

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年9月21日 (21.09.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/173708 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07D 403/14 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/118629

(22) 国际申请日: 2022年9月14日 (14.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202210247036.4 2022年3月14日 (14.03.2022) CN

(71) 申请人: 药康众拓 (江苏) 医药科技有限公司 (SYNTRON (JIANGSU) PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。

(72) 发明人: 蒋晟 (JIANG, Sheng); 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。 肖易倍 (XIAO, Yibei); 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。 郭炳华 (GUO, Binghua); 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。 张阔军 (ZHANG, Kuojun); 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。 刘春河 (LIU, Chunhe); 中国江苏省盐城市滨海县滨海医药产业园新安大道企业加速器2栋北楼四楼, Jiangsu 224500 (CN)。

(74) 代理人: 北京君有知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING JUNYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国北京市西直门北大街32号院2号楼12层1203-2, Beijing 100082 (CN)。

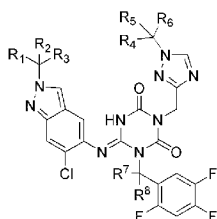
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,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

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

本国际公布:  
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: TRIAZINE COMPOUND OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT OR ISOMER THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 三嗪类化合物或其可药用盐、异构体、药物组合物和用途



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a triazine compound with a structure as shown in general formula I or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, metabolite, prodrug, solvate, or hydrate thereof, a pharmaceutical composition, and use thereof. The present invention overcomes the defects of single structure of existing anti-coronavirus drugs, lack of non-covalent high-efficiency small molecule inhibitors, and the like. The triazine compound provided by the present invention has good inhibitory activity against 3C-like cysteine protease, has excellent pharmacokinetic properties, and has good therapeutic effects on infectious diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了具有通式I所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物, 药物组合物和用途。本发明克服了现有抗冠状病毒药物结构单一、非共价类高效小分子抑制剂缺乏等缺陷, 本发明提供的三嗪类化合物对3C样半胱氨酸蛋白酶具有很好的抑制活性, 具有优良的药代动力学性质, 且对感染性疾病有良好的治疗作用。

WO 2023/173708 A1

## 三嗪类化合物或其可药用盐、异构体、药物组合物和用途

### 技术领域

本发明属于创新药物化学领域，涉及一种三嗪类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。

### 背景技术

冠状病毒（CoV）是一种包膜正链 RNA 致病病毒家族，可导致急性和慢性疾病，包括中枢神经系统疾病、普通感冒、下呼吸道感染和腹泻。HCoV -229E 和 HCoV-OC43 是自 1995 年以来首次发现的人畜共患病毒株。2003 年，严重急性呼吸综合征冠状病毒，现在命名为 SARS-CoV-1，造成第一次全球人类冠状病毒大流行，导致 8000 多人进行性呼吸衰竭和 916 人死亡（病死率为 10~15%）。在随后 8 年中，人们又发现了致命性明显降低的人畜共患病冠状病毒 HCoV-NL64 和 HCoV-HKU1。2012 年，类似 SARs 的中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）被发现，该类病毒虽然具有较低的传播速率，但死亡率很高，自 2012 年出现至 2021 年 2 月 2 日，全球共有 2567 名确诊感染患者，死亡人数 882 人（死亡率 34%）。2020 年，由重症急性呼吸综合征冠状病毒-2（SARS-CoV-2）所引起的新新型冠状病毒肺炎（COVID-19）目前正在全球蔓延，已经成为世界流行性疾病，给全球公共卫生防御和医疗系统带来严峻的挑战，给世界经济带来不确定因素。SARS-CoV-2 是一种高致病性、大规模流行的人畜共患病毒，其与 SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 同属于冠状病毒科。这三种病毒与其他几种冠状病毒 HCoV-NL63、HCoV-229E、HCoV-OC43 和 HCoVHKU1 不同，它们能够导致严重的呼吸道疾病。SARS-CoV-2 感染的症状从无症状疾病到中度和重度肺炎，以及危及生命的并发症，包括低氧性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、多系统器官衰竭，并最终出现死亡。更可怕的是，这种病毒不仅具有高度传染性，而且可以通过无症状感染者和那些处于症状期和症状前阶段的人进行传播。尽管目前全球已有多种不同的疫苗被批准上市或者获得紧急使用权，但是全球范围内有相当大的一部分群体由于自身的身体条件或者当地的医疗条件的限制而不能接种疫苗。另外，SARS-CoV-2 病毒的 S 蛋白出现的疫苗逃逸突变对疫苗的有效性也提出了潜在的挑战，因而有效的抗新冠药物研发依然迫在眉睫。

冠状病毒进入宿主细胞后会被分解释放出核衣壳和病毒基因组。宿主细胞核糖体将病毒基因组的开放阅读框架(ORF)1a 和 ORF1b 分别翻译成多聚蛋白 pp1a 和 pp1b, 用于编码 16 个非结构蛋白 (nsps), 而其余的 ORF 编码结构蛋白和附属蛋白。3C 样半胱氨酸蛋白酶 (3CLpro) 和木瓜样半胱氨酸蛋白酶 (PLpro) 催化 PP 裂解生成 nsp2-16, 进而形成复制-转录复合体 (RTC)。这些蛋白酶活性缺失会导致病毒生命周期停止。并且, 3CLpro 的结构和功能在冠状病毒中高度保守。因此, 3CLpro 成为开发抗广谱冠状病毒药物的潜在有效靶点。目前报道的 3CLpro 抑制剂包括共价拟肽类抑制剂和非共价小分子抑制剂。拟肽类共价抑制剂虽然对 3CLpro 具有显著的抑制活性, 但是共价抑制剂靶点选择性较差, 存在不可预测的毒副作用以及代谢稳定性差等问题。非共价小分子抑制剂是更好的选择, 然而目前报道的非共价小分子抑制剂非常匮乏, 存在结构单一、酶抑制活性较弱、成药性较差等问题。

日本盐野义制药公司报道的非共价 Mpro 小分子抑制剂 S-217662 目前处于临床 2/3 期, 该公司目前已经报道了部分积极临床研究结果。该化合物能够显著抑制包括  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和 Omicron 等多种 SARS-CoV-2 变异株, 表明其作为治疗新冠的治疗剂具有广泛的应用潜力。而且 S-217622 对一系列冠状病毒显示出广泛的抗病毒活性。S-217622 对 caspase-2、胰凝乳蛋白酶、组织蛋白酶 B/D/G/L、凝血酶等宿主细胞蛋白酶在 100  $\mu$ M 范围内均无抑制活性, 说明 S-217622 对冠状病毒蛋白酶具有很高的选择性。此外, S-217622 的体外研究中没有发现 hERG 抑制、致突变性/致裂性和光毒性等安全性问题。

氘为氢在自然界中的一种稳定形态的非放射性同位素, 无毒、无放射性, C-D 键比 C-H 键更加稳定。将药物分子中的氢用氘取代后, 可能封闭代谢位点、减少有毒代谢物的生成、延长药物在体内的半衰期, 同时不影响药理活性。自 2000 年以来, 氘代策略便被广泛应用于药物的研究中。氘代的 S-217622 相对于 S-217622 具有更优良的药代动力学性质, 包括药物血药浓度提高、半衰期延长、降低了单次给药剂量。

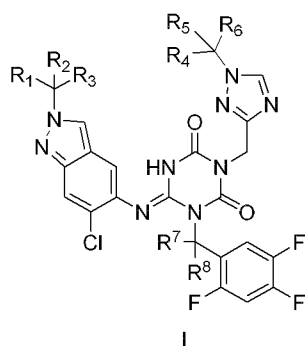
## 发明内容

本发明要解决的技术问题是克服现有抗抗新冠药物严重匮乏、非共价类高效

3CLpro 小分子抑制剂缺乏，而提供了一种三嗪类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。本发明的三嗪类化合物是一种活性显著的 3CLpro 非共价小分子抑制剂，且对冠状病毒感染性疾病具有较好的治疗作用。

本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

本发明提供了一种具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，结构如下：



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  独立地选自氢或氘；

并且， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  中至少有一个为氘。

在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  至少有一个为氘。

在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^1$ 、 $R^2$  或  $R^3$  至少有一个为氘。

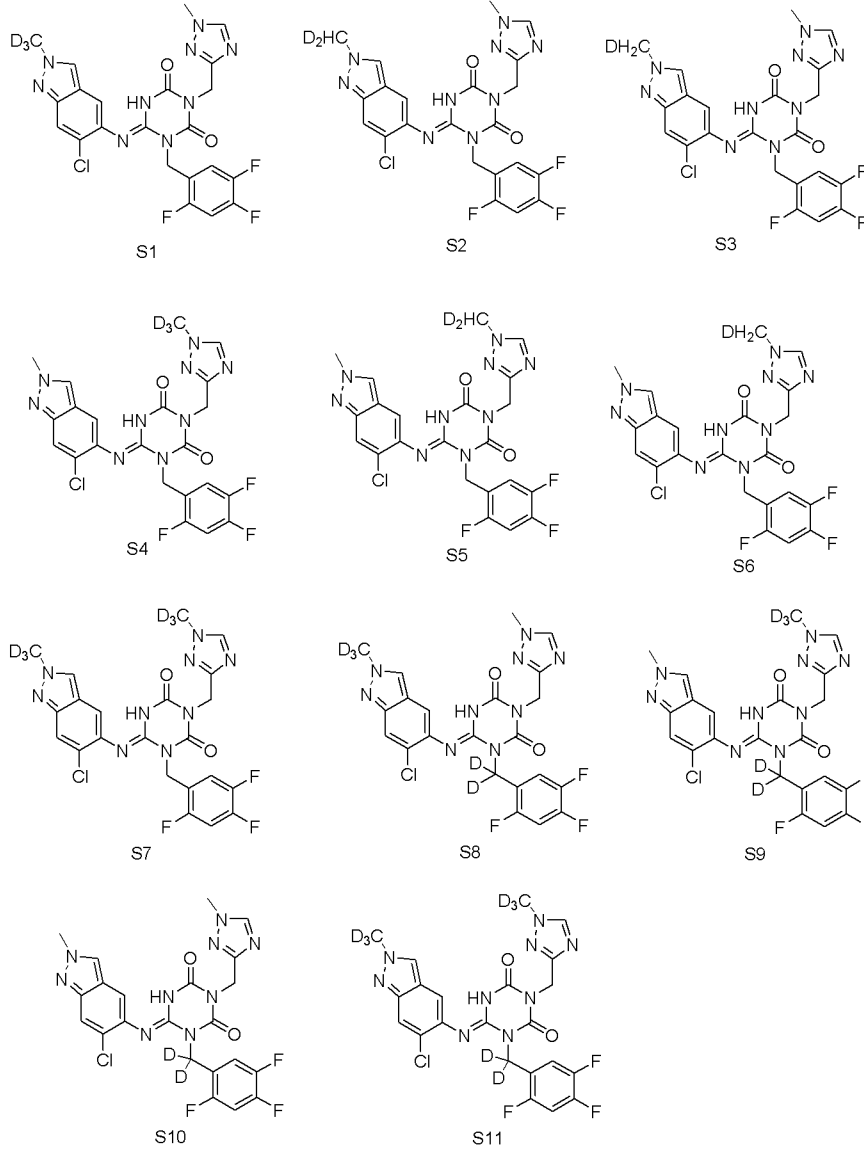
在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  至少有一个为氘。

在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^7$  或  $R^8$  至少有一个为氘。

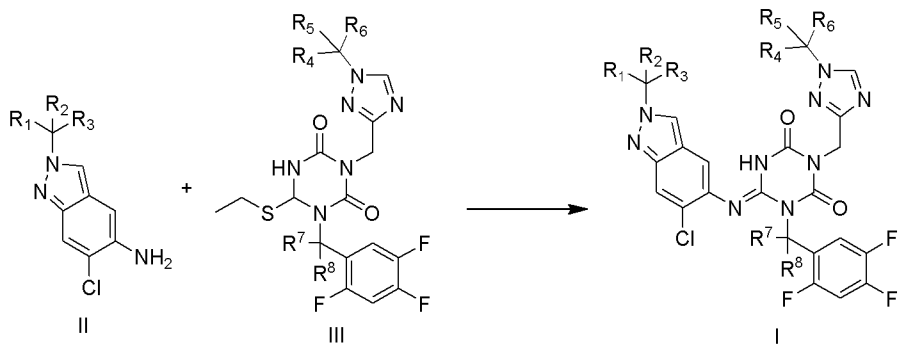
在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^7$

和 R<sup>8</sup> 均为氘。

在一些实施方案中，具有通式 I 所示结构的化合物为以下任一化合物：



本发明提供一种具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物制备方法，其包括以下步骤：在溶剂中，在碱的作用下，将如式 II 所示化合物与如式 III 所示化合物进行如下所示的反应，即可；



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 定义如权利要求1和2所述。

本发明还提供了一种具有通式I所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物在制备3C样半胱氨酸蛋白酶抑制剂中的用途。

本发明还提供了一种具有通式I所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物在制备治疗和/或预防病毒感染性疾病药物中的用途。

进一步地，所述的病毒包括但不限于中东综合征相关冠状病毒（MERS-CoV）、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒（SARS-CoV）、甲型流感病毒、乙型流感病毒、新型冠状病毒肺炎（COVID-19）、西班牙流感病毒、沙粒病毒、布尼亚病毒、狂犬病毒、禽流感病毒、骨髓灰质炎病毒、鼻病毒、腺病毒、埃博拉病毒、肠病毒、甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、肠病毒、HIV病毒、艾柯病毒、丝状病毒、麻疹病毒、黄热病病毒、日本脑炎病毒、西尼罗河病毒、新城病病毒、RS病毒、水泡性口炎病毒、流行性腮腺炎病毒、登革热病毒、柯萨奇病毒、轮状病毒或烟草花叶病毒。

本发明还提供了一种药物组合物，其含有具有通式I所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物，及药学上可接受的载体或辅料。

在所述的药物组合物中，所述的如通式I所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物用量为治疗有效量。

本发明还提供了上述药物组合物在制备3C样半胱氨酸蛋白酶抑制剂中的用途。

本发明还提供了上述药物组合物在制备治疗和/或预防病毒感染性疾病药物中的用途。

进一步地，所述的病毒包括但不限于中东综合征相关冠状病毒（MERS-CoV）、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒（SARS-CoV）、甲型流感病毒、乙型流感病毒、新型冠状病毒肺炎（COVID-19）、西班牙流感病毒、沙粒病毒、布尼亚病毒、狂犬病毒、禽流感病毒、骨髓灰质炎病毒、鼻病毒、腺病毒、埃博拉病毒、肠病毒、甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、肠病毒、HIV病毒、艾柯病毒、丝状病毒、麻疹病毒、黄热病病毒、日本脑炎病毒、西尼罗河病毒、新城病病毒、RS病毒、水泡性口炎病毒、流行性腮腺炎病毒、登革热病毒、柯萨奇病毒、轮状病毒或烟草花叶病毒。

所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如，常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明所述的药物组合物可以任何形式给药，包括注射（静脉内）、粘膜、口服（固体和液体制剂）、吸入、眼部、直肠、局部或胃肠外（输注、注射、植入、皮下、静脉内、动脉内、肌内）给药。本发明的药物组合物还可以是控释或延迟释放剂型（例如脂质体或微球）。固体口服制剂的实例包括但不限于粉末、胶囊、囊片、软胶囊剂和片剂。口服或粘膜给药的液体制剂实例包括但不限于悬浮液、乳液、酏剂和溶液。局部用制剂的实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴剂或血清制剂。胃肠外给药的制剂实例包括但不限于注射用溶液、可以溶解或悬浮在药学上可接受载体中的干制剂、注射用悬浮液和注射用乳剂。所述的药物组合物的其它合适制剂的实例包括但不限于滴眼液和其他眼科制剂；气雾剂：如鼻腔喷雾剂或吸入剂；适于胃肠外给药的液体剂型；栓剂以及锭剂。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的游离体形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的游离体形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸

盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸（形成碳酸盐或碳酸氢盐）、磷酸（形成磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐）、硫酸（形成硫酸盐或硫酸氢盐）、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；有机酸盐还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的游离体形式。化合物的游离体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本发明的“药学上可接受的盐”可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

术语“异构体”是指具有相同化学式而有不同的原子排列的化合物。

术语“代谢产物”是指式 I 所示化合物或其盐通过体内代谢产生的药学活性产物。这种产物可以从例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、葡糖醛酸化、酶促裂解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢产物，包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足够得到其代谢产物的一段时间的方法而产生的化合物。

代谢产物的鉴定典型地通过制备本发明化合物的放射性标记的同位素、将其以可检测的剂量（例如，大于约 0.5 mg/kg）非肠道给予动物，例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴、或人，允许充分的时间以发生代谢（典型地约 30 秒到 30 小时）和从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物。这些产物容易分离，因为它们是被标记的（其它通过利用能够结合存在于代谢物中的抗原表位的抗体分离）。以常规的方式确定代谢物结构，例如，通过 MS，LC/MS 或 NMR 分析。通常，代谢物的分析是以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行的。只要代谢物产物不是以其它方式在体内不能被发现，否则它们可用于本发明化合物的治疗剂量给药的检定测定法。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的



原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 ( $^3\text{H}$ )，碘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 或 C-14 ( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

(1) 本发明的氘代三嗪类化合物对 3C 样半胱氨酸蛋白酶具有很好的抑制活性。

(2) 本发明化合物能够有效提高血药浓度、延长半衰期，并且显著降低了单次给药剂量。

(3) 本发明化合物对冠状病毒感染具有较好的治疗作用。

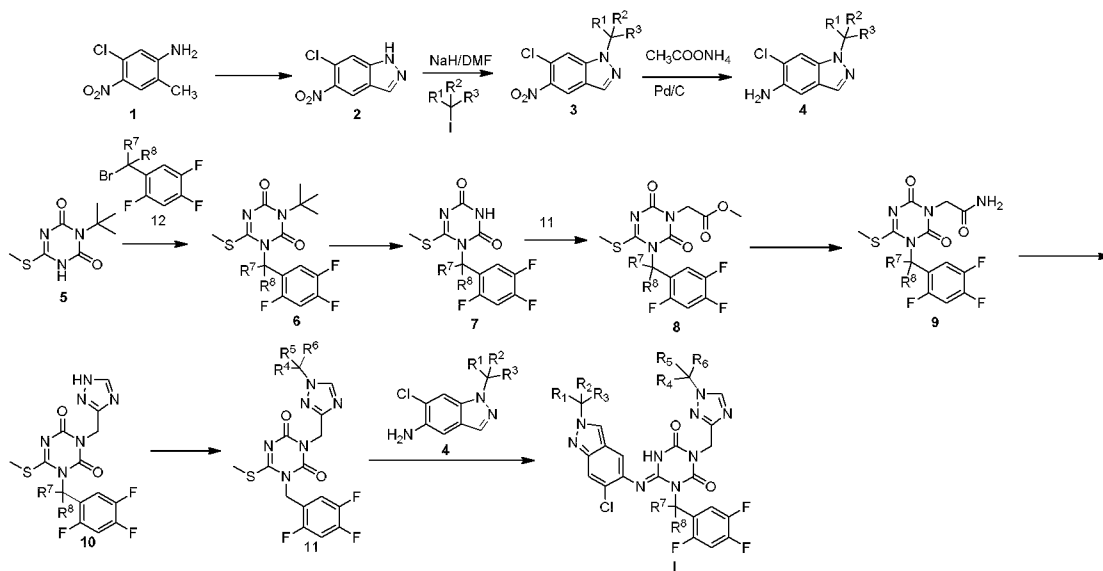
## 附图说明

图 1 为实施例 14 种阳性对照组和化合物 S11 在小鼠感染模型中的抗感染活性。

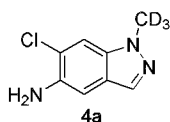
## 具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

### **实施例 1：化合物 S1 的合成**



### 步骤一：氘代化合物 4a 的合成



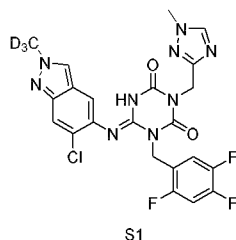
(1) 化合物 1 (37.2g, 0.2 mol) 混悬于水 (190 ml) 和浓盐酸 (50 ml, 0.6 mol) 中, 0°C 下, 将 NaNO<sub>2</sub> 水溶液 (13.80 g, 0.2 mol, 32.20 mL) 滴加至上述溶液中, 然后搅拌 30min, 过滤, 预冷的 NaBF<sub>4</sub> (24.20 g, 0.22 mol) 的水溶液 (90ml) 加入到上述滤液中, 0°C 下搅拌 40min。停止搅拌, 过滤, 冷乙醇和乙醚洗涤滤饼, 收集滤饼、干燥制得重氮盐 (22.5g, 0.097 mol)。将重氮盐溶于 CHCl<sub>3</sub> (231 mL), 将 KOAc (15.15 g, 0.155 mol) 加入到上述溶液中, 室温下搅拌, TLC 监测, 反应完全, 停止搅拌。加水 (200 ml) 淬灭反应, DCM 萃取 (100 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶制得化合物 2 (25.49g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.11 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H)。

(2) 将化合物 2 (19.6 g, 0.1mol) 溶于无水 DMF (300ml) 中, 0°C 下, 分批加入 NaH (4.8g, 0.12mol), 维持 0°C 搅拌 30min, 然后向上述混悬液中加入氘代碘甲烷 (15.9g, 0.11mol), 转移至室温, 继续搅拌反应, TLC 监测, 直至原料反应完全。停止反应, 将反应液置于 0°C 下, 饱和氯化铵溶液 (200ml) 淬灭反应, DCM 萃取 (100ml × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

干燥，过滤，浓缩，柱层析纯化，制得化合物 3 (14.98g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)。

(3) 将化合物 3a (10g, 0.047mol) 溶于甲醇/四氢呋喃 (100ml) 中，加入甲酸铵 (0.187mol, 11.8g) 和 Pd/C (1g)，加热回流，TLC 监测，直至原料反应完全。停止反应，硅藻土抽滤，滤液浓缩，加入 DCM 溶解 (300ml)，水洗，饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，制得化合物 4 (7.8g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H)。

### 步骤二：化合物 S1 的合成



#### (1) 化合物 6a 的合成

将化合物 5 (100 mg, 0.436 mmol) 溶于乙腈 (2ml) 中，向上述溶液中加入碳酸钾 (78.0 mg, 0.567 mmol) 和化合物 12a (0.063 mL, 0.480 mmol)，加热回流反应 2h。冷却至室温，乙酸乙酯稀释反应液，抽滤，滤液浓缩，柱层析分离纯化制得化合物 6a (151 mg, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65 (9H, s), 3.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.03 (2H, s), 6.91-7.01 (2H, m)。

#### (2) 化合物 7a 的合成

向化合物 6a (4.88 g, 13.08 mmol) 中加入 TFA (9.8 mL)，室温下搅拌反应过夜，浓缩，异丙醚打浆，抽滤，收集滤饼，干燥，制得化合物 7a (4.01 g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.20 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.16(2H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 8.25 (1H, br s)。

#### (3) 化合物 8a 的合成

将化合物 7a (2.50 g, 7.88 mmol) 溶于 DMF (15ml) 中，向上述溶液中加入溴乙酸甲酯 (1.2ml, 11.8 mmol)，碳酸钾 (3.27 g, 23.6 mmol) 和碘化钾 (130mg, 0.788mol)，加热至 60°C，反应 4 h。冷却至室温，加入 DCM 稀释反应液，水洗，

饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，制得化合物 8a (2.51g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.08 (dtt, J = 7.9, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

#### (4) 化合物 9a 的合成

将化合物 8a (3.75g, 10 mmol) 溶于甲醇 (30 ml) 中，加入 NaOH 水溶液 (2M, 20 mol, 10 ml)，室温下搅拌 2 h。将反应液转移至 0℃ 下，稀盐酸调节 pH 至 2~3，抽滤，收集滤饼，烘干，得到 8a 脱甲酯的产物。将 8a 脱甲酯产物溶于无水 THF (20 ml) 中，-5℃ 下，向上述溶液中滴加氯甲酸异丁酯 (1.6ml, 12 mmol) 和三乙胺 (2ml, 15mmol)，搅拌 30min。抽滤，滤液浓缩，加入无水 THF (20ml) 溶解，0℃ 下，加入氨/甲醇 (7M, 50mmol, 7ml)，转移至室温搅拌 1h。抽滤，滤液加入 DCM 稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，制得化合物 9a (3.24 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.16 -7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.94 (td, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

#### (5) 化合物 10a 的合成

将化合物 9a (3.6g, 10mmol) 混悬于 DMF-DMA (1.5ml, 11mmol) 中，加热至 95℃，加热 30min 后，冷却至室温，减压蒸掉 DMF-DMA，加入 1,2-二氯乙烷形成共沸物，以保证 DMF-DMA 除干净。然后将上述油状物溶于乙醇 (7ml) 中，无需纯化直接投入后面的反应。乙醇 (30ml) 和醋酸 (7ml) 的混合液在冰浴条件下冷却，向上述溶液中滴加水合肼 (4 ml, 11mol)，滴加完毕后，将前面得到的中间体的乙醇溶液缓慢滴加至上述反应液中，滴加完成后，转移至室温，搅拌反应，TLC 监测，直至原料反应完全，停止反应，减压蒸掉乙醇，加水稀释，过滤，水洗涤滤饼，收集滤饼，干燥，制得化合物 10a (1.92g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.11(s, 1H), 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.12 (dtt, J = 8.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

#### (6) 化合物 11a 的合成

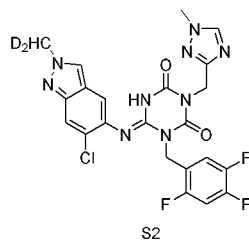
将化合物 10a (3.84g, 10mmol) 溶于 DMF (20ml) 中，加入碳酸钾 (3.45g,

25mmol), 碘甲烷 (7.5ml, 12 mmol), 升温至 80°C, 反应 5h。冷却至室温, 抽滤, DCM 稀释反应液, 水洗, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化, 制得化合物 11a。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.12 (dtt, J = 8.0, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

#### (4) 化合物 S1 的合成

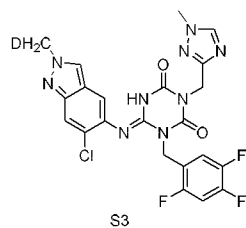
0 °C 下, 向化合物 10a (300 mg, 0.727 mmol) 和 4 (172 mg, 0.946 mmol) 的四氢呋喃溶液中滴加 LHMDS (1M, 1.46 mL, 1.46 mmol), 维持 0°C 搅拌 3h, 然后转移至室温搅拌 40 min。反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液 (2ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (2ml  $\times$  3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化, 制得化合物 S1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O)  $\delta$  3.94 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.46 (1H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS (ESI, m/z): 535 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 2: 化合物 S2 的合成



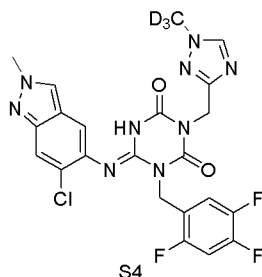
合成方法如实施例 1, 只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O)  $\delta$  9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.18 (3H, s), 3.94 (1H, s). MS (ESI, m/z): 534 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 3: 化合物 S3 的合成



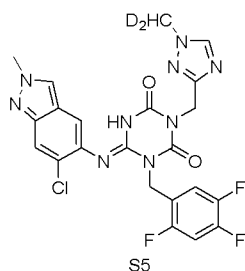
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.18 (3H, s), 3.94 (2H, s). MS (ESI, m/z): 533 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 4: 化合物 S4 的合成



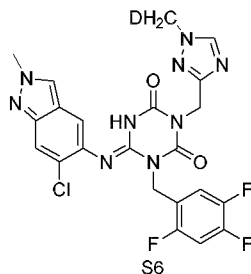
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s), 3.94 (3H, s). MS (ESI, m/z): 535 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 5: 化合物 S5 的合成



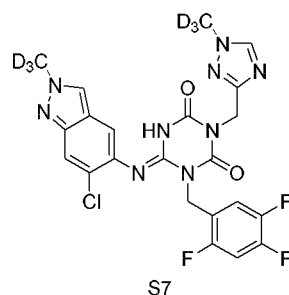
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.18 (s, 1H), 3.94 (3H, s). MS (ESI, m/z): 534 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 6: 化合物 S6 的合成



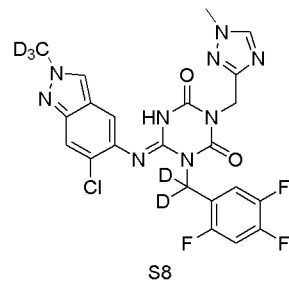
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.18 (s, 2H), 3.94 (3H, s). MS (ESI, m/z): 533(M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 7：化合物 S7 的合成



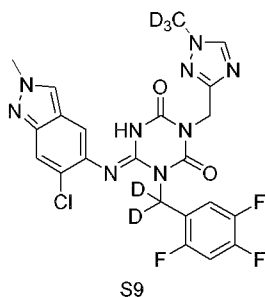
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.08 (2H, s),. MS (ESI, m/z): 538 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 8：化合物 S8 的合成



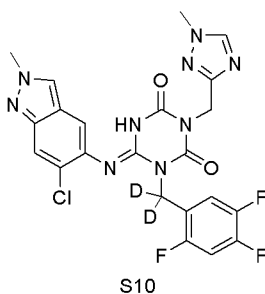
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.08 (2H, s), 4.18 (3H, s). MS (ESI, m/z): 537 (M<sup>+</sup>+1).

#### 实施例 9：化合物 S9 的合成



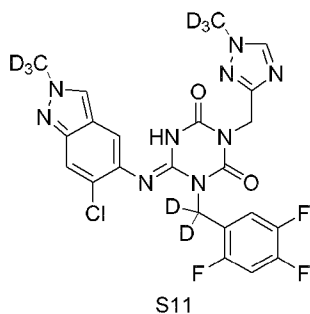
合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.08 (2H, s), 3.94 (2H, s). MS (ESI, m/z): 537 (M<sup>+</sup>+1).

### 实施例 10: 化合物 S10 的合成



合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.08 (2H, s), 4.18(s, 3H), 3.94 (3H, s). MS (ESI, m/z): 534 (M<sup>+</sup>+1).

### 实施例 11: 化合物 S11 的合成



合成方法如实施例 1，只需更换相应的原料即可。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DCl in D<sub>2</sub>O) δ 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.46 (1H, m), 5.08 (2H, s). MS (ESI, m/z): 540 (M<sup>+</sup>+1).



## 实施例 12: SARS-CoV-2 病毒 3C 样半胱氨酸蛋白酶 (3CLpro) 酶抑制活性测试实验

### 1. 3CLpro 蛋白表达与纯化

将全长 3CLpro 蛋白的基因序列构建在表达载体 pET28a(+)载体中并转入大肠杆菌 BL21(DE3)感受态细胞, 在终浓度 0.5 mM IPTG, 25°C 条件下诱导 12 小时后用 Ni-NTA 柱纯化。纯化得到的蛋白经 SDS 检测, 纯度大于 90% 的部分用于进一步用 GE 蛋白质层析纯化系统 AKTA Pure 的 Superdex 200 10/300 GL 纯化, 得到纯度大于 95% 的蛋白, 使用 Nano Drop 测定蛋白浓度, 分装并液氮速冻后放入 -80°C 保存。

### 2. SARS-CoV-2 3CLpro 酶活筛选体系的建立与抑制剂抑制率及药物 IC<sub>50</sub> 的计算

通过荧光共振能量转移 (FRET) 技术测定 SARS-CoV-2 3CLpro 活性及化合物对 SARS-CoV-2 3CLpro 的抑制活性。测定试验中使用带有 SARS-CoV-2 3CLpro 切割位点 (箭头所示) 的荧光底物 (Dabcyl-KTSAVLQ↓SGFRKM-E (Edans)-NH<sub>2</sub>) 和 Tris-HCl 缓冲液 (20mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 10 mM EDTA, pH 7.5)。化合物由 100% DMSO 溶解。10 μl 化合物与 40 μl SARS-CoV-2 3CLpro (终浓度 0.5 μM, Tris-HCl 缓冲液稀释) 在 25°C 孵育 10min, 通过添加 50 μl 荧光底物 (终浓度 20 μM) 引发反应。使用放射共振能量转移荧光分光光度计在 340nm 激发波长和 490nm 吸收波长下检测由于 3CLpro 催化的底物裂解而产生的 Dabcyl 荧光信号。SARS-CoV-2 3CLpro 动力学常数 (V<sub>max</sub> 和 K<sub>m</sub>) 是通过将数据拟合到 Michaelis Menten 方程中得出的,  $V = V_{max} \times [S] / (K_m + [S])$ 。然后根据公式  $k_{cat} = V_{max} / [E]$ , 计算 k<sub>cat</sub>。使用 Tris-HCl 缓冲液将化合物按倍数稀释法进行梯度稀释, 并使用上述相同终浓度的 SARS-CoV-2 3CLpro 和荧光底物体系进行测定。分别在存在和不存在目标化合物的情况下, 确定 3CLpro 催化多肽底物水解的内在 (V<sub>0i</sub>) 和表观 (V<sub>appi</sub>, K<sub>appi</sub>) 催化参数的值。目标化合物与 M<sub>pro</sub> 结合的表观抑制常数 (K<sub>appi</sub>) 由 V<sub>appi</sub> 对固定底物浓度 ([S]) 下抑制剂浓度 ([I]) 的依赖性根据方程  $V_{appi} = V_{app} \times [I] / (K_{appi} + [I])$  得出。目标化合物与 3CLpro 结合的内在抑制常数 (K<sub>i</sub>) 的值根据方程  $K_{appi} = K_i \times (1 + [S] / K_m)$  计算得出。化合物的抑制曲线由 GraphPad Prism 8.0 软件绘制并计算 IC<sub>50</sub> 值。其结果如下表 1

所示，实施例化合物对 SARS-CoV-2 病毒 3CLpro 具有较好的抑制活性，活性优于阳性药 S-217622。

表 1 SARS-CoV-2 病毒 3CLpro 酶抑制活性

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)	化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)
S1	0.018	S7	0.012
S2	0.018	S8	0.015
S3	0.015	S9	0.0145
S4	0.018	S10	0.020
S5	0.017	S11	0.010
S6	0.016	S-217622	0.025

### 实施例 13：细胞毒性以及抗 SARS-CoV-2 病毒感染药效测试实验

**Vero E6 细胞毒性测试：**采用 CCK8 法检测待测化合物对哺乳动物 Vero E6 细胞中的细胞毒性。Vero E6 细胞加入到 96 孔板中，培养过夜。然后，细胞与不同浓度的待测化合物共孵育 48 h。除掉孔板中的培养基，换成新鲜无血清的培养基，加入 10% CCK8 试剂，再在 37 °C 孵育 1 h，随后采用酶标仪检测 450 nm 处吸光度值。

筛选无细胞毒性或细胞毒性较小的化合物进行抗病毒感染的测试，具体操作包括以下步骤：①接种细胞：取处于对数生长期的 Vero-E6 细胞，吸出培养液，用胰酶消化细胞，细胞计数为： $1 \times 10^6$  个/ml；取上述细胞 4 ml，加入培养基 6 ml，制备得到细胞密度为  $4 \times 10^5$  个/ml 的细胞悬液，接种到 96 孔板中，每孔 100 μl，每孔细胞  $4 \times 10^4$  个。②药物预处理细胞：将细胞培养基更换为含有 2% FBS 的 DMEM 培养基，加入相应浓度的药物和 DMSO，每孔 100 μl，之后置于 37 °C 培养箱，预处理 1 h。③病毒感染：取病毒 0.3 ml，加入 45 ml 培养基，混匀，将病毒稀释至 100 TCID<sub>50</sub>/0.05ml；弃去细胞板中的药物培养基垂直悬滴病毒稀释液至 96 孔板内，加样体积 50 μl/孔，同时加入相应的药物培养基（含有相应浓度的药物），加样体积 50 μl /孔，混匀；④孵育：将加好样的细胞培养板在震荡器上混匀，置于 37 °C 培养箱，孵育 1h。孵育结束后，吸去接种有细胞的病毒-血清混合液，加入相应浓度的药物和对照组 DMSO，加样体积 100 μl /孔（100TCID<sub>50</sub>/孔），置于 37 °C CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 48 h；⑤收集上清液体检测病

毒 RNA，用 4% 的多聚甲醛固定染色进行免疫荧光染色分析。

具体实验结果如表 2 所示，实施例化合物细胞毒性较小，对 SARS-CoV-2 病毒感染具有较好的抑制活性，且具有较好的选择指数。

表 2 待测化合物的细胞毒性和抗 SARS-CoV-2 病毒感染活性

化合物编号	Vero 6 细胞毒性 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	抗 病 毒 感 染 活 性 EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
S1	>100 $\mu\text{M}$	0.16
S2	>100 $\mu\text{M}$	0.16
S3	>100 $\mu\text{M}$	0.17
S4	>100 $\mu\text{M}$	0.16
S5	>100 $\mu\text{M}$	0.20
S6	>100 $\mu\text{M}$	0.17
S7	>100 $\mu\text{M}$	0.16
S8	>100 $\mu\text{M}$	0.17
S9	>100 $\mu\text{M}$	0.17
S10	>100 $\mu\text{M}$	0.20
S11	>100 $\mu\text{M}$	0.14
S-217622	>100 $\mu\text{M}$	0.28

#### 实施例 14：化合物 S11 体内抗感染活性测试

雌性 BALB/c 小鼠，首先通过腹腔注射氯胺酮/甲苯噻嗪 (50 mg/kg/5 mg/kg) 使其麻醉，然后将 SARS-CoV-2  $\gamma$  株 ( $1 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/只) 通过鼻内接种构建感染模型，阴性对照组小鼠滴入相同体积的生理盐水。造模成功后，分为空白对照组、S-217622 阳性对照组和给药组，每组 6 只。将化合物 S-217622 和 S11 分别混悬于 0.5% 甲基纤维素，造模成功后立即口服给药一次，12 h 后给药一次。S11 的给药剂量为 2mg/kg, 8mg/kg, 16mg/kg 和 32mg/kg, S-217622 给药剂量为 32mg/kg。病毒感染 24h 后，处死小鼠，观察小鼠肺部病毒滴度。

如图 1 所示，化合物 S11 给药两次后，相对于空白对照组，显著降低感染小鼠的肺匀浆中的病毒低毒，且呈剂量依赖性。阳性对照 S-217622 和化合物 S11 在 16mg/kg 和 32mg/kg 给药剂量下病毒滴度达到最低检出限。

#### 实施例 14: 化合物 S11 的药代动力学性质测试

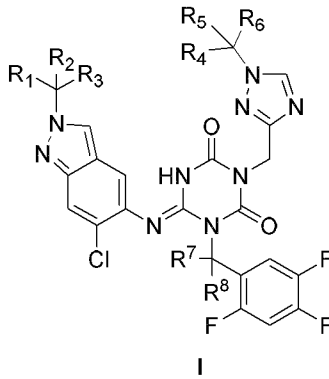
大鼠模型药代动力学性质测试: 口服给药: 将化合物用 DMSO/0.5%甲基纤维素 (400 cP) (1:4) 体系溶解, 给药剂量  $2\mu\text{M}/5\text{ml}/\text{kg}$ 。静脉给药: 将化合物用 DMSO/丙二醇 (v/v=1:1), 给药剂量 ( $1.0\mu\text{mol}/\text{mL}/\text{kg}$ )。于给药后 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 10h, 24h, 从眼底静脉丛连续取血置于分布由肝素的 EP 管中, 8000 rpm/min 离心 5 min 后取上层血浆,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存静脉注射给药, 待 LC-MS/MS 分析, 根据测试所得的血药浓度-时间数据, 采用 WinNonlin 软件求算药代动力学参数。

比格犬药代动力学性质测试: 口服给药: 溶媒为 0.5%甲基纤维素 (400 cP), 给药剂量  $3\text{ mg}/2\text{ mL}/\text{kg}$ 。静脉给药: 溶媒为二甲基乙酰胺/乙醇/20% HP- $\beta$ -CD (v:v:v=2:3:5) 的碳酸盐缓冲液(pH 9.0)。于给药后 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 10h, 24h, 从眼底静脉丛连续取血置于分布由肝素的 EP 管中, 8000 rpm/min 离心 5 min 后取上层血浆,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻存静脉注射给药, 待 LC-MS/MS 分析, 根据测试所得的血药浓度-时间数据, 采用 WinNonlin 软件求算药代动力学参数。

实验结果表明, 化合物 S11 在大鼠中的口服生物利用度为 97%, 半衰期为 5h; 化合物 S-217622 在大鼠中的口服生物利用度为 93%, 半衰期为 2.9h。化合物 S11 在比格犬中的口服生物利用度为 77%, 半衰期为 30 h; S-217622 在比格犬中的口服生物利用度为 69%, 半衰期为 28 h。

## 权利要求书

1、具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，结构如下：



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 或 $R^8$ 独立地选自氢或氘；

并且， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 或 $R^8$ 中至少有一个为氘。

2、根据权利要求 1 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 至少有一个为氘。

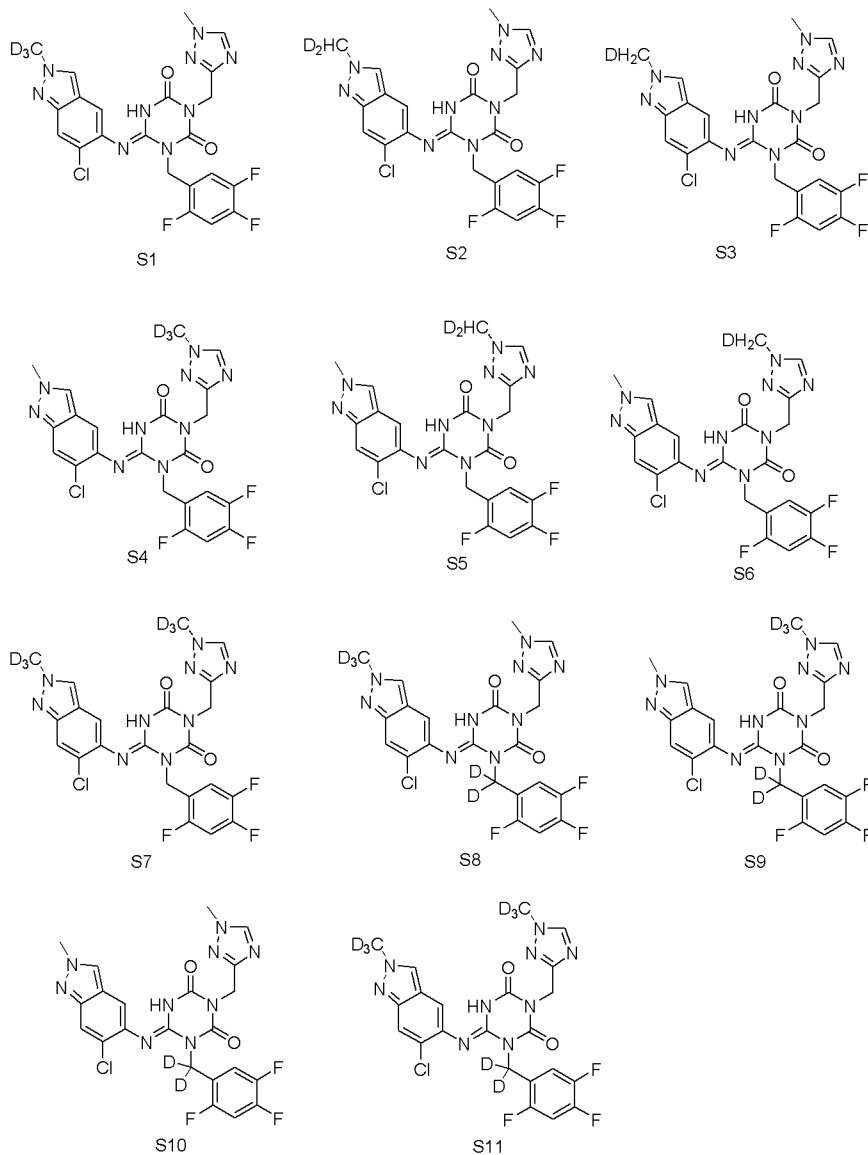
3、根据权利要求 1 和 2 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^1$ 、 $R^2$ 或 $R^3$ 至少有一个为氘。

4、根据权利要求 1 和 2 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^4$ 、 $R^5$ 或 $R^6$ 至少有一个为氘。

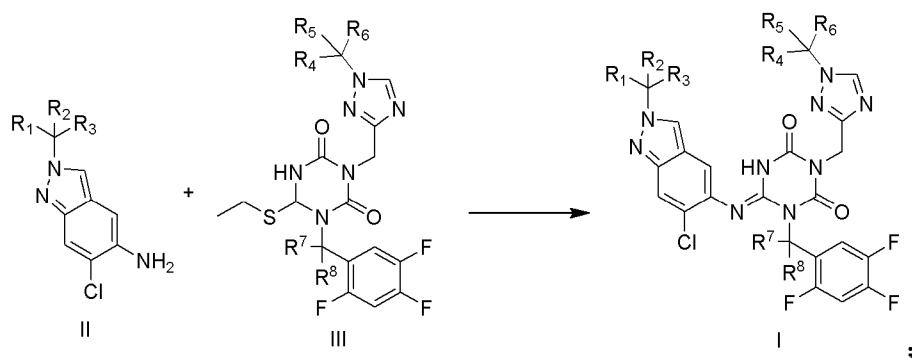
5、根据权利要求 1 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^7$ 或 $R^8$ 至少有一个为氘。

6、根据权利要求 1 和 5 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，所述的  $R^7$ 和 $R^8$ 均为氘。

7、根据权利要求 1-6 所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物，其特征在于，所述的式 I 所示化合物为以下任一化合物：



8、一种如权利要求 1 和 2 中所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：在溶剂中，在碱的作用下，将如式 II 所示化合物与如式 III 所示化合物进行如下所示的反应，即可；



其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>定义如权利要求 1 和 2 所述。

9、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有治疗有效量的一种或多种权利

要求 1-7 中任一所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物，及药学上可接受的载体或辅料。

10、一种如权利要求 1-7 中任一所述的具有通式 I 所示结构的三嗪类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体或代谢产物的用途，其特征在于，用于制备 3C 样半胱氨酸蛋白酶抑制剂或用于制备治疗和/或预防病毒感染性疾病的药物，优选用于制备 3C 样半胱氨酸蛋白酶抑制剂或用于制备治疗和/或预防病毒感染性疾病的药物。

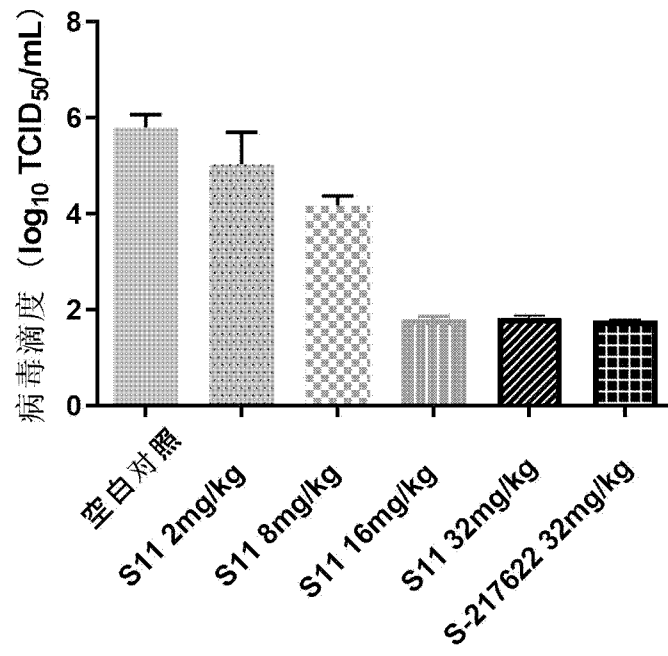


图 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/118629

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

CNABS; CNTXT; CJFD; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方, WANFNAG; 超星读秀, DUXIU; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 药康众拓, 蒋晟, 肖易倍, 郭炳华, 张阔军, 刘春河, 三噪, 氛, 冠状病毒, 3C样半胱氨酸蛋白酶, Triazine, Deuterium, Ensitrelvir, S-217662, 3CLpro, 3CL Protease, Coronavirus, Coronavirus Pneumonia, CoV, COVID, CAS登记号: 2647530-73-0, 结构式1

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114539228 A (MEDICAMENT HEALTH CROWD EXTENSION (JIANGSU) MEDICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 27 May 2022 (2022-05-27) claims 1-10	1-10
PX	CN 114507221 A (BEIJING KEXIANG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 May 2022 (2022-05-17) claims 1-12	1-10
PX	CN 114790198 A (BEIJING KEXIANG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 26 July 2022 (2022-07-26) claims 1-6	1-10
A	WO 2022035911 A2 (TUTELA PHARMACEUTICALS INC.) 17 February 2022 (2022-02-17) description, page 13, lines 29-30	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2022

Date of mailing of the international search report

25 November 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing  
100088, China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2022/118629****C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	McKimm-Breschkin, Jennifer L. et al. "COVID-19, Influenza and RSV:Surveillance-informed prevention and treatment-Meeting report from an isirv-WHO virtual conference" <i>Antiviral Research</i> , Vol. 197, 18 December 2021 (2021-12-18), ISSN: 0166-3542, page 8, right-hand column, 2nd-to-last paragraph-page 9, left-hand column, paragraph 1	1-10
<hr/>		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/118629**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114539228	A	27 May 2022	None			
CN	114507221	A	17 May 2022	None			
CN	114790198	A	26 July 2022	None			
WO	2022035911	A2	17 February 2022	WO	2022035911	A3	17 March 2022
				WO	2022035911	A4	19 May 2022

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/118629

<p><b>A. 主题的分类</b>                  C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b>                  检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)                  C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))                  CNABS;CNTXT;CJFD;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus; 药康众拓, 蒋晟, 肖易倍, 郭炳华, 张阔军, 刘春河, 三嗪, 氘, 冠状病毒, 3C样半胱氨酸蛋白酶, Triazine, Deuterium, Enstitrelvir, S-217662, 3CLpro, 3CL Protease, Coronavirus, Coronavirus Pneumonia, CoV, COVID, CAS登记号: 2647530-73-0, 结构式1</p>																				
<p><b>G. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114539228 A (药康众拓江苏医药科技有限公司) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114507221 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 权利要求1-12</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114790198 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 权利要求1-6</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2022035911 A2 (TUTELA PHARMACEUTICALS INC) 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17) 说明书第13页第29-30行</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>McKimm-Breschkin, Jennifer L. 等. "COVID-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment-Meeting report from an isirv-WHO virtual conference" Antiviral Research, 第197卷, 2021年12月18日 (2021 - 12 - 18), ISSN: 0166-3542, 第8页右栏倒数第2段-第9页左栏第1段</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 114539228 A (药康众拓江苏医药科技有限公司) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求1-10	1-10	PX	CN 114507221 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 权利要求1-12	1-10	PX	CN 114790198 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 权利要求1-6	1-10	A	WO 2022035911 A2 (TUTELA PHARMACEUTICALS INC) 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17) 说明书第13页第29-30行	1-10	A	McKimm-Breschkin, Jennifer L. 等. "COVID-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment-Meeting report from an isirv-WHO virtual conference" Antiviral Research, 第197卷, 2021年12月18日 (2021 - 12 - 18), ISSN: 0166-3542, 第8页右栏倒数第2段-第9页左栏第1段	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 114539228 A (药康众拓江苏医药科技有限公司) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求1-10	1-10																		
PX	CN 114507221 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 权利要求1-12	1-10																		
PX	CN 114790198 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26) 权利要求1-6	1-10																		
A	WO 2022035911 A2 (TUTELA PHARMACEUTICALS INC) 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17) 说明书第13页第29-30行	1-10																		
A	McKimm-Breschkin, Jennifer L. 等. "COVID-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment-Meeting report from an isirv-WHO virtual conference" Antiviral Research, 第197卷, 2021年12月18日 (2021 - 12 - 18), ISSN: 0166-3542, 第8页右栏倒数第2段-第9页左栏第1段	1-10																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:                  "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  "&amp;" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年11月17日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年11月25日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)                  中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>张磊</p> <p>电话号码 (86-512)88996501</p>																			

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/118629

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114539228	A	2022年5月27日	无			
CN	114507221	A	2022年5月17日	无			
CN	114790198	A	2022年7月26日	无			
WO	2022035911	A2	2022年2月17日	WO	2022035911	A3	2022年3月17日
				WO	2022035911	A4	2022年5月19日