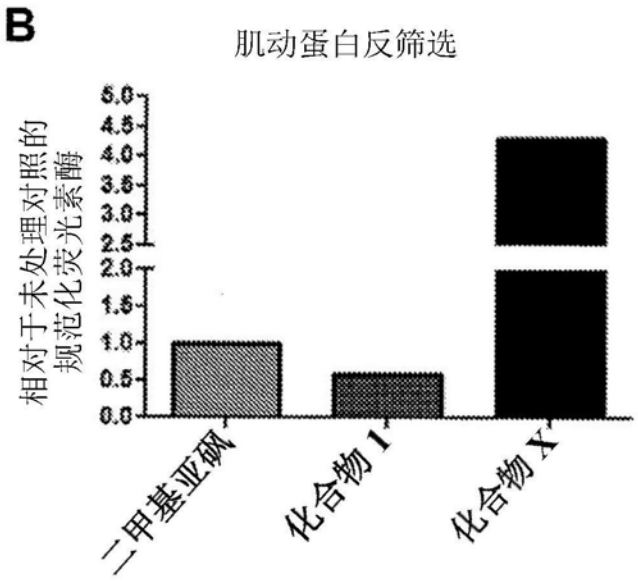

B
肌动蛋白反筛选
相对于未处理对照的
规范化荧光素酶
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
二甲基亚砜
化合物 1
化合物 X

图1B

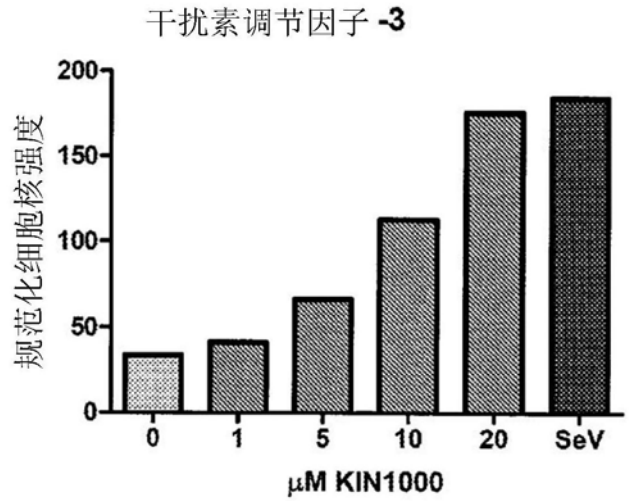

干扰素调节因子 -3
规范化细胞核强度
200
150
100
50
0
0
1
5
10
20
SeV
μM KIN1000

图1C

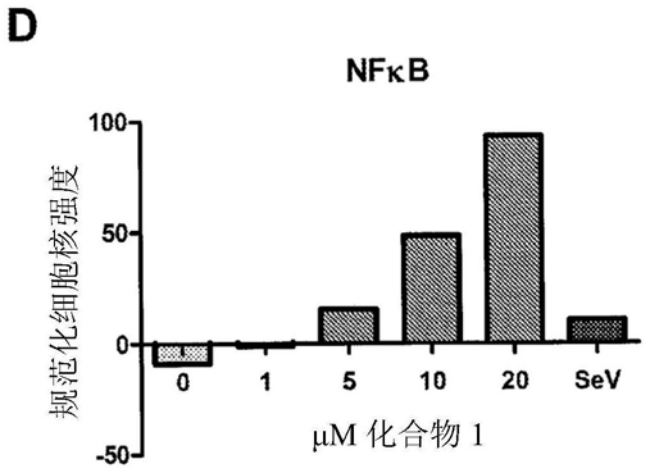


图1D

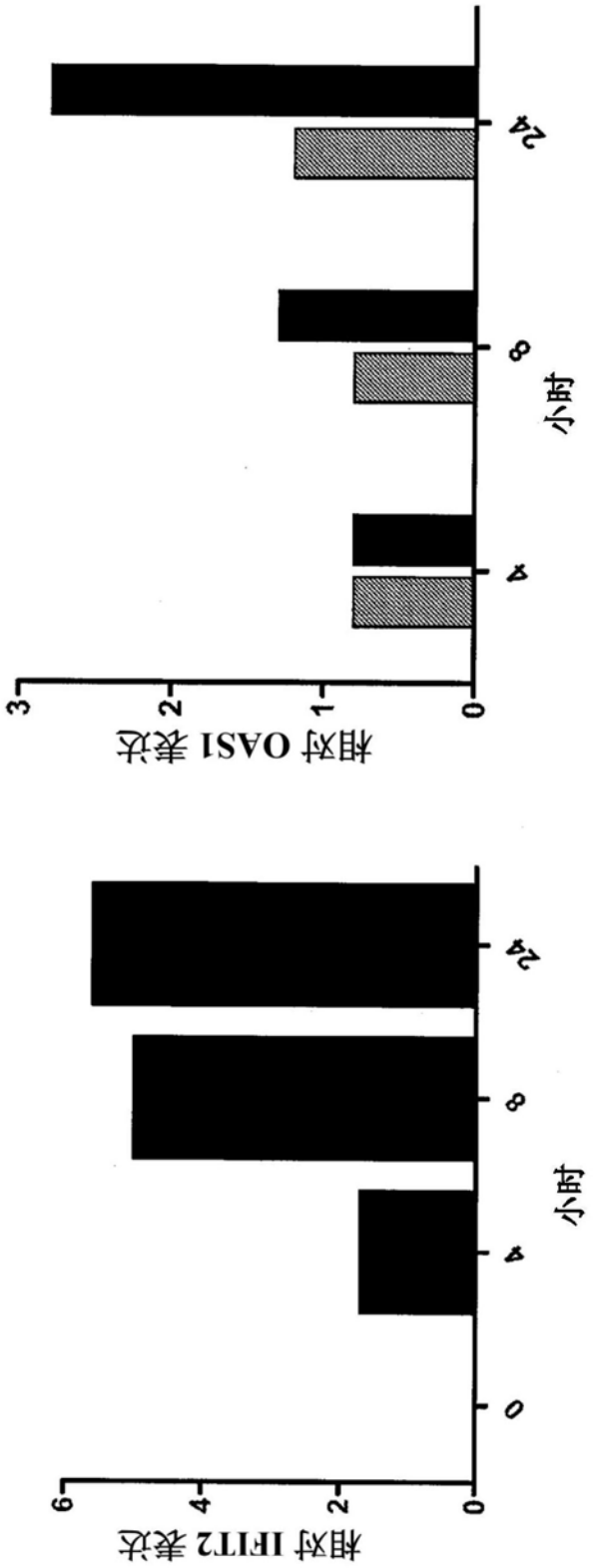


图2A

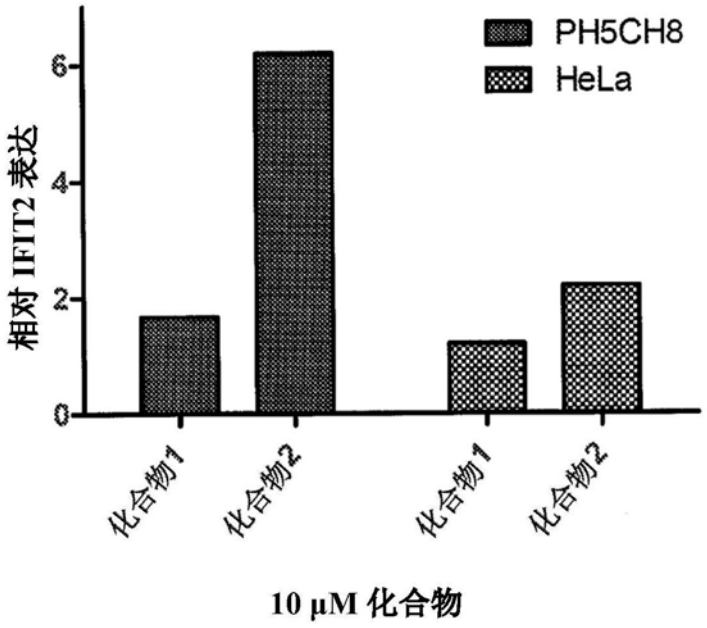

PH5CH8
HeLa
相对 IFIT2 表达
0
2
4
6
化合物1
化合物2
化合物1
化合物2
10 μM 化合物

图2B

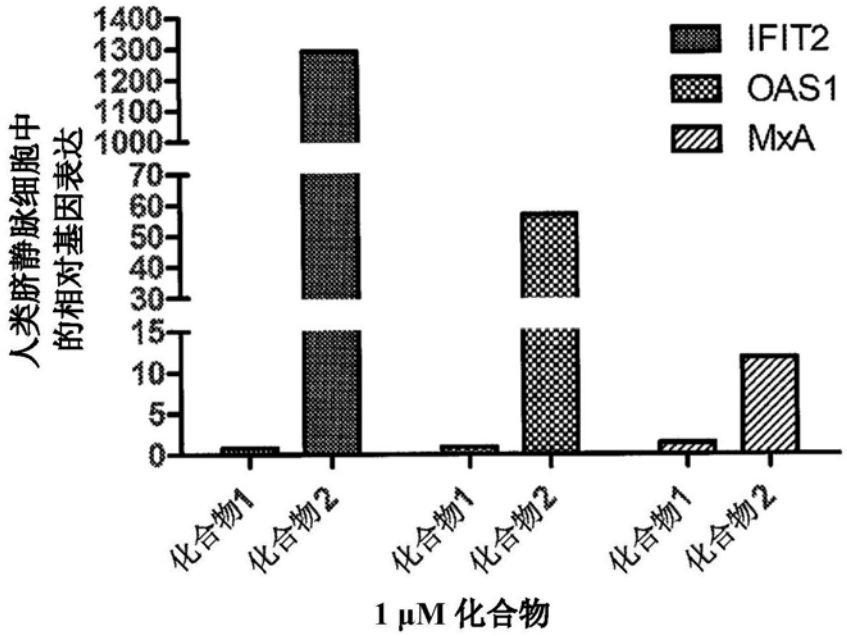

IFIT2
OAS1
MxA
人类脐静脉细胞中
的相对基因表达
1400
1300
1200
1100
1000
70
60
50
40
30
15
10
5
0
化合物1
化合物2
化合物1
化合物2
化合物1
化合物2
1 μM 化合物

图2C

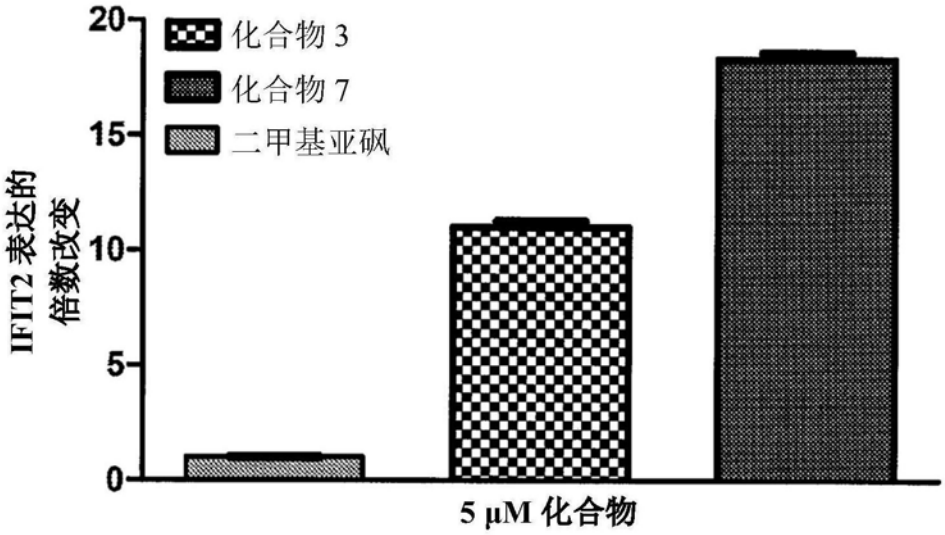

20
15
10
5
0
IFIT2 表达的
倍数改变
化合物 3
化合物 7
二甲基亚砜
5 μM 化合物

图3A

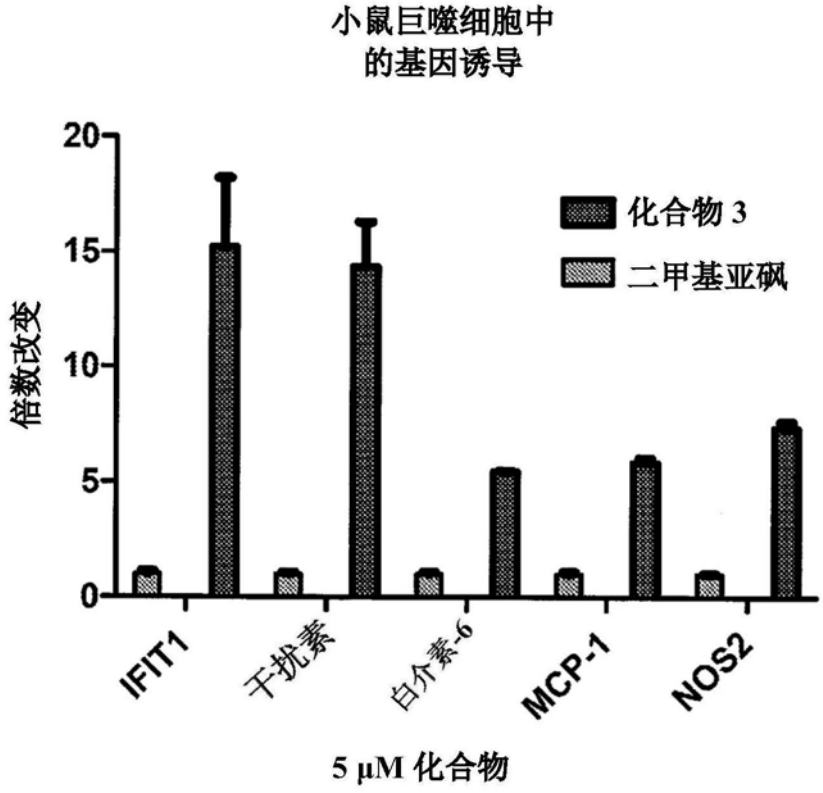

小鼠巨噬细胞中
的基因诱导
20
15
10
5
0
倍数改变
化合物 3
二甲基亚砜
IFIT1
干扰素
白介素-6
MCP-1
NOS2
5 μM 化合物

图3B

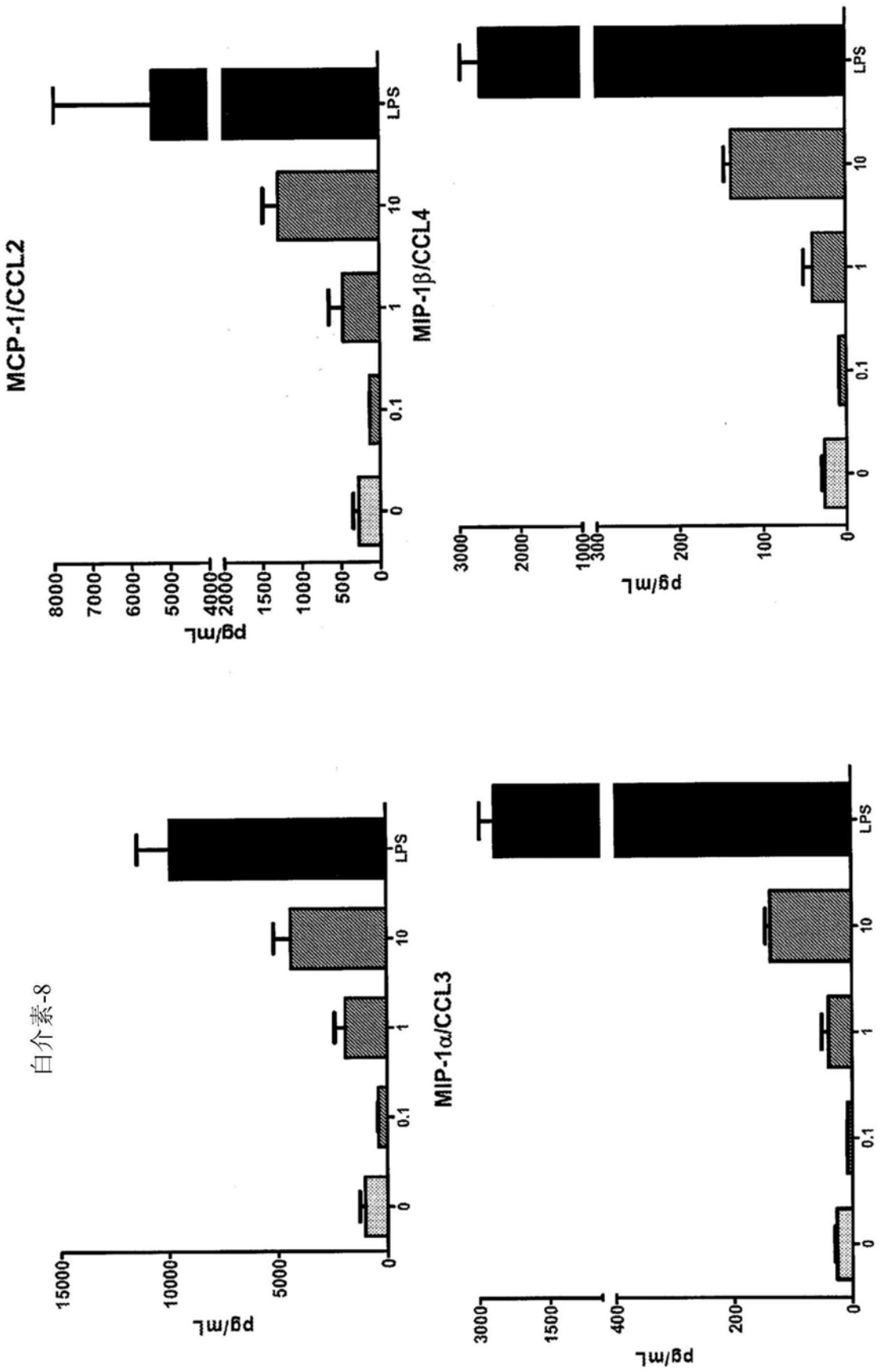
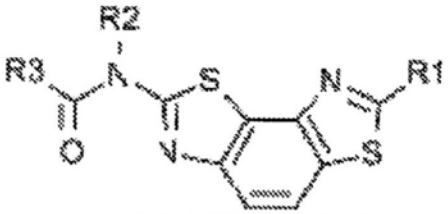


图4



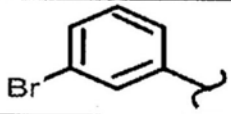
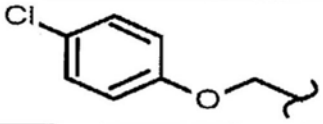
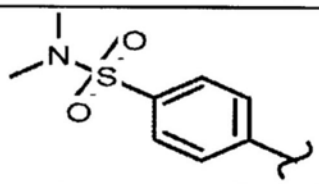
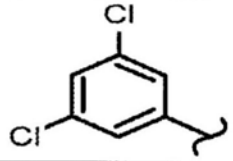
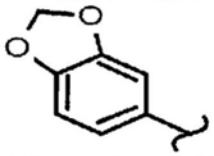
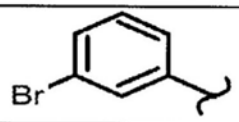
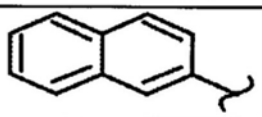
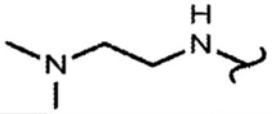
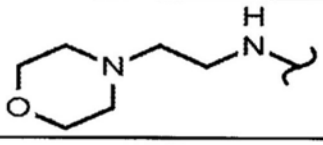
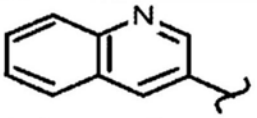
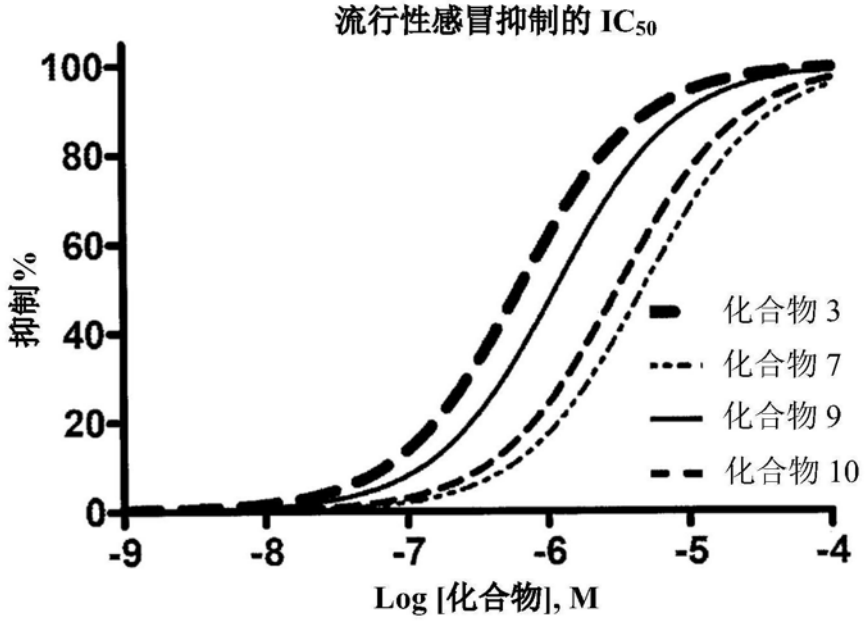
R3	R1	R2	10 μM	5 μM	1 μM
		H	++	+	-
		H	+	-	-
		H	-	+	-
	H	H	++	+	-
	H	H	++	-	-
			+	-	-
	H	H	+++	++	-
		H	+++	++	-
		H	++	-	-
	H	H	+++	-	-

图5



	化合物 3	化合物 7	化合物 9	化合物 10
IC50	6.320e-007	4.793e-006	1.147e-006	3.183e-006

图6

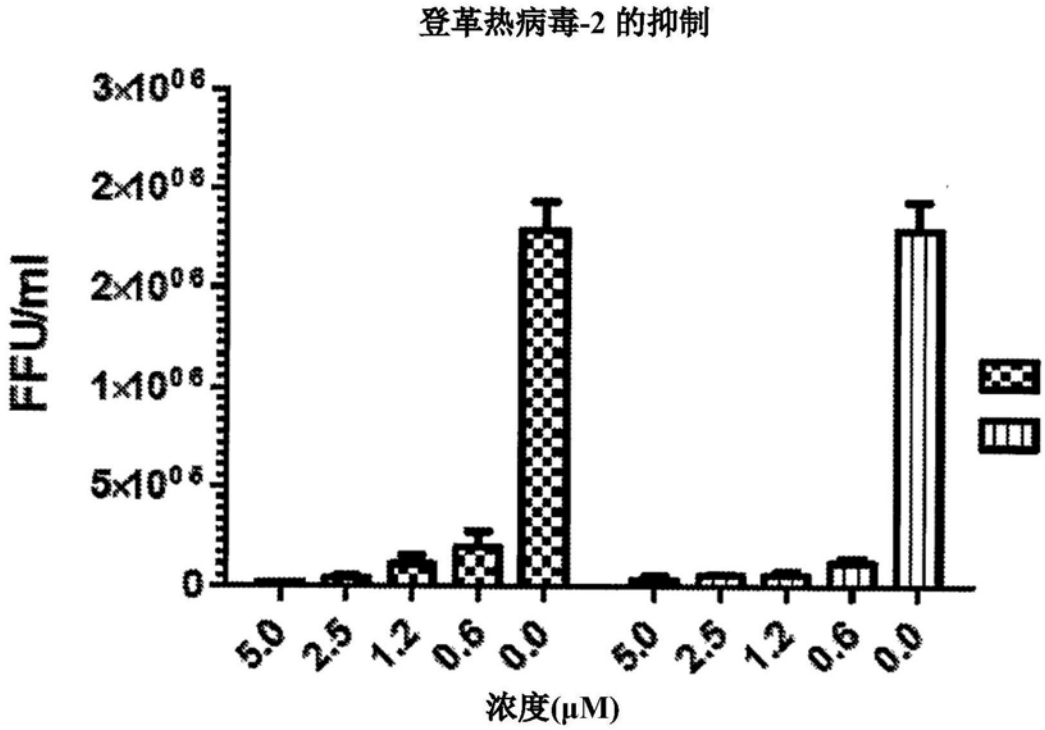
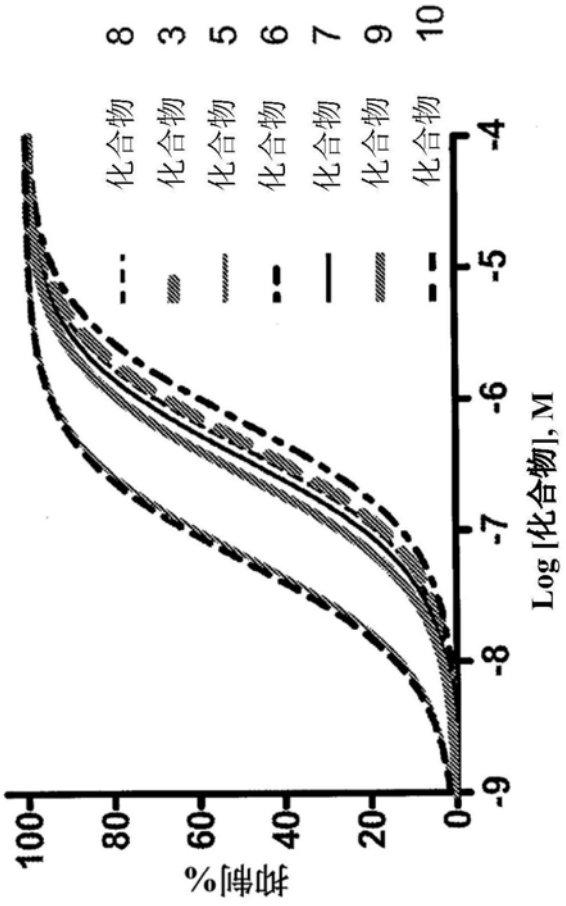
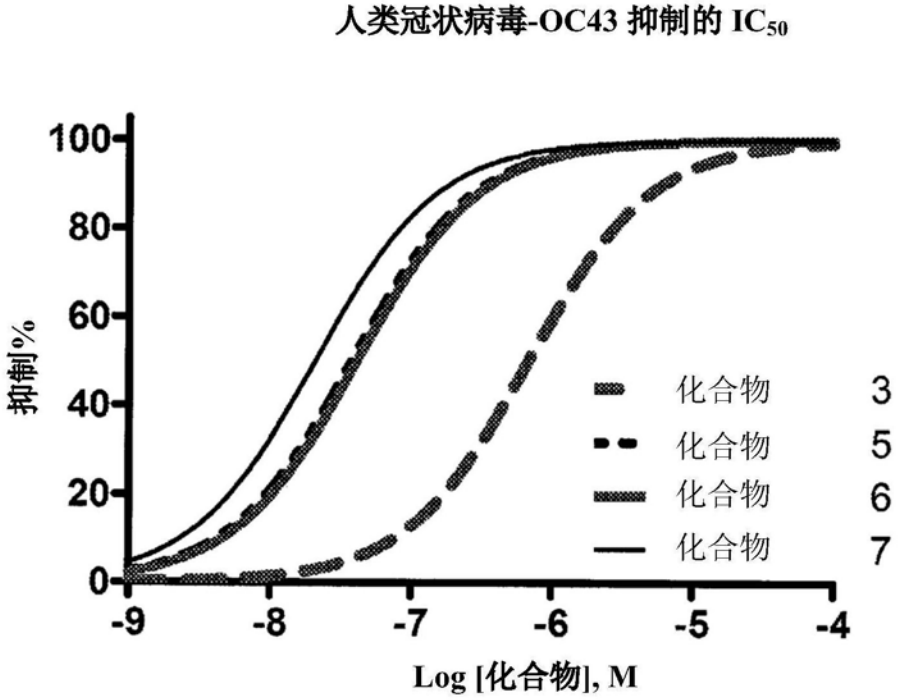


图7



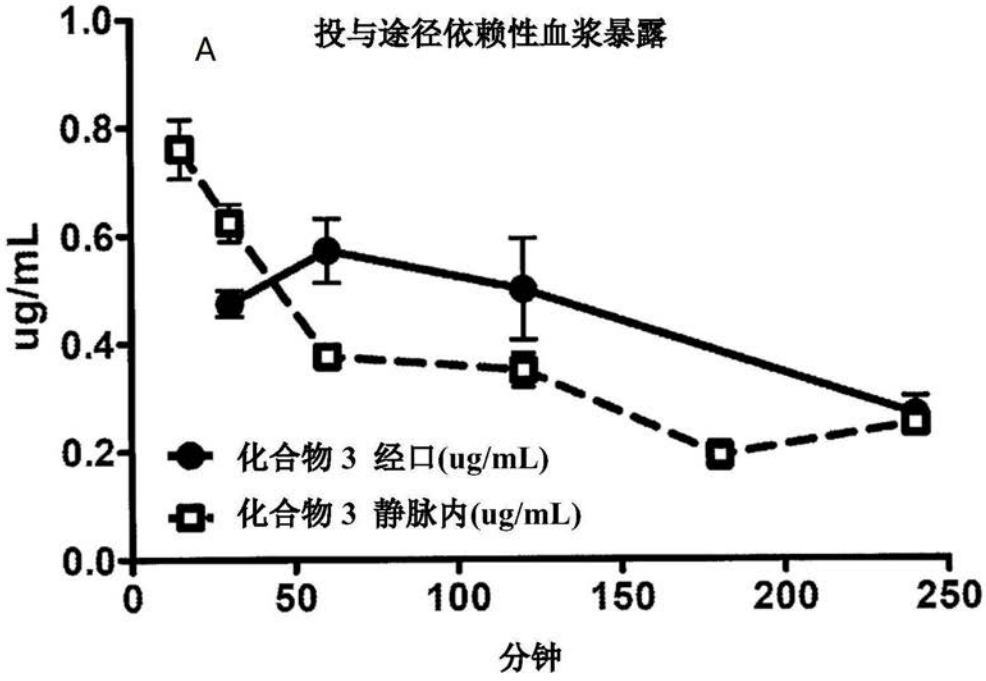
	化合物 3	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10
IC50	4.934e-007	6.788e-008	6.918e-007	3.657e-007	4.407e-007	2.757e-007	6.043e-008

图8



	化合物 3	化合物 5	化合物 6	化合物 7
IC50	6.906e-007	3.803e-008	4.167e-008	2.099e-008

图9


A
投与途径依赖性血浆暴露
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ug/mL
0
50
100
150
200
250
分钟
化合物 3 经口(ug/mL)
化合物 3 静脉内(ug/mL)

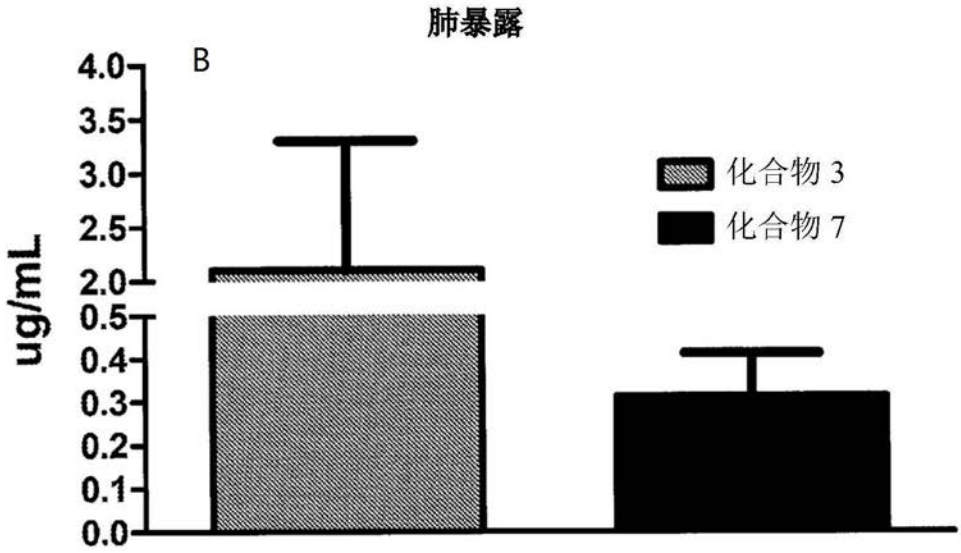

肺暴露
B
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
ug/mL
化合物 3
化合物 7

图10

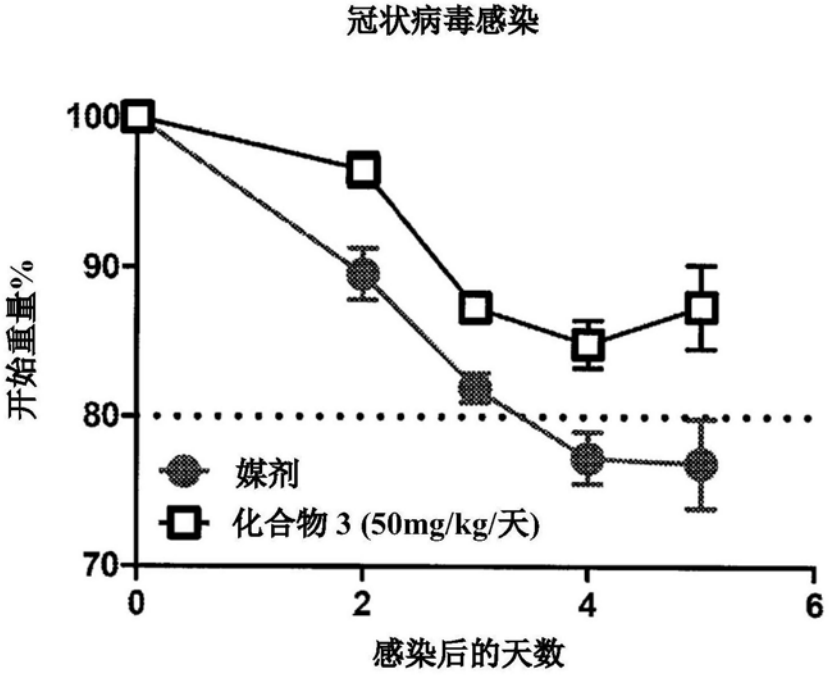


图11A

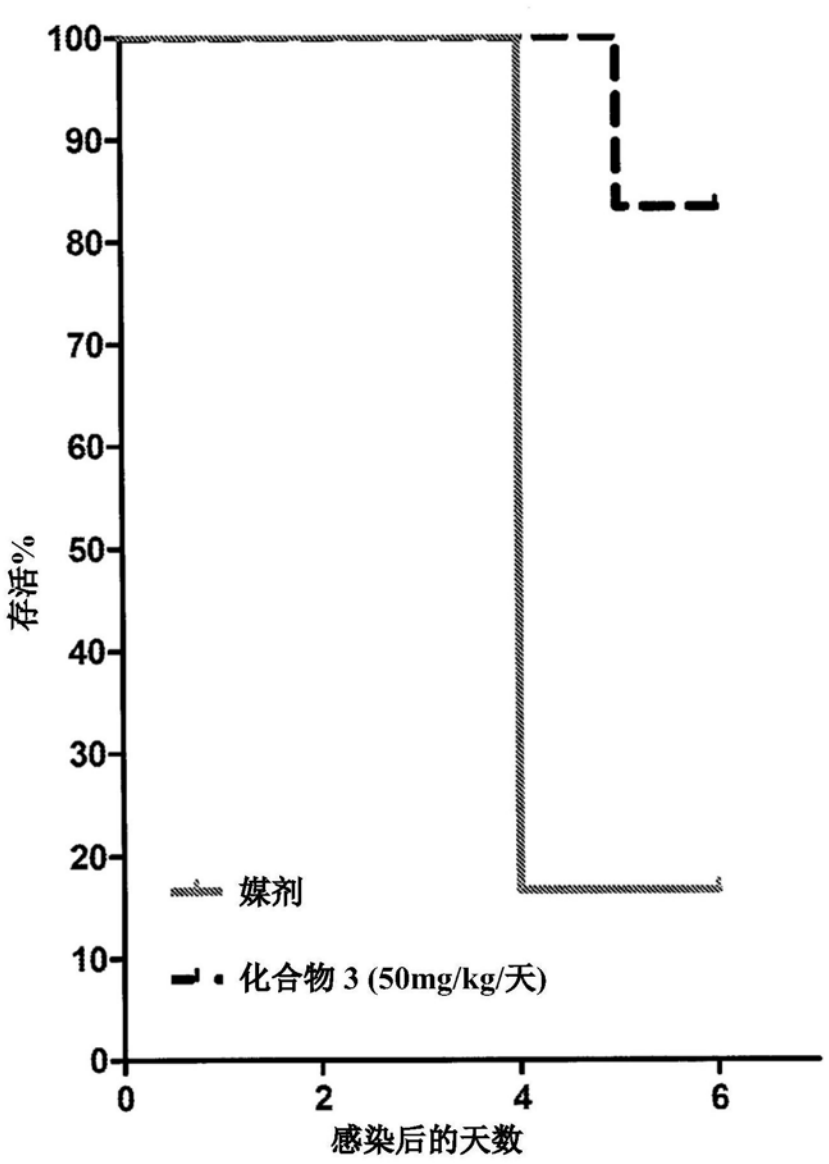


图11B

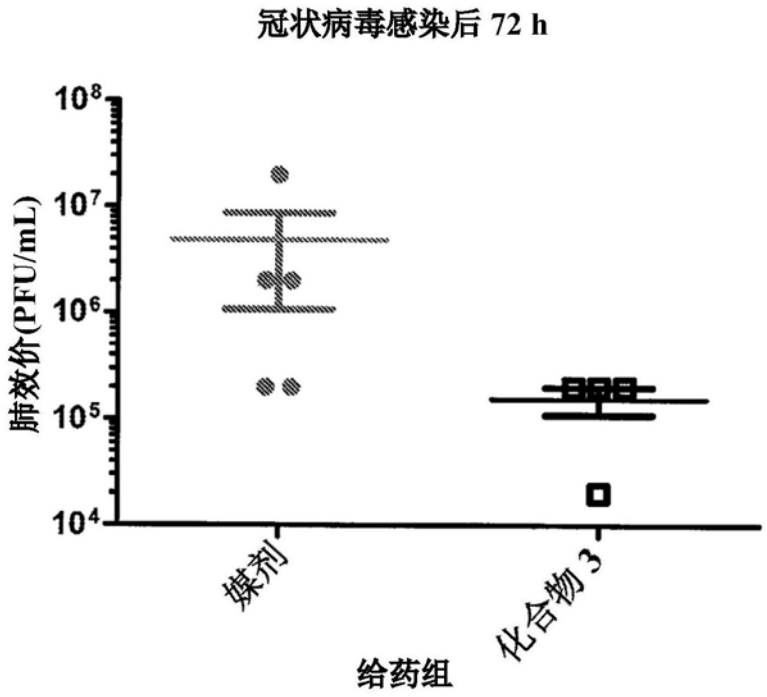

冠状病毒感染后 72 h
肺效价(PFU/mL)
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
媒剂
化合物 3
给药组

图11C

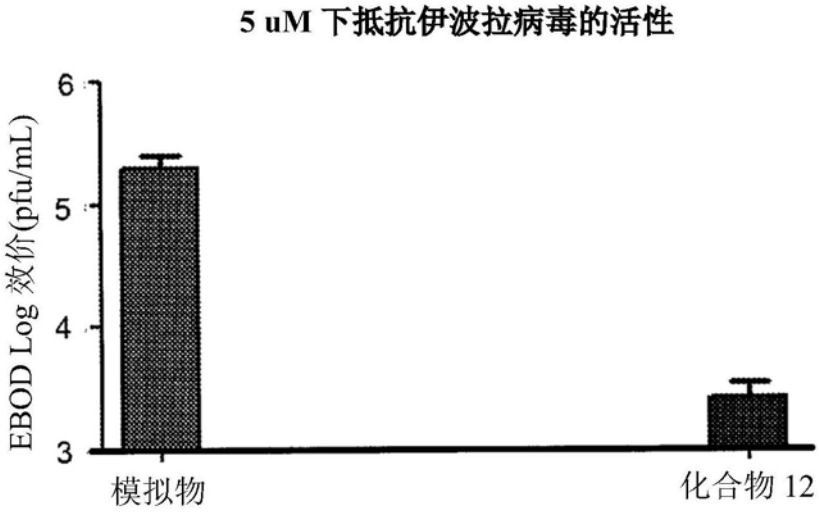

5 uM 下抵抗伊波拉病毒的活性
EBOD Log 效价(pfu/mL)
6
5
4
3
模拟物
化合物 12

图12

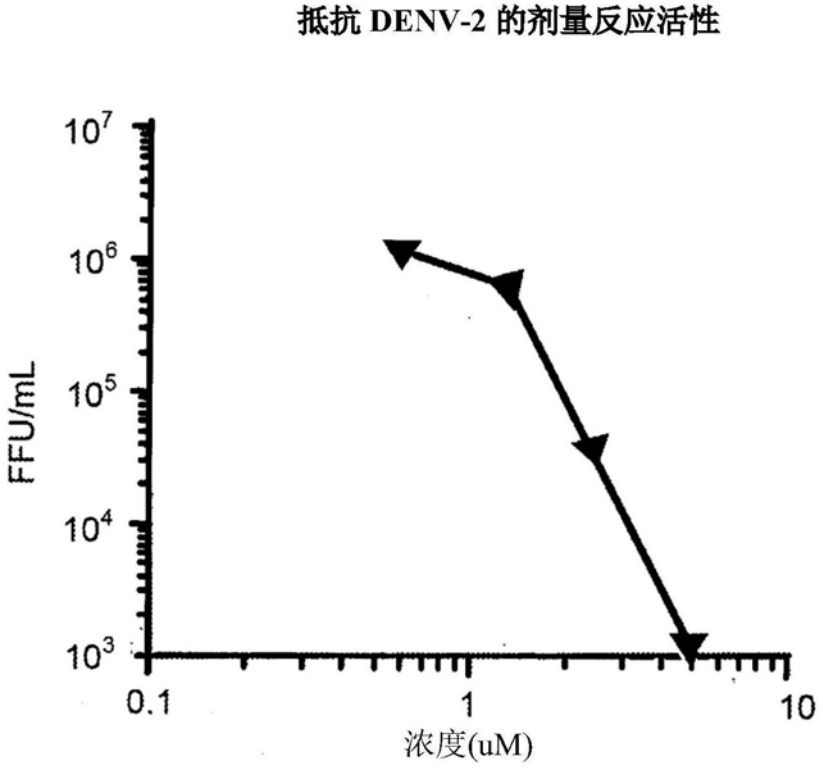


图13