(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 102781448 B
(45)授权公告日 2015.01.21

(21)申请号 201180010373.1
(22)申请日 2011.02.25
(30)优先权数据
61/309,328 2010.03.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.08.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/026174 2011.02.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/109232 EN 2011.09.09
(73)专利权人 诺瓦药品公司
地址 美国伊利诺州
(72)发明人 E·胡伯曼
(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所 11313
代理人 孟锐
(51)Int.Cl.
A61K 31/44(2006.01)
(56)对比文件
WO 2007124423 A2,2007.11.01, 说明书第3至10页.
US 20080207678 A1,2008.08.28, 说明书第0004-0025、0086和0101段.
CN 101619064 A,2010.01.06, 说明书第4、9页.
审查员 卢立明

权利要求书5页 说明书15页
序列表3页 附图7页

(54)发明名称

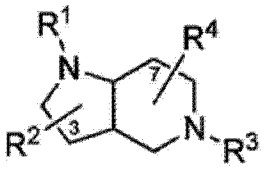
用于治疗病毒性疾病的组合物和方法

(57)摘要

本文描述了取代的全氢化吡咯并吡啶以及其用于治疗包括丙型肝炎病毒感染的病毒性疾病的方法。

CN 102781448 B

1. 一种用于治疗患有丙型肝炎的患者的药物组合物，所述组合物包含下式所示的化合物



或其药学上可接受的盐和任选地一种或多种药学上可接受的载体、辅剂或媒介物，其中：

R^1 为任选地取代的芳基羰基，所述芳基羰基中的芳基为任选地取代的苯基、噻吩基或吡啶基；

R^2 为任选地取代的芳基，所述芳基为任选地取代的苯基或噻吩基，并且其中 R^2 位于 C-3 处；

R^3 为任选地取代的芳基烷基，所述芳基烷基中的芳基为任选地取代的苯基、噻吩基、吡啶基或吡唑 -4- 基；并且

R^4 为氢；

并且 R^1 中的芳基、R^2 和 R^3 中的芳基的组合遵循以下方式：

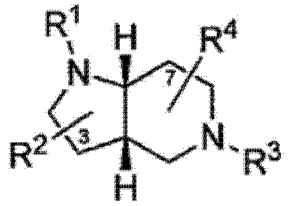
组合方式编号	R^1 中的芳基	R^2	R3 中的芳基
1	Ph	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4
2	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	4-Cl-C_6H_4
3	Ph	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4
4	Ph	4-MeO-C_6H_4	3-F-C_6H_4
5	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	4-F-C_6H_4
6	Ph	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4

7	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4
8	Ph	4-F-C_6H_4	Ph
9	Ph	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4
10	Ph	4-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4
11	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-Me-C_6H_4
12	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-F-C_6H_4
13	Ph	3-MeO-C_6H_4	3-Thienyl
14	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	Ph
15	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4
16	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4
17	Ph	3-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4
18	Ph	3-MeO-C_6H_4	4-F-C_6H_4
19	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-Thienyl
20	Ph	3-MeO-C_6H_4	2-Me-C_6H_4
21	Ph	3-MeO-C_6H_4	4-Me-C_6H_4
22	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4
23	Ph	4-MeO-C_6H4	4-F-C_6H4
24	4-Pyridyl	4-F-C_6H_4	2-Cl-C_6H_4
25	Ph	3-Thienyl	2-F-C_6H_4
26	Ph	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4
27	Ph	3-Thienyl	Ph
28	Ph	3-Thienyl	4-F-C_6H_4
29	Ph	3-Thienyl	4-Cl-C_6H_4
30	Ph	3-Thienyl	3,4-F_2-C_6H_3
31	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	2-MeO-C_6H_4
32	4-Pyridyl	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4
33	Ph	4-F-C_6H_4	1-Me-pyrazol-4-yl
34	Ph	4-F-C_6H_4	1,5-Me_2-pyrazol-4-yl
35	Ph	4-F-C_6H_4	1,3-Me_2-pyrazol-4-yl
36	Ph	3-Thienyl	4-MeO-C_6H_4

37	4-Pyridyl	3-Thienyl	4-F-C_6H_4
38	4-Pyridyl	3-Thienyl	4-Cl-C_6H_4
39	4-Pyridyl	3-Thienyl	3-Cl-C_6H_4
40	4-Pyridyl	3-Thienyl	3,4-F2-C_6H_3
41	4-F-C_6H_4	3-Thienyl	Ph
42	4-F-C_6H_4	3-Thienyl	4-F-C_6H_4
43	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4
44	4-Pyridyl	4-F-C_6H_4	2-MeO-C_6H_4 。

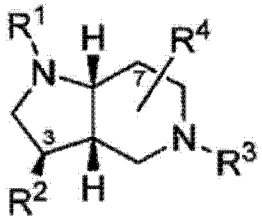
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中所述化合物中的环稠合的立体化学为顺式的。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中所述化合物为下式所示的化合物



或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中所述化合物为下式所示的化合物



或其药学上可接受的盐；

并且其中 R^1 中的芳基、R^2 和 R^3 中的芳基的组合遵循以下方式：

组合方式编号	R^1 中的芳基	R^2	R3 中的芳基
1	Ph	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4
2	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	4-Cl-C_6H_4
3	Ph	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4
4	Ph	4-MeO-C_6H_4	3-F-C_6H_4
5	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	4-F-C_6H_4
6	Ph	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4
7	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4
8	Ph	4-F-C_6H_4	Ph
9	Ph	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4
10	Ph	4-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4
11	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-Me-C_6H_4
12	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-F-C_6H_4
13	Ph	3-MeO-C_6H_4	3-Thienyl
14	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	Ph
15	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4
16	2-Thienyl	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4
17	Ph	3-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4
18	Ph	3-MeO-C_6H_4	4-F-C_6H_4
19	2-F-C_6H_4	3-Thienyl	3-Thienyl
20	Ph	3-MeO-C_6H_4	2-Me-C_6H_4
21	Ph	3-MeO-C_6H_4	4-Me-C_6H_4
22	3-Pyridyl	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4 。

5. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^1 为任选地取代的芳基羰基，所述芳基羰基中的芳基为苯基、2- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基或 2- 噻吩基。

6. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^1 为任选地取代的苯甲酰基。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^1 为苯甲酰基。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^1 为任选地取代的吡啶甲酰基。

9. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^1 为吡啶甲酰基。

10. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^2 为任选地取代的芳基，所述芳基为 4- 氟苯基、3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基或 3- 噻吩基。

11. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^2 为任选地取代的苯基。

12. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^2 为被卤素、烷氧基、或其组合取代的苯基。

13. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^3 为任选地取代的芳基亚甲基，所述芳基亚甲基中的芳基为苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2,3- 二氟苯基、3,4- 二氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2- 甲基苯基、3- 甲基苯基、4- 甲基苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 噻吩基、3- 噻吩基、1- 甲基 - 吡唑 -4- 基、1,3- 二甲基 - 吡唑 -4- 基或 1,5- 二甲基 - 吡唑 -4- 基。

14. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^3 为任选地取代的苄基。

15. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^3 为被吸电子基团取代的苄基。

16. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中 R^3 为卤素取代的苄基。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的组合物在制造用于治疗患有丙型肝炎的患者的药物中的用途。

用于治疗病毒性疾病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U.S.C. §119(e) 要求 2010 年 3 月 1 日提交的美国临时申请 No.61/309,328 的利益，其公开内容以引用方式整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表，该序列表以 ASCII 格式通过 EFS 网提交并据此以引用方式整体并入本文。所述 ASCII 拷贝，创建于 2011 年 2 月 25 日，名称为 114123_SEQ_ST25.txt，并且大小为 2,103 字节。

技术领域

[0005] 本文所述的发明涉及取代的全氢化吡咯并吡啶以及其用于治疗包括丙型肝炎病毒感染的病毒性疾病的方法。

[0006] 发明背景和发明概述

[0007] 丙型肝炎 (HCV) 属于正义单链 RNA 病毒的黄病毒科。HCV 基因组编码具有 3000 个氨基酸残基的蛋白质，所述蛋白质被加工成结构蛋白质和非结构蛋白质两者。HCV 感染为重要的全球健康问题；世界卫生组织估计超过 1.7 亿人携带 HCV 感染，HCV 感染最终可导致慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌。据报道，这些并发症仅在美国就导致每年约 10000-20000 人死亡。HCV 是晚期肝脏疾病的主要原因之一，并且通常导致患者需要肝脏移植。目前用于 HCV 感染的治疗依赖于非特异性抗病毒药物、病毒唑和干扰素 -α (IFN) 的组合（参见例如 a)K.Hanazaki,Curr.Med.Chem.:Anti-Infect.Agents 2003,2,103;b) G.M.Lauer，B.D.Walker,N.Engl.J.Med.2001,345,41;c)G.IdNo,A.Bellobuono,Curr. Pharm.Des.2002,8,959;d)A.M.Di Bisceglie,J.McHutchison,C.M.Rice,Hepatology 2002,35,224;e)C.E.Samuel,Clin.Microbiol.Rev.2001,14,778；前述出版物以及本文所引用的每一其它出版物均以引用方式并入本文）。不仅据报道这种治疗方案会引起诸如白细胞减少、血小板减少和溶血性贫血的不期望的副作用，而且据估计仅约 40% 的患者获得持续病毒学应答（参见例如 Gordon&Keller,J.Med.Chem.2005,48,1；Tan 等人，Nat.Rev. Drug Discovery2002,1,867)。因此，用于 HC 的治疗代表尚未满足的医疗需求，特别是更有效和 / 或更低毒性的治疗。

[0008] 本文已发现，全氢化吡咯并吡啶为活性抗病毒剂。具体地，本文已发现全氢化吡咯并吡啶为抗 HCV 感染活性的。

[0009] 在一个示例性实施方案中，本文描述了可用于治疗包括 HCV 的病毒性疾病的取代的全氢化吡咯并吡啶。在另一实施方案中，本文描述了包含可用于治疗包括 HCV 的病毒性疾病的取代的全氢化吡咯并吡啶的药物组合物。示例性地，所述组合物包含一种或多种载体、稀释剂或赋形剂或其组合。

[0010] 在另一实施方案中，本文描述了用于治疗包括 HCV 的病毒性疾病的方法，其中所述方法包括施用取代的全氢化吡咯并吡啶和 / 或包含该取代的全氢化吡咯并吡啶的药物组合物。在另一实施方案中，本文描述了一种或多种取代的全氢化吡咯并吡啶和 / 或包含

该取代的全氢化吡咯并吡啶的药物组合物在制造用于治疗患有病毒性疾病的患者的药物中的用途。示例性地，所述病毒性疾病为丙型肝炎。

[0011] 附图简述

[0012] 图 1 为显示用化合物实施例 1 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 1 ：Ar^1=Ph，Ar^2=4-F-C_6H_4，Ar^3=4-MeO-C_6H_4。

[0013] 图 2 为显示用化合物实施例 2 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 2 ：Ar^1=Ph，Ar^2=4-MeO-C_6H_4，Ar^3=4-F-C_6H_4。

[0014] 图 3 为显示用化合物实施例 1 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 1 ：Ar^1=Ph，Ar^2=4-MeO-C_6H_4，Ar^3=3-F-C_6H_4。

[0015] 图 4 为显示用化合物实施例 1 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 1 ：Ar^1=3- 吡啶基，Ar^2=4-F-C_6H_4，Ar^3=4-Cl-C_6H_4。

[0016] 图 5 为显示用化合物实施例 2 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 2 ：Ar^1=4- 吡啶基，Ar^2=4-F-C_6H_4，Ar^3=2-Cl-C_6H_4。

[0017] 图 6 为显示用化合物实施例 2 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 2 ：Ar^1=Ph，Ar^2=4-F-C_6H_4，Ar^3=3-F-C_6H_4。

[0018] 图 7 为显示用化合物实施例 1 孵育的培养物的细胞内 HCV RNA 水平的剂量 - 反应曲线（μM），化合物实施例 1 ：Ar^1=Ph，Ar^2=4-F-C_6H_4，Ar^3=4-F-C_6H_4。

[0019] 详述

[0020] 本文已发现，包括八氢 -1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶的取代的全氢化吡咯并吡啶可用于治疗病毒性疾病。不受理论的束缚，据信本文中取代的全氢化吡咯并吡啶会降低受感染细胞的病毒载量。示例性地，所述病毒性疾病包括丙型肝炎病毒感染。

[0021] 应当理解，如本文中所用，术语“全氢化吡咯并吡啶”以及由本文所述式表示的各种实施方案，一般是指母体化合物以及其药学上可接受的盐，包括酸和 / 或碱加成盐。此外，应当理解，术语全氢化吡咯并吡啶包括所述化合物的各种前药，如本文所述。

[0022] 在一个实施方案中，本文描述了包含一种或多种取代的全氢化吡咯并吡啶的药物组合物。所述取代的全氢化吡咯并吡啶和包含它们的药物组合物可用于治疗诸如 HCV 的病毒性感染。

[0023] 在另一实施方案中，本文描述了使用取代的全氢化吡咯并吡啶和包含它们的药物组合物以治疗病毒性感染的方法。示例性地，这些方法包括给需要减轻病毒性感染的患者施用治疗有效量的一种或多种取代的全氢化吡咯并吡啶和 / 或包含它们的药物组合物。在一种变型形式中，本文所述的方法还包括与其他已知用于治疗包括 HCV 的病毒性感染的治疗剂一起的协同治疗。因此，本文所述的化合物、组合物、制剂、用途和方法可与已知用于治疗诸如 HCV 感染的病毒性疾病的此类化合物或试剂中的任何一种或多种组合。因此，在另一实施方案中，协同治疗包括同时施用一种或多种本文所述的化合物和一种或多种已知用于治疗包括 HCV 的病毒性感染的已知化合物或试剂。

[0024] 如本文所用，术语“烷基”包括任选为支链的碳原子链。如本文所用，术语“烯基”和“炔基”包括任选为支链的碳原子链，并且分别包括至少一个双键或三键。应当理解，炔基还可以包括一个或多个双键。还应当理解，在某些实施方案中，烷基有利地具有有限的长度，包括 C_1-C_{24}、C_1-C_{12}、C_1-C_8、C_1-C_6 和 C_1-C_4。还应当理解，在某些实施方案中，烯基和 / 或炔

基可各自有利地具有有限的长度，包括 C_2-C_{24}、C_2-C_{12}、C_2-C_8、C_2-C_6 和 C_2-C_4。在本文中应当认识到，较短烷基、烯基和 / 或炔基可以给化合物增加较少亲脂性并且所述化合物因此会具有不同的药代动力学行为。示例性烷基为（但不限于）甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2- 戊基、3- 戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

[0025] 如本文所用，术语“杂烷基”包括包含碳原子和至少一个杂原子两者并且任选为支链的原子链。示例性杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型形式中，示例性杂原子还包括磷和硒。

[0026] 如本文所用，术语“环烷基”包括任选为支链的碳原子链，其中该链的至少一部分为环状的。应当理解，环烷基烷基为环烷基的子集。应当理解，环烷基可为多环的。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、2- 甲基环丙基、环戊基乙 -2- 基、金刚烷基等。如本文所用，术语“环烯基”包括任选为支链并且包含至少一个双键的碳原子链，其中该链的至少一部分为环状的。应当理解，一个或多个双键可在环烯基的环部分和 / 或环烯基的非环部分。应当理解，环烯基烷基和环烷基烯基各自为环烯基的子集。应当理解，环烷基可为多环的。示例性环烯基包括但不限于环戊烯基、环己基乙烯 -2- 基、环庚烯基丙烯基等。还应当理解，形成环烷基和 / 或环烯基的链有利地具有有限的长度，包括 C_3-C_{24}、C_3-C_{12}、C_3-C_8、C_3-C_6 和 C_5-C_6。在本文中应当认识到，分别形成环烷基和 / 或环烯基的较短烷基和 / 或烯基链可以给化合物增加较少亲脂性并且所述化合物因此会具有不同的药代动力学行为。

[0027] 如本文所用，包含杂环基和杂环的术语“环杂烷基”，包括包含碳原子和至少一个杂原子两者（例如杂烷基）并且任选为支链的原子链，其中该链的至少一部分为环状的。示例性杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型形式中，示例性杂原子还包括磷和硒。示例性环杂烷基包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、奎宁环基等。

[0028] 如本文所用，术语“芳基”包括单环和多环芳族碳环基团，其中每个基团均可任选为取代的。示例性的本文所述芳族碳环基团包括但不限于苯基、萘基等。如本文所用，术语“杂芳基”包括芳族杂环基团，其中每个基团均可任选为取代的。示例性芳族杂环基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基等。

[0029] 如本文所用，术语“酰基”包括甲酰基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、杂烷基羰基、杂烯基羰基、杂炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环杂烷基羰基、环杂烯基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基炔基羰基、杂芳基羰基、杂芳基烷基羰基、杂芳基烯基羰基、杂芳基炔基羰基、酰基羰基等，其中的每一种均为任选地取代的。

[0030] 如本文所用，术语“羰基及其衍生物”包括基团 C(O)、C(S)、C(NH) 及其取代的氨基衍生物。

[0031] 如本文所用的术语“任选地取代的”包括在任选地取代的基团上以其他官能团置换氢原子。这些其他官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤素、硫醇基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等。示例性地，氨基、羟基、硫醇基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳

基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和 / 或磺酸中的任一种为任选地取代的。

[0032] 如本文所用，术语“任选地取代的芳基”和“任选地取代的杂芳基”包括在任选地取代的芳基或杂芳基上以其他官能团置换氢原子。这些其他官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤素、硫醇基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸及其衍生物、羧酸及其衍生物等。示例性地，氨基、羟基、硫醇基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和 / 或磺酸中的任一种为任选地取代的。

[0033] 如本文所用的术语“前药”通常是指任何这样的化合物，其在施用至生物系统时，由于一种或多种自发化学反应、酶催化化学反应和 / 或代谢化学反应或其组合而产生生物活性化合物。在体内，通常通过酶（例如酯酶、酰胺酶、磷酸酶等）、简单生物化学过程或体内其他过程对前药起作用以释放或再生更具药理活性的药物。这种活化可通过内源性宿主酶或在施用前药之前、之后或施用期间施用给宿主的非内源性酶的作用而进行。前药使用的更多细节描述于美国专利 No.5,627,165 ;和 Pathalk 等人，Enzymic protecting group techniques in organic synthesis,Stereosel.Biocatal.775-797(2000) 中。应当认识到，一旦实现了诸如靶向递送、安全性、稳定性等的目标，前药即有利地转化成原药，然后形成该前药的基团的释放残基随之迅速消除。

[0034] 可通过附接在体内最终裂解成一个或多个存在于化合物上的官能团（诸如 -OH-、-SH、$-CO_2H$、$-NR_2$）的基团，由本文所述的化合物来制备前药。示例性前药包括但不限于其中所述基团为烷基、芳基、芳基烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰氧基烷基的羧酸酯以及其中所附接基团为酰基、烷氧基羰基、氨基羰基、磷酸酯或硫酸酯的羟基、硫醇和氨的酯。示例性酯，也称为活性酯，包括但不限于 1- 茚满基、N- 氧基琥珀酰亚胺 ;酰氧基烷基，诸如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、β - 乙酰氧基乙基、β - 新戊酰氧基乙基、1-（环己基羰基氧基）丙 -1- 基、(1- 氨基乙基）羰氧基甲基等 ;烷氧基羰氧基烷基，例如乙氧基羰氧基甲基、α - 乙氧基羰氧基乙基、β - 乙氧基羰氧基乙基等 ;二烷基氨基烷基，包括二低级烷基氨基烷基，例如二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二乙基氨基甲基、二乙基氨基乙基等 ;2-（烷氧基羰基）-2- 烯基，例如 2-（异丁氧基羰基）戊 -2- 烯基、2-（乙氧羰基）丁 -2- 烯基等 ;以及内酯基，例如酞基、二甲氧基酞基等。

[0035] 应当理解，前药自身可不具有显著的生物活性，但取而代之在体内施用之后会发生一种或多种自发化学反应、酶催化化学反应和 / 或代谢化学反应及其组合，从而产生本文所述的化合物，其为生物活性的或为生物活性化合物的前体。然而，应当认识到，在一些情况下，前药为生物活性的。还应当认识到，前药可通常通过改善口服生物利用率、药效动力学半衰期等而起到改善药物功效或安全性的作用。前药也指本文所述化合物的衍生物，其包含仅掩盖不期望的药物性质或改善药物递送的基团。例如，本文所述的一种或多种化合物可显示具有被有利地阻断或最小化并且在临床药物应用中可变成药理学、配药学或药代动力学障碍的不期望的性质，例如低口服药物吸收、缺乏位点特异性、化学不稳定性、毒性和不良的患者接受性（味道差、气味不好、注射位点疼痛等）以及其他性质。在本文中，应当认识到，前药或使用可逆衍生物的其他策略可用于优化药物的临床应用。

[0036] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指在组织系统、动物或人中引起研究人员、兽

医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量，所述响应包括正在治疗的疾病或不适的症状的缓解。在一个方面，治疗有效量为可以适用于任何医疗治疗的适当的效益 / 风险比治疗或缓解疾病或疾病症状的量。然而，应当理解，本文所述的化合物和组合物的每日总使用量可由主治医师在合理的医疗判断范围内决定。任何具体患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括正在治疗的病症和病症的严重程度；所用具体化合物的活性；所用具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间、施用途径和所用具体化合物的排泄率；治疗持续时间；与所用具体化合物组合使用或同时使用的药物；以及研究人员、兽医、医生或其他具有普通技术的临床医师所熟知的类似因素。

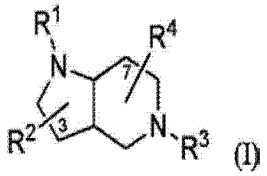
[0037] 还应当认识到，治疗有效量，无论是指单药治疗还是指联合治疗，均有利地参照在施用一种或多种本文所述的化合物的期间可能发生的任何毒性或其他不期望的副作用而进行选择。此外，应当认识到，本文所述的协同治疗可允许施用较低剂量的显示这种毒性或其他不期望的副作用的化合物，其中那些较低剂量低于毒性阈值或在治疗窗中低于另外在不存在协同治疗的情况下施用的剂量。

[0038] 如本文所用，术语“组合物”通常是指以指定量包含指定成分的任何产物以及以指定量组合指定成分而直接或间接产生的任何产物。应当理解，本文所述的组合物可由本文所述的分离化合物或本文所述的化合物的盐、溶液、水合物、溶剂化物和其他形式来制备。还应当理解，所述组合物可由本文所述的化合物的各种非晶形、晶形、部分结晶的、结晶的和 / 或其他形态学形式来制备。还应当理解，所述组合物可由本文所述的化合物的各种水合物和 / 或溶剂化物来制备。因此，列举本文所述的化合物的这些药物组合物应当理解为包括本文所述的化合物的各种形态学形式和 / 或溶剂化物或水合物形式中的每一种或任何组合。示例性地，组合物可包含一种或多种载体、稀释剂和 / 或赋形剂。本文所述的化合物或包含它们的组合物可以治疗有效量配制成任何适用于本文所述方法的常规剂型。本文所述的化合物或包含它们的组合物，包括这种制剂，可通过用于本文所述方法的各种常规途径，并且以各种剂型、利用已知的程序（一般来讲参见 Remington:The Science and Practice of Pharmacy,(21sted.,2005)）进行施用。

[0039] 如本文所用的术语“施用”包括将本文所述化合物和组合物引入至患者的所有方式，包括但不限于口服 (po)、静脉内 (iv)、肌内 (im)、皮下 (sc)、透皮、吸入、口腔、眼睛、舌下、阴道、直肠等施用。本文所述化合物和组合物可以单位剂型和 / 或包含常规无毒的药学上可接受的载体、辅剂和媒介物的制剂施用。

[0040] 在一个实施方案中，本文描述了用于治疗患有丙型肝炎的患者的化合物，所述化合物为式 I 所示化合物

[0041]



(I)

[0042] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0043] R^1 为芳基烷基或芳基酰基，其中的每一个均为任选地取代的；

[0044] R^2 为氢、烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或芳基烷基，其中的每一个均为任选地取代的；

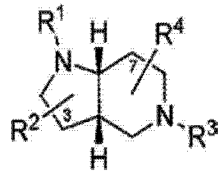
[0045] R^3 为芳基烷基或芳基酰基，其中的每一个均为任选地取代的；并且

[0046] R^4 为氢、烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或芳基烷基，其中的每一个均为任选地取代的。

[0047] 在另一实施方案中，本文描述了包含上式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

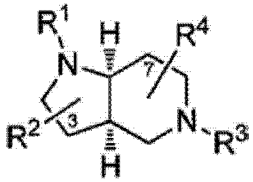
[0048] 在另一实施方案中，式 I 的化合物的环稠合的立体化学为顺式的。在另一实施方案中，式 I 的化合物的环稠合的立体化学如下：

[0049]



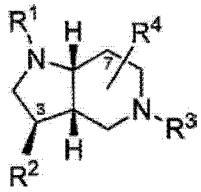
[0050] 包括其药学上可接受的盐。在另一实施方案中，式 I 的化合物的环稠合的立体化学如下：

[0051]



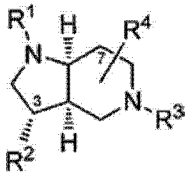
[0052] 包括其药学上可接受的盐。在另一实施方案中，式 I 的化合物的环稠合和 C-3 的立体化学如下：

[0053]



[0054] 包括其药学上可接受的盐。在另一实施方案中，式 I 的化合物的环稠合的立体化学如下：

[0055]



[0056] 包括其药学上可接受的盐。

[0057] 在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物（包括本文所述化合物的所有立体化学变型形式）的取代基 R^1，R^2，R^3 和 R^4，各自独立地选自以下下文。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^1 为任选地取代的芳基酰基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^1 为任选地取代的芳基羰基。在另一实施方案中，本文所述的

式 I 的化合物的取代基 R^1 为任选地取代的苯甲酰基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^1 为苯甲酰基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^1 为任选地取代的吡啶甲酰基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^1 为吡啶甲酰基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^2 为任选地取代的芳基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^2 为任选地取代的苯基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^2 为被卤素、烷氧基或其组合取代的苯基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^3 为任选地取代的芳基烷基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^3 为任选地取代的芳基亚甲基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^3 为任选地取代的苄基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^3 为被吸电子基团取代的苄基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^3 为卤素取代的苄基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^4 为氢或烷基。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^4 为氢。在另一实施方案中，本文所述的式 I 的化合物的取代基 R^2 位于 C-3 处。

[0058] 在另一实施方案中，本文描述了本文所述的化合物中的一种或多种在制造用于治疗患有病毒性疾病的患者的药物中的用途。示例性地，所述病毒性疾病为丙型肝炎。

[0059] 在另一实施方案中，本文描述了用于治疗患有病毒性疾病（示例性地为丙型肝炎等）的患者的方法，所述方法包括给患者单独施用治疗有效量的本文所述的化合物中的一种或多种或作为与一种或多种载体、稀释剂、或赋形剂或它们的组合的组合物进行施用的步骤。

[0060] 应当理解，对 R^1，R^2，R^3 和 R^4 的上述选择中的每一个在本文中均针对式 I 的每个立体化学实施方案进行描述。应当进一步理解，对 R^1，R^2，R^3 和 R^4 的上述选择中的每一个在每个可能的组合中均可与彼此组合，每种组合形成本发明的另外的示例性实施方案的描述。例如，在一个这样的组合中，本文描述了式 I 的化合物，包括式 I 的立体化学实施方案中的任一个，其中 R^1 为任选地取代的芳基酰基并且 R^2 为任选地取代的芳基。在另一个这样的组合中，本文描述了式 I 的化合物，包括式 I 的立体化学实施方案中的任一个，其中 R^1 为任选地取代的苯甲酰基；R^2 为任选地取代的芳基；并且 R^3 为任选地取代的芳基烷基。在另一个这样的组合中，本文描述了式 I 的化合物，包括式 I 的立体化学实施方案中的任一个，其中 R^1 为苯甲酰基；R^2 为任选地取代的芳基；R^3 为被吸电子基团取代的苄基；并且 R^4 为氢。

实施例

[0061] 以下实施例进一步说明本发明的具体实施方案；然而，以下实施例不应该以任何方式理解为对本发明的限制。

[0062] 实施例。测试化合物。本文所述的取代的全氢化吡咯并吡啶购自商业供应商（>90% 纯度）并且直接使用。

[0063] 方法实施例。嵌合小鼠模型。本文所用的小鼠模型与此前在 Kneteman 等人，Hepatology, 2006, 43, 1346 和 Kneteman 等人，Hepatology, 2009, 49, 745 中所述的那些类似。所用的动物为纯合的白蛋白 (Alb)- 尿激酶型纤溶酶原激活因子 (uPA)/ 重度联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠，并且安置在无病毒 / 无抗原的环境中以备使用。

[0064] 方法实施例。人肝细胞的分离和移植。将人肝脏组织的区段（～ 20cm^3）用冷

磷酸盐缓冲液冲洗并且迅速运送至组织分离实验室。使用基于胶原酶的灌注，用 0.38mg/ml Liberase CI 溶液 (Boehringer Mannheim)，并采用 Mercer 等人，Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers, Nat.Med. 2001, 7, 927-933 中所述的技术对肝细胞进行分离和纯化。用氟烷 /02 使受体小鼠 (5-14 日龄的 uPA/SCID 小鼠) 麻醉，并且将 1x 10^6 的活力肝细胞注射入脾下极。肝细胞然后自行运送至肝脏，在肝脏中肝细胞移植并扩增。

[0065] 方法实施例。人 α-1 抗胰蛋白酶分析。人 α-1 抗胰蛋白酶 (hAAT) 分析用于确认人肝脏细胞移植物的稳定持续发挥功能并且用于确定 HCV 滴度的任何改变是否归因于肝脏细胞死亡或损伤。通过如 Kneteman 等人，Hepatology, 2006, 43, 1346 中所述的夹心酶联免疫吸附测定对小鼠血清进行分析。简而言之，将小鼠血清样品 (2μl) 用封闭液按 1/100 稀释，并使用多克隆羊抗人 α1- 抗胰蛋白酶 (hAAT) 抗体 (#81902, Diasorin, Stillwater MN) 作为捕获抗体通过夹心 ELISA 进行分析。将一部分相同抗体交联至辣根过氧化物酶 (#31489, Pierce, Rockford, IL) 并用作第二抗体，通过 3,3',5,5'- 四甲基联苯胺 (Sigma, St. Louis, MO) 检测信号。

[0066] 方法实施例。HCV 分离和定量。使用 Cobas Amplicor HCV 监测系统 (Roche Diagnostics) 以盲法进行鼠血清分析。定量下限为 600IU/ml。使用得自 Qiagen(19073) 的缓冲液 AVL 根据生产商说明书提取病毒 RNA。使用 HCV 特异性引物 (5'-AGGTTTAGGATTCGTGCTCAT(SEQ ID NO:1)) 并使用高容量 RNA 到 cDNA 试剂盒 (Applied Biosystems, #4369016) 根据生产商指导将病毒 RNA 转录成 cDNA。使用 ABI 7300 实时 PCR 系统和 Taqman 化学反应进行 RT-PCR，所有的测量均一式两份。6-FAM-CACCCTATCAGGCAGTACCACAAGGCC-TAMRA(SEQ ID NO:2) 用作 HCV 特异性检测探针并且探针组用于检测 HCV 的保守 5'UTR 区域 (5-TGCGGAACCGGTGAGTACA(SEQ ID NO:3), 5-AGGTTTAGGATTCGTGCTCAT(SEQ ID NO:4))。对于绝对定量，建立包含 HCV 变体 H77c(pCV-H77c) 序列的质粒的已知稀释液的标准曲线，与 Optiquant HCV RNA 高对照 (Optiquant) 相比。

[0067] 方法实施例。实验实施。在肝细胞移植六周之后，对小鼠进行血清 hAAT 筛选，并将高于 100-μg/mL 临界的动物通过腹膜注射用 100μg 装载基因型 1a HCV 的人血清 (大约 $2x10^5$ 拷贝 /mL) 接种。在接种后 1 周和 2 周时获得基线 HCV 水平，并且将滴度高于 $2x10^4$ 拷贝 /mL 的小鼠分配到实验组。分配按 HCV 滴度、hAAT 水平、性别和体重以下降的优先级力求平衡分组。

[0068] 方法实施例。以下方案用于评估 PK 参数和动物对测试化合物的耐受性。该方案包括对每种化合物施用三个逐步提高的剂量水平，所述化合物以 5mL/kg 体积通过腹膜内 (IP) 注射每天施用一次。在十四天的疗程期间确定耐受性。研究动物包括三组，每组 5 只小鼠。还包括一个用 5mL/kg 的媒介物注射的包括 5 只小鼠的对照组。小鼠组包括雄性和雌性 3 月龄的小鼠，例如鼠 KMT mice™，体重范围≥ 12.0g。在第 8 天清晨于化合物给药之前 (在第 7 天给药 24 小时之后的浓度最低样品) 和第 15 天清晨 (在最终第 14 天给药 24 小时之后的浓度最低样品) 经由动物的中央尾动脉抽取血液样本以用于测量取代的全氢化吡咯并吡啶的血清浓度。将大约 100μl 的体积收集到管中，使之在 2-8℃下凝结，离心，移除凝结颗粒上的血清并在 -80℃下冷冻储存以备浓度测量用。

[0069] 方法实施例。以下方案用于评估取代的全氢化吡咯并吡啶对 HCV 感染的功效。该

方案包括基于本文所述的研究所得的耐药性和 PK 结果而选择的三个剂量水平。在十四天疗程期间和七天跟踪期确定每种取代的全氢化吡咯并吡啶的功效，采用三个逐步提高的药物剂量水平，所述药物以 5mL/kg 体积通过腹膜内注射每天施用一次。基线动物接受标准如下：最小 hAAT 值 =80；最小 HCV 值 =1x10^{4}IU/mL；健康状态临界≤ 1-2。研究动物包括三组，每组 5 只小鼠。还包括一个用 5mL/kg 的媒介物注射的包括 5 只小鼠的对照组。小鼠组包括雄性和雌性 3 月龄小鼠，例如鼠 KMT mice™，体重范围≥ 12.0g。在第 3 天经由中央尾动脉抽取血液样品以用于测定 hAAT 和 HCV 的基线血清浓度。随后在第 7 天清晨于化合物给药之前，第 14 天清晨即在前一天大约 0800h 时施用最终的化合物剂量 24 小时之后，以及在第 21 天即在最后一次化合物给药之后第 7 天进行血液抽取。将大约 100μl 的体积收集到管中，使之在 2-8℃下凝结，离心，并移除凝结颗粒上的血清。将血清样品在 -80℃下冷冻储存以备测定 HCV 和 hAAT 水平用。

[0070] 方法实施例。抗 HCV 功效分析。在过去，HCV 研究主要涉及感染的患者和黑猩猩。近来，使用来自 Huh-7 人肝癌细胞系的细胞开发了健全的 HCV 感染系统（参见例如 Yu 等人“Development of a cell-based hepatitis C virus infection fluorescent resonance energy transfer assay for high-throughput antiviral compound screening”Antimicrob Agents Chemother.2009 53:4311-4319 获得有关培养病毒原液、维护 Huh-7 细胞、感染参数和 HCV 滴度测定的更多细节；以及 Yu&Uprichard“Cell-based hepatitis C virus infection fluorescence resonance energy transfer(FRET)assay for antiviral compound screening”Curr Protoc Microbiol.2010; 第 17 章 :17.5 单元）。简而言之，该分析基于来自 HCV 患者的独特的 JFH-1HCV 共有 cDNA。使用反向遗传学，可从这种 HCV 克隆中获取传染性病毒。回收的活力 JFH 病毒可在 Huh-7 细胞中连续传代。由于这个原因，该系统可用于测定潜在药物在其抗 HCV 功效方面的活性。本文所述化合物的抗病毒活性在该系统中测定。

[0071] 初始，将 6x10^3 的 Huh7-1 细胞在胶原涂覆的 BioCoat 96 孔板 (BD Biosciences,Bedford,MA) 中于 0.2mL 10% 培养基中孵育过夜，所述培养基由补充有 10% 胎牛血清的达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基构成。随后，经 2 天间隔，将培养物用新鲜的 0.2mL10% 培养基替代。一旦培养物汇合，则经 2 天间隔以还包含 1% 二甲基亚砜 (DMSO) 的新鲜的 0.2mL10% 培养基连续替代。在这样替代 20 天之后，将 Huh7-1 培养物用包含 HCV 的新鲜 1% 培养基（与 10% 培养基相同，除了血清水平为 1%）培养，HCV 的感染复数 (MOI) 为 0.05 病灶形成单位 (ffu)/ 细胞。HCV(JFH-1wt Huh7) 原液滴度为 1.5x10^{5}ffu/mL。第二天（感染后第 1 天）和 2 天后（感染后第 3 天），将培养基用包含溶解于 DMSO 的测试化合物的新鲜 1% 培养基替代。在用所述化合物治疗的第 5 天，收集细胞裂解物以用于 RNA 分离和实时定量反转录聚合酶链式反应 (RT-qPCR)，并且收集培养基以用于细胞毒性分析。

[0072] 通过硫氰酸胍法使用标准方案从细胞分离总 RNA。使用 TaqMan 反转录试剂 (Applied Biosystems, Foster City CA) 用 1μgRNA 进行 cDNA 合成，然后使用 Applied Biosystems 7300 实时热循环仪进行实时 PCR。示例性热循环包括：95℃下的 10min 初始变性，然后 40 个变性 (95℃下 15s) 和退火 / 延伸 (60℃下 1min) 循环。相对于包含 JFH-1HCV 或 GAPDH cDNA 的质粒的系列稀释液的标准曲线来确定 HCV 和人甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶 (GAPDH)RNA 水平。用于检测 GAPDH 和 HCV 的 PCR 引物示例性地为：GAPDH(NMX002046)5'-

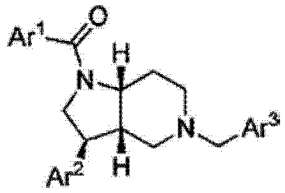
GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3’(SEQ ID NO:5)(有义链)和5-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3(SEQ ID NO:6)(反义链)JFH-1HCV(AB047639)5’-TCTGCGGAACCGGTGAGTA-3’(SEQ ID NO:7)(有义链)和5’-TCAGGCAGTACCACAAGGC-3’(SEQ ID NO:8)(反义链)。

[0073] 还以常规细胞毒性分析评估了测试化合物。在每种情况下,测试化合物在5μM下未显示具有细胞毒性。应当认识到,不含细胞毒性支持以下结论:测试化合物降低病毒滴度的活性对病毒性疾病是特异性的。

[0074] 图1-7示出在用所选择的测试化合物以所示剂量孵育培养物时细胞内HCV RNA水平。当HCV RNA水平在样品间进行比较时,数据可表明:相对于模拟处理的(未添加化合物的)HCV感染的对照,所述化合物导致HCV RNA水平剂量依赖性降低。

[0075] 化合物实施例1.以下化合物在本文中描述:

[0076]



[0077]

Ar^1	Ar^2	Ar^3	活性
Ph	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	+++
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-Cl-C_6H_4	+++
Ph	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4	+++
Ph	4-MeO-C_6H_4	3-F-C_6H_4	+++
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-F-C_6H_4	+++
Ph	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4	++
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	++
Ph	4-F-C_6H_4	Ph	++
Ph	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4	++
Ph	4-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4	++
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-Me-C_6H_4	++
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-F-C_6H_4	++
Ph	3-MeO-C_6H_4	3-噻吩基	++
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	Ph	++
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4	+
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4	+
Ph	3-MeO-C_6H_4	2-F-C_6H_4	+
Ph	3-MeO-C_6H_4	4-F-C_6H_4	+
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-噻吩基	+
Ph	3-MeO-C_6H_4	2-Me-C_6H_4	+
Ph	3-MeO-C_6H_4	4-Me-C_6H_4	+
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4	+

[0078]

2-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-Cl-C_6H_4	—
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4	—
Ph	4-MeO-C_6H_4	Ph	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4	—
Ph	4-MeO-C_6H_4	2-噻吩基	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	3-F-C_6H_4	—
Ph	3-噻吩基	2-噻吩基	—
Ph	3-噻吩基	3-噻吩基	—
4-吡啶基	3-噻吩基	2-噻吩基	—
4-吡啶基	3-噻吩基	3-噻吩基	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	Ph	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-F-C_6H_4	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-噻吩基	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-Me-C_6H_4	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-吡啶基	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-吡啶基	—
2-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-吡啶基	—
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-噻吩基	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	Ph	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	2-噻吩基	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	4-吡啶基	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	3-吡啶基	—
Ph	3-MeO-C_6H_4	2-吡啶基	—
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Me-C_6H_4	—
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-吡啶基	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	Ph	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-吡啶基	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-吡啶基	—
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4	—
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	Ph	—
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	3-吡啶基	—
2-噻吩基	4-F-C_6H_4	2-吡啶基	—

[0079]

2-噻吩基	4-F-C_6H_4	2-Me-C_6H_4	–
Ph	4-MeO-C_6H_4	2-吡啶基	–
Ph	4-MeO-C_6H_4	3-噻吩基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Cl-C_6H_4	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-噻吩基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-吡啶基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-噻吩基	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-MeO-C_6H_4	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-噻吩基	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-噻吩基	–

[0080] “+++”= 在 5μM 下≤ 30% 的病毒滴度

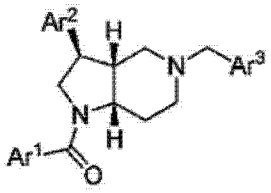
[0081] “++”= 在 5μM 下≤ 60% 的病毒滴度

[0082] “+”= 在 15μM 下≤ 60% 的病毒滴度

[0083] “–”= 在 15μM(测试的最高浓度) 下 >60% 的病毒滴度

[0084] 化合物实施例 2. 以下化合物在本文中描述 :

[0085]



[0086]

Ar^1	Ar^2	Ar^3	活性
Ph	4-MeO-C_6H_4	4-F-C_6H_4	+++
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Cl-C_6H_4	+++
Ph	3-噻吩基	2-F-C_6H_4	+++
Ph	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4	++
Ph	3-噻吩基	Ph	++
Ph	3-噻吩基	4-F-C_6H_4	++
Ph	3-噻吩基	4-Cl-C_6H_4	++
Ph	3-噻吩基	3,4-F_2-C_6H_3	++
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-MeO-C_6H_4	++
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-Me-C_6H_4	++

[0087]

Ph	4-F-C_6H_4	1-Me-吡唑-4-基	+
Ph	4-F-C_6H_4	1,5-Me_2-吡唑-4-基	+
Ph	4-F-C_6H_4	1,3-Me_2-吡唑-4-基	+
Ph	3-噻吩基	4-MeO-C_6H_4	+
4-吡啶基	3-噻吩基	4-F-C_6H_4	+
4-吡啶基	3-噻吩基	4-Cl-C_6H_4	+
4-吡啶基	3-噻吩基	3-Cl-C_6H_4	+
4-吡啶基	3-噻吩基	3,4-F_2-C_6H_3	+
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	Ph	+
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-F-C_6H_4	+
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4	+
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-MeO-C_6H_4	+
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Cl-C_6H_4	−
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	−
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	−
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	2-Cl-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	3-吡啶基	−
Ph	3-噻吩基	3-MeO-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	2-MeO-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	3-Cl-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	2-Me-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	3-Me-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	3-F-C_6H_4	−
Ph	3-噻吩基	2,3-F_2-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	Ph	−
4-吡啶基	3-噻吩基	2-F-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	2-Cl-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	4-MeO-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	4-Me-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	4-*i*-Pr-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	3-MeO-C_6H_4	−
4-吡啶基	3-噻吩基	2-MeO-C_6H_4	−

[0088]

4-吡啶基	3-噻吩基	2-Me-C_6H_4	–
4-吡啶基	3-噻吩基	2,3-F_2-C_6H_4	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-F-C_6H_4	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-Me-C_6H_4	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	4-吡啶基	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-吡啶基	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-吡啶基	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	2-Me-C_6H_4	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-Me-C_6H_4	–
4-F-C_6H_4	3-噻吩基	3-F-C_6H_4	–
2-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Me-C_6H_4	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-吡啶基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-吡啶基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	1,5-Me_2-吡唑-4-基	–
3-吡啶基	4-F-C_6H_4	1,3-Me_2-吡唑-4-基	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	Ph	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-F-C_6H_4	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	4-吡啶基	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-MeO-C_6H_4	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-吡啶基	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	2-Me-C_6H_4	–
4-吡啶基	4-F-C_6H_4	3-F-C_6H_4	–

[0089] “+++”= 在 5μM 下≤ 30% 的病毒滴度

[0090] “++”= 在 5μM 下≤ 60% 的病毒滴度

[0091] “+”= 在 15μM 下≤ 60% 的病毒滴度

[0092] “-”= 在 15μM(测试的最高浓度) 下 >60% 的病毒滴度

[0001]

序列表

<110> NOVADRUG, LLC

<120> 用于治疗病毒性疾病的组合物和方法

<130> 45988-114123

<140>
<141>

<150> 61/309,328
<151> 2010-03-01

<160> 8

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 1
aggtttagga ttcgtgctca t 21

<210> 2
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成探针

<220>
<223> 5'-6-FAM

<220>
<223> 3'-TAMRA

[0002]

<400> 2
caccctatca ggcagtacca caaggcc 27

<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 3
tgcggaaccg gtgagtaca 19

<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 4
aggtttagga ttcgtgctca t 21

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 5
gaaggtgaag gtcggagtc 19

<210> 6
<211> 20
<212> DNA

[0003]

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 6
gaagatggtg atgggatttc 20

<210> 7
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 7
tctgcggaac cggtgagta 19

<210> 8
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成引物

<400> 8
tcaggcagta ccacaaggc 19

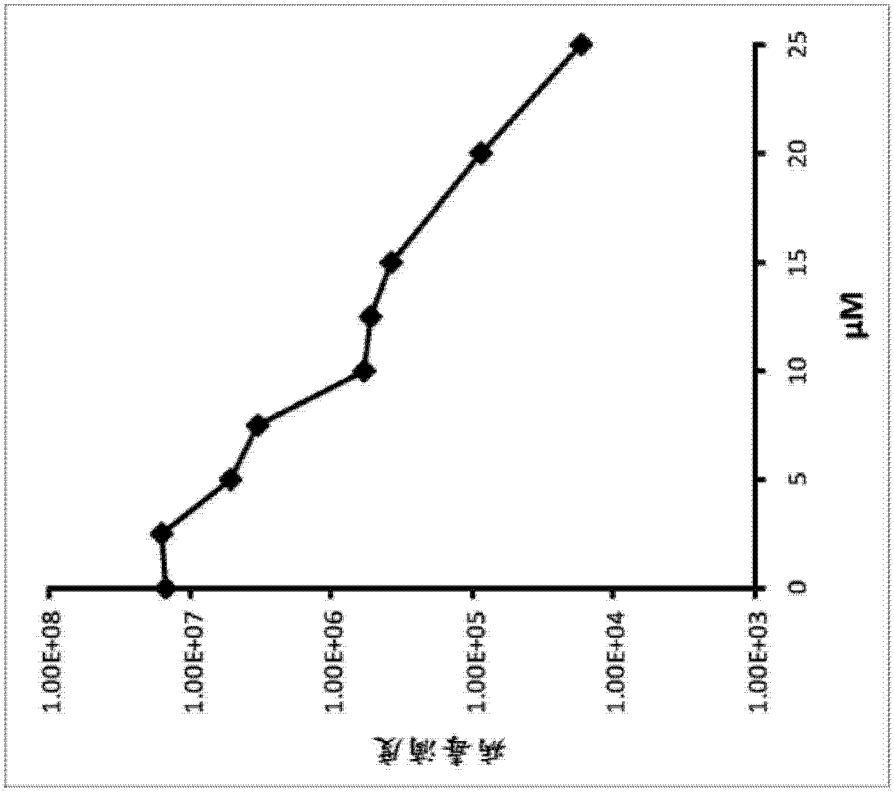


图 1

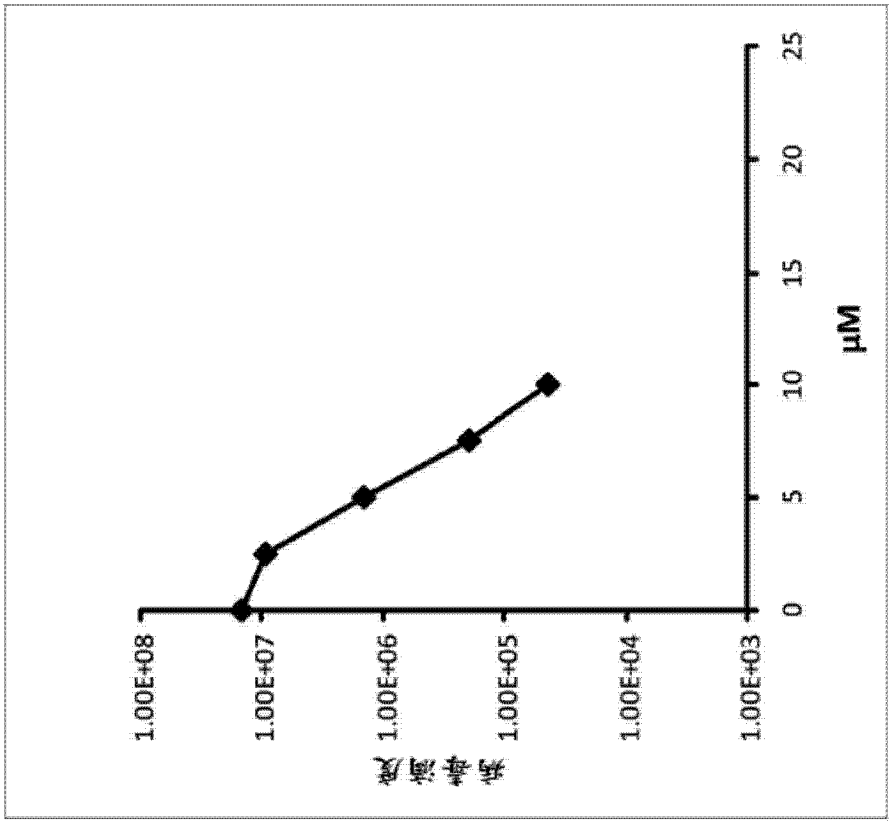


图 2

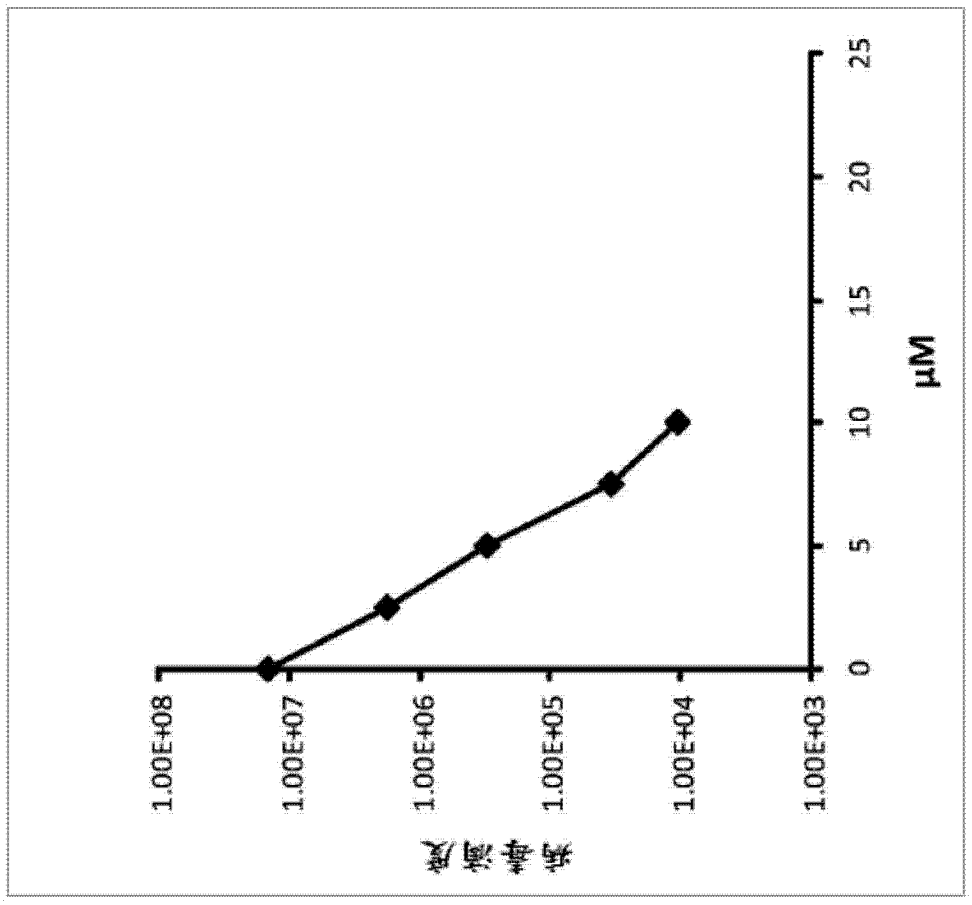

药毒滴度
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
0
5
10
15
20
25
μM

图 3

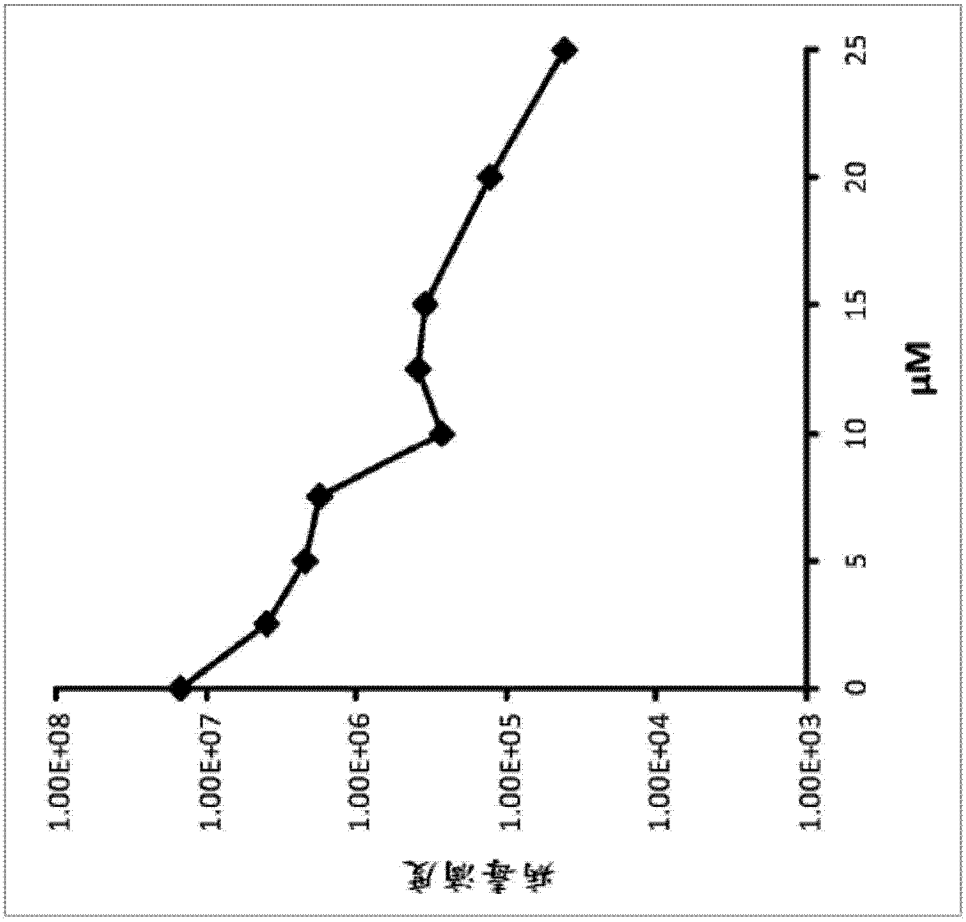

药毒清度
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
0
5
10
15
20
25
μM

图 4

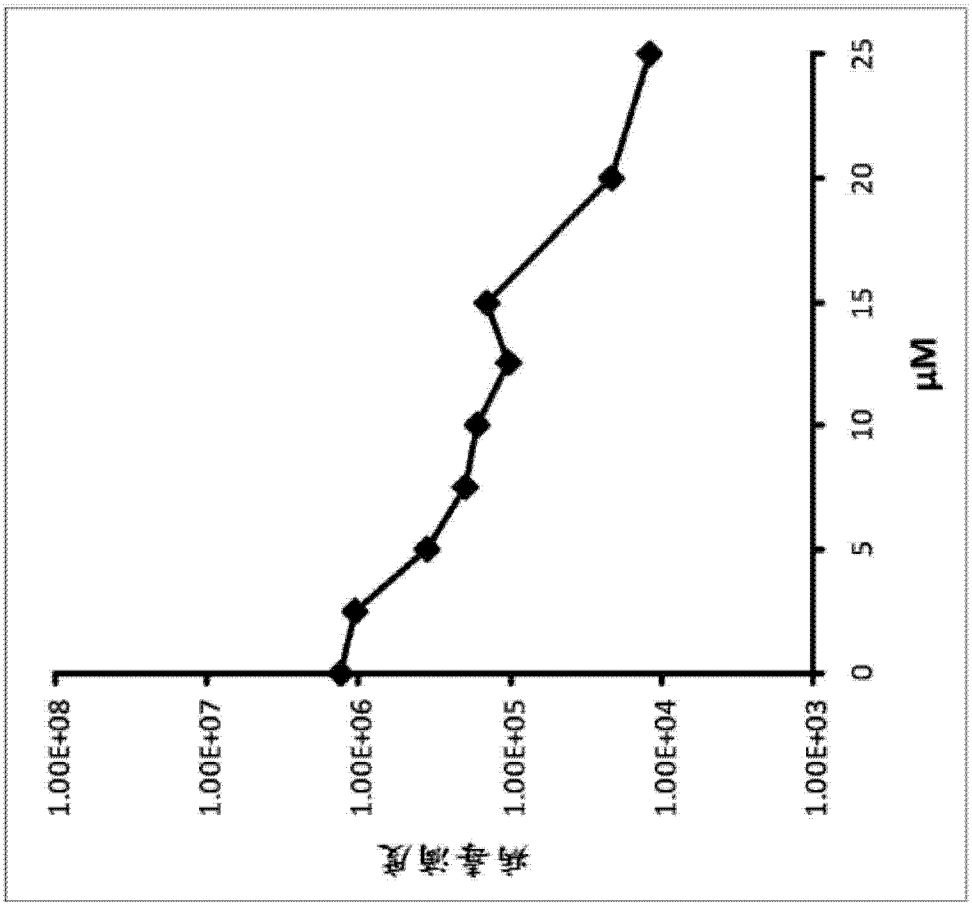

1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
抗毒滴度
0
5
10
15
20
25
μM

图 5

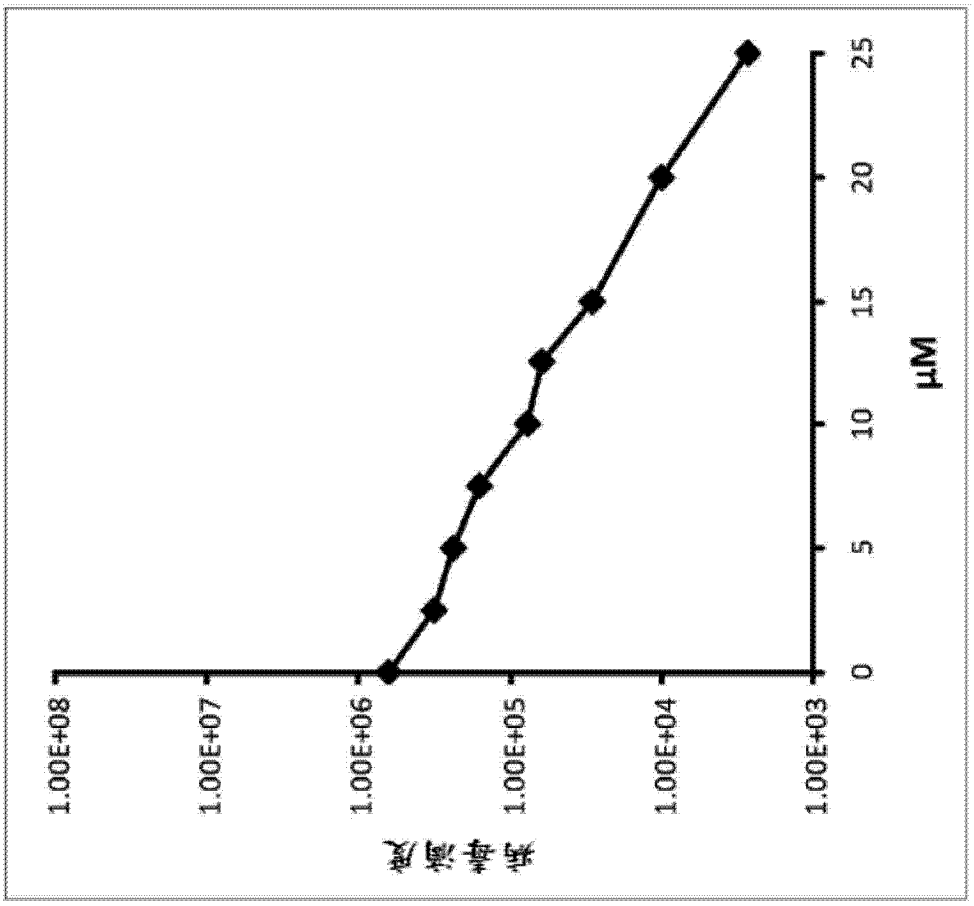

病毒滴度
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
0
5
10
15
20
25
μM

图 6

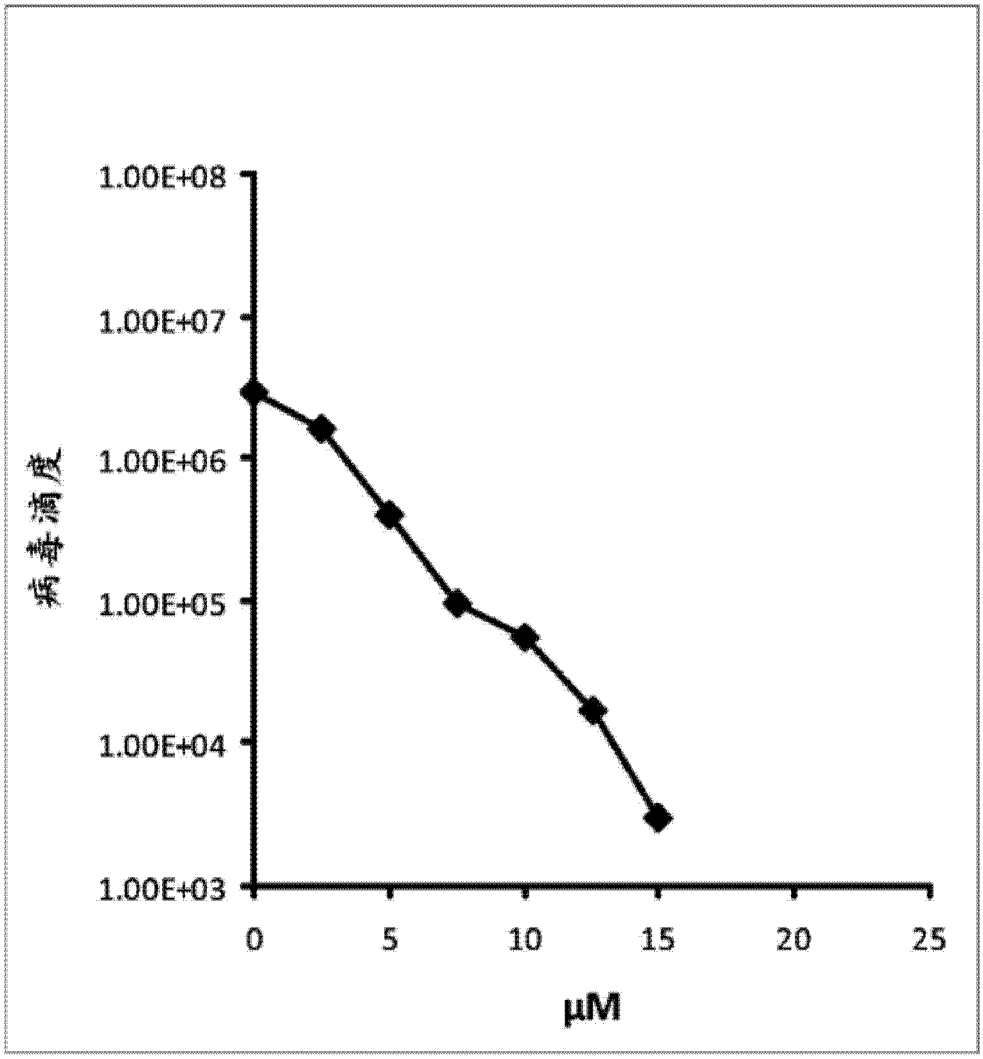

1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
病毒滴度
0
5
10
15
20
25
μM

图 7