

一种酰乙酯多环化合物及其药物组合物和用途

- 5 本申请要求 2023 年 4 月 14 日提交的、发明名称为“一种酰乙酯多环化合物及其药物组合物和用途”、申请号为 202310402118.6 的中国发明专利申请的优先权权益，该专利申请的内容以引用的方式整体并入本文。

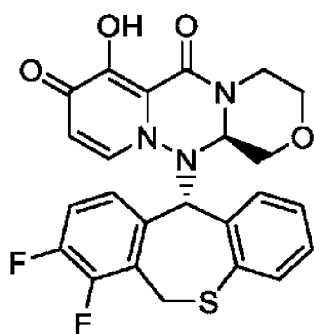
技术领域

- 10 本发明属于但不限于医药技术领域，具体地说，一种酰乙酯多环化合物及其药物组合物和用途。

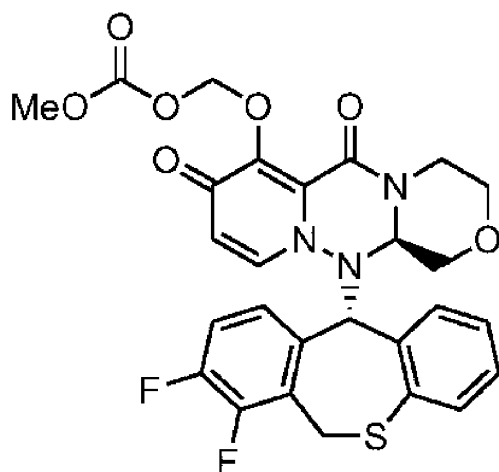
背景技术

- 15 流行性感冒（Influenza）简称流感，是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。流感病毒是引起流感的病原体，属正粘病毒科，系 RNA 病毒。目前已知的小分子抗流感病毒药物，包括神经氨酸酶抑制剂奥司他韦、病毒聚合酶抑制剂玛巴洛沙韦以及 M2 离子通道阻滞剂金刚烷胺等。

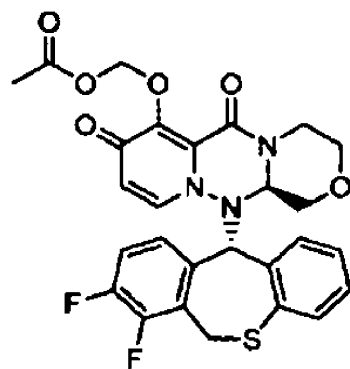
盐野义公司在中国专利 ZL201680037827.7 中公开了巴洛沙韦（Baloxavir）、玛巴洛沙韦（Baloxavir Marboxil）和化合物 II-5:



（巴洛沙韦）



(玛巴洛沙韦)



(II-5)

玛巴洛沙韦是巴洛沙韦的前药，该药物经代谢后具有抗流感病毒活性。

赵蕾在中国专利申请(申请号)CN201910030450.8 公开了氘代的玛巴洛沙韦化合物(例如 I-20 化合物)，并公开了部分化合物的抗流感活性数据。

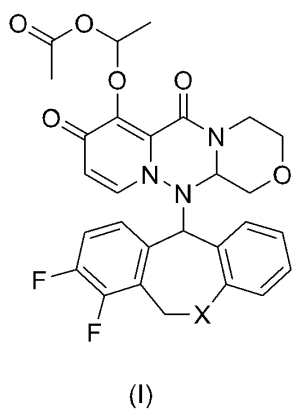
尽管文献已公开了多种巴洛沙韦前药化合物，但是本领域仍渴望生物利用度高、半衰期长、血药浓度高的抗病毒药物。

10 发明内容

本申请提供了一种酰乙酯多环化合物及其药物组合物，其对流感病毒有用预防和治疗活性。

一方面，本申请提供了一种酰乙酯多环化合物，所述酰乙酯多环化合

物是式 (I) 化合物:

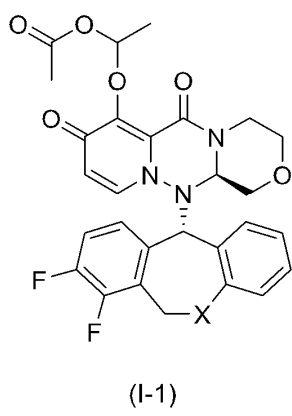


式 (I) 中 X 为 S (硫) 或 Se (硒);

或者式 (I) 化合物的异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素

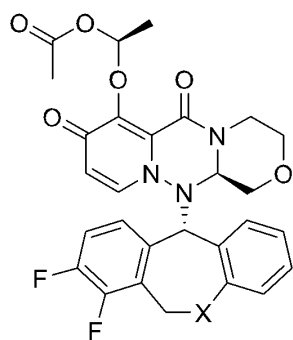
5 标记物。

在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物为式 (I-1) 化合物:



其中, X 为 S (硫) 或 Se (硒)。

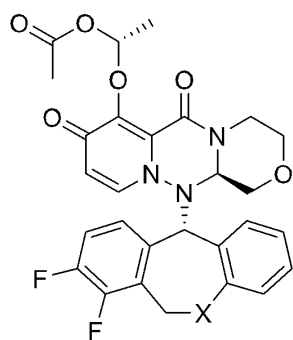
在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物为式 (I-1-1) 化合物:



(I-1-1) ;

其中，X 为 S（硫）或 Se（硒）。

在一些实施方案中，所述式（I）化合物为式（I-1-2）化合物：



(I-1-2) ;

5 其中，X 为 S（硫）或 Se（硒）。

在一些实施方案中，所述式（I）、式（I-1）、式（I-1-1）或式（I-1-2）化合物中，X 为 S。

在一些实施方案中，所述式（I）、式（I-1）、式（I-1-1）或式（I-1-2）化合物中，X 为 Se。

10 在本发明的实施方案中，所述式（I）、式（I-1）、式（I-1-1）或式（I-1-2）化合物任选地为药学上可接受的盐的形式，所述“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的酸加成盐。

所述“药学上可接受的酸加成盐”是指与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐

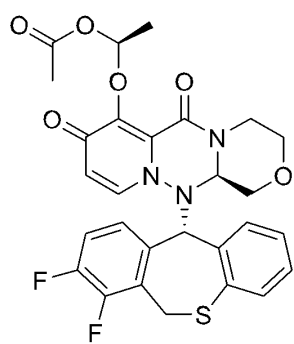
包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和水杨酸盐等。

在本发明的实施方案中，所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物可以是溶剂化物的形式，所述“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂形成的配合物。它们在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。例如，一个与水形成的配合物称为“水合物”。

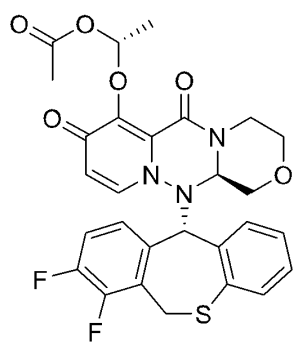
在本发明的实施方案中，本发明的化合物可以含有一个或多个手性中心，并以不同的光学活性形式存在。当化合物含有一个手性中心时，化合物包含对映异构体。本发明包括这两种对映异构体和对映异构体的混合物，如外消旋混合物。对映异构体可以通过本领域已知的方法拆分，例如结晶以及手性色谱等方法。当本发明的化合物含有多于一个的手性中心时，可以存在非对映异构体。本发明包括拆分过的光学纯的特定异构体以及非对映异构体的混合物。非对映异构体可由本领域已知方法拆分，比如结晶以及制备色谱。

在本发明的实施方案中，所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物可以是同位素标记物，所述的同位素包括具有相同原子数但不同质量数的原子，可掺入本发明所述的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，例如， ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明还包括用于制造该同位素标记的标记方法，以及同位素标记物可用作代谢药动力学研究和/或诊断工具的用途。

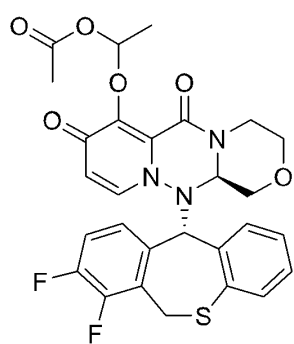
在一些实施方案中，本发明提供的所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物选自：



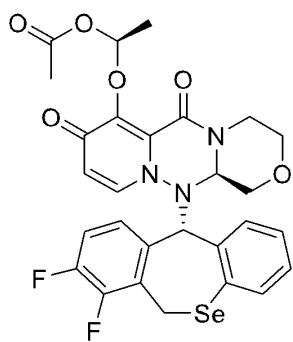
(I-1-1-1)



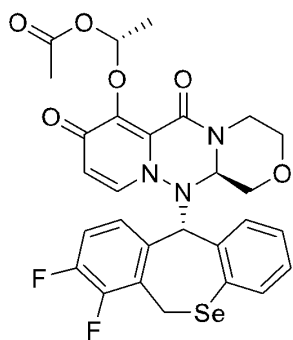
(I-1-1-2)



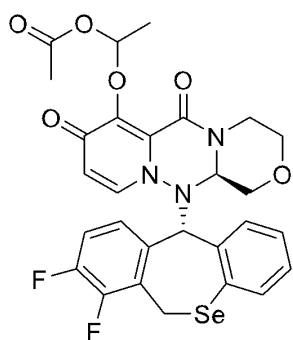
(I-1-1-3)



(I-1-1-4)



(I-1-1-5)



(I-1-1-6)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物。

- 5 又一方面，本发明提供了含有上述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物的药物组合物。在本发明的实施方案中，所述药物组合物中本发明所述化合物是以治疗有效量存在。

在一些实施方案中，所述药物组合物通常包含药学上可接受的载体，

如药学上可接受的稀释剂、赋型剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、润滑剂、香味剂、甜味剂等。所述药物组合物可以采用任何一种合适的剂型，具体可以是片剂、粉剂、胶囊、颗粒剂、口服液、注射剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂、洗剂、纳米制剂等。

在一些实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种治疗剂，所述治疗剂可选自神经氨酸酶抑制剂、核苷类药物、PB2 抑制剂、PB1 抑制剂、M2 抑制剂或其他抗流感药物等。

在又一方面，本发明提供了所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物，或者药物组合物，用于在预防和/或治疗病毒感染性疾病中使用，可选地，所述病毒感染性疾病为流感病毒引起的感染性疾病，例如甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。

在又一方面，本发明提供了所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物，或者所述药物组合物在制备预防和/或治疗病毒感染性疾病的药物中的应用，可选地，所述病毒感染性疾病为流感病毒引起的感染性疾病，例如甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。

在又一方面，本发明提供了一种预防和/或治疗病毒感染性疾病的方法，所述方法包括对有相应需要的个体施用所述式 (I)、式 (I-1)、式 (I-1-1) 或式 (I-1-2) 化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物，或者所述药物组合物；可选地，所述病毒感染性疾病为流感病毒引起的感染性疾病，例如甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。

附图说明

图 1 是实施例 2 的式 (I-1-1-1) 化合物的 LC-MS 的质谱图；

图 2 是实施例 2 的式 (I-1-1-2) 化合物的 LC-MS 的质谱图；

- 图 3 是对比例 1 的式 (I-20) 化合物的 LC-MS 的质谱图;
- 图 4 是对比例 2 的式 (II-5) 化合物的 LC-MS 的质谱图;
- 图 5 是实施例 3 的式 (I-1-1-6) 化合物的 LC-MS 的质谱图;
- 图 6 是实施例 2 的式 (I-1-1-1) 化合物的单晶衍射图;
- 5 图 7 为给予各组药物后小鼠的体重变化率;
- 图 8 为给予各组药物后小鼠的存活率;
- 图 9 为 SD 大鼠单次口服灌胃给予不同药物后的药一时曲线图;
- 图 10 为食蟹猴单次口服灌胃给予不同药物后的药一时曲线图。

10 具体实施方式

下面通过实施例来进一步描述本发明。对于本领域技术人员而言, 根据本发明的教导, 采用现有技术对下列实施例进行等同替换式改进仍属于本发明的保护范围。

缩写

15	ESI	电喷雾
	T _{max}	达峰时间
	C _{max}	最大血药浓度
	AUC _{0-t}	血药浓度-时间 (0-t) 曲线下面积
	AUC _{0-∞}	血药浓度-时间 (0-∞) 曲线下面积
20	t _{1/2}	半衰期
	DMSO	二甲基亚砷
	TMS	四甲基硅烷
	NBS	N-溴代丁二酰亚胺

AIBN	偶氮二异丁腈
TsOH	对甲苯磺酸
MsOH	甲磺酸

5 仪器

在本发明的实施例中，质谱仪器为：Agilent 6120 液质联用仪。

色谱柱：KROMASIL- C18 （250×4.6mm，5μm）

流动相：0.1%甲酸-乙腈（60：40）

10 紫外检测波长：254nm

流速：1.0ml/min

质谱：ESI

核磁共振仪为：Varian INOVA-400；

溶剂：DMSO-d6；内标：TMS

15

单晶射线衍射仪：

单晶 X 射线衍射面探测器 Nonius cad4；

温度：20℃；

检测样品特性、状态：颗粒。

20 实施例 1

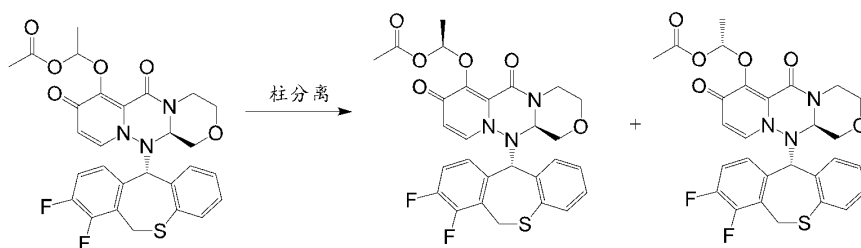
反应瓶中加入巴洛沙韦 500mg、1-溴乙基乙酸酯 180mg、碳酸钾 210mg、二氯甲烷 8ml，25℃反应 12 小时。过滤，滤液浓缩，用乙酸乙酯/正己烷（3/1）过柱得到浅黄色固体“化合物 I-1-1-3” 512mg，收率 87%。

ESI:[M+H]⁺570.2。

25 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 - 7.63 (m, 0.5H), 7.40 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1.5H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 16.9, 7.7 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 5.2 Hz, 0.5H), 6.29 (q, J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.71 (q, J

= 7.3 Hz, 1.5H), 5.54 (s, 0.5H), 5.46 – 5.36 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1.5H),
 4.23 (t, J = 6.5Hz, 0.5H), 4.04 (t, J = 13.4 Hz, 1.5H), 3.97 (dd, J = 10.6, 3.0 Hz,
 0.5H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.47 (t, J = 10.3Hz, 0.5H), 3.31 – 3.22 (m, 1.5H),
 2.93 (q, J = 11.3, 9.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 1.94 (s, 1.5H), 1.63 (dd, J =
 5 19.6, 5.3 Hz, 3H)。

实施例 2



取 500mg “化合物 I-1-1-3” 用 3ml 二氯甲烷溶解，1.5g 硅胶拌样。层析柱中用乙酸乙酯/正己烷(1/1)装入硅胶 20g, 并用乙酸乙酯/正己烷(1/1)
 10 洗脱，过柱。得到浅黄色固体 “化合物 I-1-1-1” 165mg 和 “化合物 I-1-1-2” 252mg。

“化合物 I-1-1-1”：

ESI:[M+H]⁺ 570.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz,
 15 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.4 Hz, 1H),
 6.50 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.46 – 5.37 (m,
 1H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 4.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz,
 1H), 3.66 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m,
 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

20 化合物 I-1-1-1 单晶衍射图见图 6。Cu Ka 辐射，波长=1.54178Å 检测。

根据单晶 X-射线衍射数据分析，该样品分子式 C₂₈H₂₅F₂N₃O₆S，晶体属于单斜晶系，晶胞参数 a=7.2738(1)Å, b=18.5103(3) Å, c=10.0095(2) Å, 晶胞体积 V=1300.94(4) Å³, 密度 Dx=1.454mg/m³, Z=2, F(000)=592。分子结构中存在六个环，其中一个七元环，三个六元环，两个苯环，结构

中手性碳原子与目标物手性一致。

“化合物 I-1-1-2”：

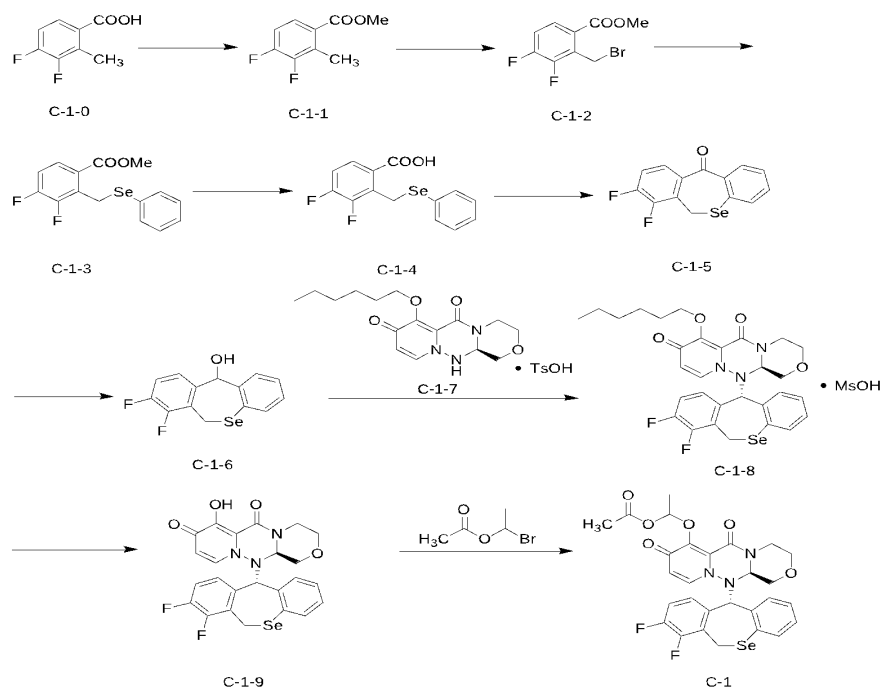
ESI:[M+H]⁺570.2。

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (ddd, J = 15.3, 9.4, 6.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.29 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 5.76 – 5.68 (m, 2H), 5.44 – 5.36 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.66 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

10

实施例 3

化合物 C-1 (化合物 I-1-1-6) 反应路线如下所示：



实施例 3-1

向反应瓶内依次加入 20g C-1-0、60mL N,N-二甲基乙酰胺，22g 硫酸二甲酯和 18g 碳酸氢钠，升温至 40~50℃ 反应 4h，降至室温，缓慢滴加 180ml

15

水,滴毕,室温析晶3小时,过滤,滤饼经真空干燥得19.1g白色固体C-1-1,收率88.7%。

实施例 3-2

向反应瓶内依次加入7g C-1-1、6.65g *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和0.77g 偶氮二异丁腈(AIBN)和70mL 氯仿。升温至60~70℃反应4小时,降至室温,抽滤,滤液中加入10mL 10%亚硫酸钠水溶液,分液,水相用100mL 二氯甲烷分三次萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥1小时,过滤,滤液减压浓缩至干得8.67g 油状物 C-1-2,收率87.0%。

实施例 3-3

向反应瓶内依次加入45mL 水、30.5g 磷酸二氢钠、3g 二苯基二硒醚和2.2g 锌粉,室温搅拌1小时,加入4.48g C-1-2,室温反应过夜,抽滤,滤液用100mL 乙酸乙酯分两次萃取,分液,有机相用无水硫酸钠干燥1小时,过滤,滤液减压浓缩至干得5.44g 油状物 C-1-3,收率94.4%。

实施例 3-4

向反应瓶内依次加入19.15g C-1-3、140mL 甲醇、7.5g 氢氧化钠和70mL 水,升温至60~70℃反应2小时,抽滤,滤饼用60mL 水分两次淋洗,滤液用1N 盐酸调节pH至7,加入300mL 乙酸乙酯分三次萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥1小时,过滤,滤液减压浓缩至干得12.46g 固体 C-1-4,收率67.9%。

实施例 3-5

向反应瓶内依次加入4.7g C-1-4和98.7g 多聚磷酸,升温至120℃反应3小时,降至室温,将反应液倒入200mL 水中,用120mL 二氯甲烷分三次萃取,分液,合并有机相,有机相中加入6.8g 活性炭脱色,过滤,滤液减压浓缩至干得2.84g 油状物 C-1-5,收率63.9%。

实施例 3-6

向反应瓶内依次加入2.84g C-1-5和56.8g 甲醇,分批加入1.35g 硼氢化钠,室温反应过夜,反应液用1N 盐酸调节pH至7,然后用80mL 二氯

甲烷分两次萃取，分液，合并有机相，有机相用 40mL 饱和食盐水洗涤，分液，有机相中加入 2g 无水硫酸钠干燥 1 小时，过滤，滤液减压浓缩至干得固体 2.36g C-1-6，收率 82.6%。

实施例 3-7

5 向反应瓶内依次加入 5mL 乙酸乙酯、5mL 环己烷、1.88g C-1-7 和 1.76g C-1-6，搅拌 30 分钟，加入 4.68g 1-正丙基磷酸酐和 0.71g 甲磺酸，升温至 60~70℃，保温反应 24 小时，将反应液冷却至室温，加入 10mL 水，用 5mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 2g 无水硫酸钠干燥 1 小时，过滤，滤液减压浓缩至干，浓缩物用 5mL 乙酸乙酯和 4mL 环己烷溶解，滴加 0.55g 甲磺酸，
10 滴毕，控温 0~10℃搅拌析晶 2 小时，过滤，滤饼经真空干燥得到 1.58g 白色固体 C-1-8，收率 58.4%。

实施例 3-8

向反应瓶内依次加入 1.58g C-1-8、0.61g 氯化锂和 5mL *N*-甲基吡咯烷酮，搅拌并升温至 75~80℃，加入 0.08g 甲磺酸，保温反应 17 小时，降温
15 至 20~30℃，保温滴加 10mL 水，滴毕，降温至 5~10℃，保温搅拌 2 小时，过滤，滤饼经真空干燥得到 0.84g 棕黄色化合物 C-1-9，收率 71.23%。

实施例 3-9

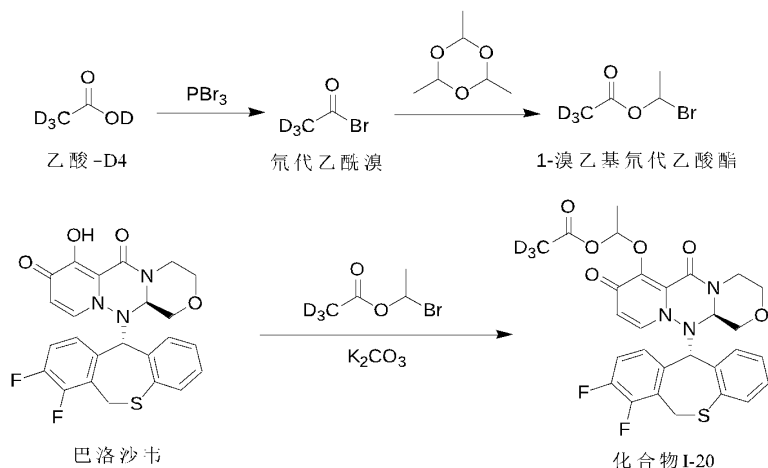
向反应瓶内依次加入 0.8g 化合物 C-1-9、0.4g 1-溴乙基乙酸酯、0.41g 碳酸钾、16mL 乙腈，搅拌并控温 40~50℃反应 5h，降温至室温，过滤，
20 滤饼用二氯甲烷淋洗 2 次，得到的滤液用乙酸乙酯/正己烷=1/1 过柱，洗脱液浓缩至干后用 10mL 正己烷打浆，过滤，得到 0.35g 化合物 C-1（化合物 I-1-1-6）。

ESI:[M+H]⁺ 618.05，见图 5。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.25– 6.50 (m, 2H), 5.85 – 5.62 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.28 (ddd, J = 12.2, 9.2, 2.5 Hz, 2H), 4.50 (dt, J = 10.0, 2.9 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 13.7, 3.0 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 3.71–3.64 (m, 2H), 3.51 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.36 – 3.21 (m,

3H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.03 (d, 6H), 1.62 (dd, $J = 5.3$ Hz, 6H)

对比例 1



向反应瓶内加入 5mL 三溴化磷，降温至 0°C，滴加 10g 乙酸-D4，滴
5 毕，升温至 45~50°C 保温反应 1 小时，升温至 75~80°C 常压蒸馏，得 12.53g
油状物氘代乙酰溴，收率 63.74%。

向反应瓶内依次加入 12.5g 氘代乙酰溴和 0.01g 氯化锌，降温至
-15~-10°C，控温滴加 4.36g 三聚乙醛，滴毕，升温至 0~10°C 反应 5 小时，
滴加 80mL 水，滴毕，加入 50mL 二氯甲烷，萃取，分液，有机相再用 80mL
10 水洗涤，分液，有机相中加入 2g 无水硫酸钠干燥 1 小时，过滤，控温 20~30°C
将滤液减压浓缩至干，得 10.45g 油状物 1-溴乙基氘代乙酸酯，收率 61.47%。

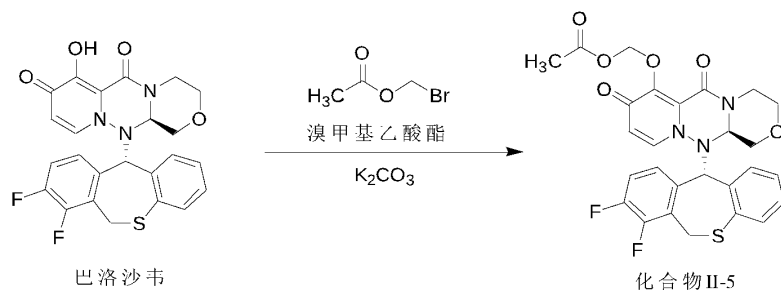
向反应瓶内依次加入 1.5g 巴洛沙韦、0.85g 1-溴乙基氘代乙酸酯、0.86g
碳酸钾、30mL 乙腈，搅拌并控温 40~50°C 反应 15h，降温至室温，过滤，
滤饼用二氯甲烷淋洗 2 次，得到的滤液用乙酸乙酯/正己烷=1/1 过柱，洗脱
15 液浓缩至干后用 30mL 正己烷打浆，过滤，得到 1.2g 化合物 I-20。

ESI: $[M+H]^+$ 573.2，见图 3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.18 – 7.08 (m,
6H), 7.00 (ddd, $J = 15.3, 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 6.86 (dtd, $J = 10.3, 7.2, 1.4$ Hz, 2H),
6.50 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.28 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 3H), 5.54 (s,
20 1H), 5.41 (ddd, $J = 14.6, 7.4, 2.4$ Hz, 2H), 4.42 (ddt, $J = 12.0, 6.4, 2.7$ Hz, 4H),

4.08 – 3.95 (m, 4H), 3.68 (ddd, $J = 14.3, 11.5, 3.2$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 1.63 (dd, $J = 20.1, 5.3$ Hz, 6H)。

对比例 2



向反应瓶内依次加入 1.5g 巴洛沙韦、0.77g 溴甲基乙酸酯、0.86g 碳酸钾、30mL 乙腈，搅拌并控温 40~50°C 反应 10h，降温至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗 2 次，得到的滤液用乙酸乙酯/正己烷=1/1 过柱，洗脱液浓缩至干后用 30mL 正己烷打浆，过滤，得到 1.1g 化合物 II-5。

ESI: $[M+H]^+$ 556.2, 见图 4。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.40(m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.74 – 5.65 (m, 4H), 5.43 (dd, $J = 14.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.43 (td, $J = 11.2, 10.6, 2.7$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.94 (ddd, $J = 14.6, 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)。

抗流感病毒体内外活性测试:

1、体外抗流感病毒活性

将处于对数生长期状态良好的 MDCK 细胞，按 2.5×10^4 个/孔接种于 96 孔板中。除正常对照组外，其余每孔加入 100TCID₅₀ 感染量的 H1N1 甲型流感病毒株 A/FM/1/47，置恒温 CO₂ 培养箱静置 1h，然后加入连续稀

释的化合物 I-1-1-1、化合物 I-1-1-2、化合物 I-1-1-3、化合物 I-1-1-6、化合物 I-20、化合物 II-5、玛巴洛沙韦。加药的细胞培养板 35℃ 下继续培养 72h，根据上清病毒检测结果确定受试药物抑制病毒复制的作用，最后根据 Reed-Muench 法计算药物抑制病毒复制的 EC_{50} 。

- 5 结果显示，化合物 I-1-1-6、II-5、I-20、I-1-1-1、I-1-1-2、I-1-1-3、玛巴洛沙韦的体外抑制 H1N1 (FM1) 流感病毒复制的 EC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) 分别为：0.32、0.32、0.32、0.32、0.032、0.32、0.32。其中，I-1-1-2 化合物显示出强效抑制 H1N1 流感病毒复制的作用。

2、体内抗流感病毒活性

- 10 将体重 19-21g 的雌性 SPF 级 ICR 小鼠随机分为 5 组，每组 10 只。分别为空白溶媒组、化合物 I-1-1-2 (低剂量组 1mg/kg 和高剂量组 5mg/kg)、玛巴洛沙韦 (低剂量组 1mg/kg 和高剂量组 5mg/kg)。通过移液管吸取适量 FM1 鼠肺适应 H1N1 甲型流感毒株 (A/FM/1/47) 经鼻接种。于感染后 2h 开始给药，每天给药两次，连续给药 6 天。空白溶媒为
15 1%DMSO/4%PEG300/2%吐温 80 (v/v) 的水溶液。

试验期间每天观察动物发病情况，记录小鼠体重变化率、死亡数，共观察 15 天，并计算存活率。存活率 (%) = 试验结束时存活动物数量 / 参与试验动物数量 $\times 100\%$ 。

- 研究结果显示：(1) 式 I-1-1-2 化合物高剂量组 5mg/kg 和玛巴洛沙韦高剂量组 5mg/kg 对 H1N1 鼠肺适应株引起的致死性感染有明显保护作用，
20 整个研究中小鼠均存活，两组间体重变化无显著性差异。(2) 相较于玛巴洛沙韦低剂量组 1mg/kg，式 I-1-1-2 化合物低剂量组 1mg/kg 的小鼠存活率更高，并且小鼠体重降低程度更低，表现出更优的保护作用。如图 7、图 8 所示。

25

生物学测试 1-大鼠 PK 研究

1. 研究目的

SD 大鼠单次口服灌胃给予不同组别药物，包括：化合物 I-1-1-2、化

合物 I-1-1-3、化合物 I-1-1-6、化合物 I-20、化合物 II-5、玛巴洛沙韦。给药后采集不同时间点的血浆检测药物含量,计算并对比不同组别药物在 SD 大鼠体内的药代动力学参数。

2. 供试品、对照品及其它溶媒、介质信息

5 2.1 供试品

2.1.1	名称: 化合物 I-1-1-2	批号: 20230504-1
2.1.2	名称: 化合物 I-1-1-3	批号: 20231227-1
2.1.3	名称: 化合物 I-1-1-6	批号: 20240203-1
2.1.4	名称: 化合物 I-20	批号: 20231205-1
2.1.5	名称: 化合物 II-5	批号: 20231201-1
2.1.6	名称: 玛巴洛沙韦	批号: BLX-705-220505

2.2 溶媒

2.2.1	名称: 十二烷基硫酸钠 (SDS)	批号: 20210426
2.2.2	名称: 乙醇	

3. 实验系统

3.1 动物分组

选用 SD 大鼠 48 只, 体重为 180g~220g, 雌雄各半, 按体重随机分为
10 6 组, 每组 8 只。动物分组信息如下:

表 1 SD 大鼠的分组与识别

剂量组	组别号	性别	动物数 (只)
化合物 I-1-1-2	1	雄 (M)	4
		雌 (F)	4
化合物 I-1-1-3	2	雄 (M)	4
		雌 (F)	4

化合物 I-1-1-6	3	雄 (M)	4
		雌 (F)	4
化合物 I-20	4	雄 (M)	4
		雌 (F)	4
化合物 II-5	5	雄 (M)	4
		雌 (F)	4
玛巴洛沙韦	6	雄 (M)	4
		雌 (F)	4

3.2 给药及样品采集

SD 大鼠随机分组后，在给药前禁食 12h 以上，可自由饮水。给药前 1 小时至给药后 1 小时内禁止饮水。给药后 4 小时给食。各组按单次口服灌胃 3.0mg/kg 剂量进行给药。各组动物于给药前 0h 及给药后 5min、10min、15min、30min、1、2、4、6、10、24、30h 颈静脉采血约 0.2mL 置 EDTA-K2 抗凝管中。

3.3 生物样本分析

全血收集后 4℃，4000rpm 离心 10min 分离获得血浆，置于-80℃冰箱冻存待检。以 LC-MS/MS 方法测定各组样品的血浆药物浓度。

使用 Phoenix winnonlin 8.0 非房室模型计算 PK 参数。数据分析包含 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 等药代动力学参数。

4. 试验结果

4.1 笼旁观察

所有动物给药后笼旁观察均未见明显异常。

4.2 检测结果

SD 大鼠单次口服灌胃给予相同剂量的各组化合物后，主要药代动力学参数如表 2 所示，药一时曲线如图 9 所示。

表 2 SD 大鼠单次口服灌胃给予不同药物后的药代动力学参数

参数	组别					
	化合物 I-1-1-2	化合物 I-1-1-3	化合物 I-1-1-6	化合物 I-20	化合物 II-5	玛巴洛沙韦
T _{max} (hr)	3.51±1.8	4.74±0.9	3.2±1.3	4.68±1.2	4.23±0.9	2.2±1.1
C _{max} (ng/mL)	17.3±4.7**###	15.1±4.2*##	14.6±5.4##	10.8±3.2	10.6±2.8	12.6±6.8 [#]
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	154±43.8**###	122±29.7*##	118±24.3##	84.6±24.6	75.8±29.5	108±33.3 [#]
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	166±43.0	125±29.8	121±38.5	90.4±33.5	82.6±26.7	117±34.7
t _{1/2} (hr)	6.86±3.6	6.17±2.7	5.54±1.1	4.74±0.9	4.23±0.9	6.02±2.6

注：(1)与玛巴洛沙韦组相比，** $P<0.01$ ；* $P<0.05$ 。(2)与化合物 I-20 和化合物 II-5 相比，### $P<0.001$ ；## $P<0.01$ ；# $P<0.05$ 。

研究结果：

- 5
- (1) SD 大鼠单次口服灌胃给予相同剂量的化合物后，各组的大鼠生物利用度 (C_{max} 和 AUC_{0-t}) 按降序排序为：化合物 I-1-1-2>化合物 I-1-1-3>化合物 I-1-1-6>玛巴洛沙韦>化合物 I-20>化合物 II-5。

(2) 与化合物 I-20 组和化合物 II-5 组相比，化合物 I-1-1-2 组、化合物 I-1-1-3 组和玛巴洛沙韦组大鼠的生物利用度 (C_{max} 和 AUC_{0-t}) 显著提高，

10

有统计学差异 (分别为 $P<0.001$ 、 $P<0.01$ 和 $P<0.05$)。

(3) 与玛巴洛沙韦组相比，化合物 I-1-1-2 组和化合物 I-1-1-3 组大鼠的生物利用度的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 显著提高，有统计学差异 (分别为 $P<0.01$ 和 $P<0.05$)。

(4) 化合物 I-1-1-2 组的半衰期最长 (t_{1/2})，其次是化合物 I-1-1-3 组、

15

玛巴洛沙韦组和化合物 I-1-1-6 组。提示这几组化合物有较长时间维持药效的潜力。

生物学测试 2-食蟹猴 PK 研究

1. 研究目的

采用食蟹猴单次经口灌胃给予不同组别药物，包括：化合物 I-1-1-2、化合物 I-1-1-3、玛巴洛沙韦。给药后采集不同时间点的血浆检测药物含量，计算并对比不同组别药物在食蟹猴体内的药代动力学参数。

2. 供试品、对照品及其它溶媒、介质信息

5 2.1 供试品

- 2.1.1 名称：化合物 I-1-1-2批号：20230504-1
- 2.1.2 名称：化合物 I-1-1-3批号：20231227-1
- 2.1.3 名称：玛巴洛沙韦批号：BLX-705-220505

2.2 溶媒

- 2.2.1 名称：十二烷基硫酸钠（SDS）批号：20210426
- 2.2.2 名称：乙醇

3. 实验系统

3.1 动物分组

10 选用食蟹猴 24 只，年龄 3-5 岁，体重为 3~7kg，雌雄各半，按体重随机分为 3 组，每组 8 只。动物分组信息如下：

表 3 食蟹猴的分组与识别

剂量组	组别号	性别	动物数（只）
化合物 I-1-1-2	1	雄（M）	4
		雌（F）	4
化合物 I-1-1-3	2	雄（M）	4
		雌（F）	4
玛巴洛沙韦	3	雄（M）	4
		雌（F）	4

3.2 给药及样品采集

食蟹猴随机分组后，在给药前禁食 12h 以上，可自由饮水。给药前 1

小时至给药后 1 小时内禁止饮水。给药后 4h 给食。各组按单次口服灌胃 5.0mg/kg 剂量进行给药。各组动物于给药前 0h 及给药后 5min、10min、15min、30min、1、2、4、6、8、12、24、48h (D2) 颈静脉采血约 1.0mL 置 EDTA-K2 抗凝管中。

5 **3.3 生物样本分析**

全血收集后 4℃，4000rpm 离心 10min 分离获得血浆，置于-80℃冰箱冻存待检。以 LC-MS/MS 方法测定各组样品的血浆药物浓度。

使用 Phoenix winnonlin 8.0 非房室模型计算 PK 参数。数据分析包含 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、t_{1/2} 等药代动力学参数。

10 **4. 试验结果**

4.1 笼旁观察

所有动物给药后笼旁观察均未见明显异常。

4.2 检测结果

食蟹猴单次口服灌胃给予相同剂量的各组化合物后，主要药代动力学参数如表 4 所示，药一时曲线如图 10 所示。

表 4 食蟹猴单次口服灌胃给予不同组别药物后的药代动力学参数

参数名称	组别		
	化合物 I-1-1-2	化合物 I-1-1-3	玛巴洛沙韦
T _{max} (hr)	4.83±1.3	5.33±3.8	2.5±0.8
C _{max} (ng/mL)	45.9±24.7**	38.1±15.1*	33.3±16.6
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	593±335.1	491±404.1	402±178.2
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	700±369.2	576±483.9	493±146.3
t _{1/2} (hr)	17.1±7.3	13.4±1.9	12.4±1.7

注：与玛巴洛沙韦组相比，**P<0.01；*P<0.05。

研究结果：

20 (1) 食蟹猴单次口服灌胃给予相同剂量的化合物后，各组的食蟹猴

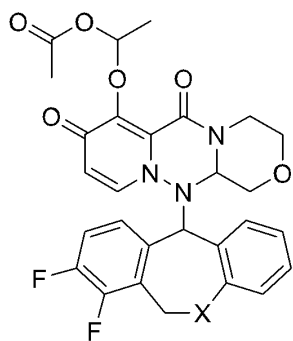
生物利用度($C_{\max}$ 和 AUC_{0-t})按降序排序为: 化合物 I-1-1-2>化合物 I-1-1-3> 玛巴洛沙韦。

(2) 与玛巴洛沙韦组相比, 化合物 I-1-1-2 组和化合物 I-1-1-3 组的生物利用度($C_{\max}$ 和 AUC_{0-t})显著提高, 有统计学差异(分别为 $P<0.01$ 和 $P<0.05$)。

(3) 化合物 I-1-1-2 组在食蟹猴体内的暴露量最高, 且半衰期最长。可维持长时间的药物治疗效应。

权 利 要 求 书

1. 一种酰乙酯多环化合物，所述酰乙酯多环化合物是式(I)化合物：

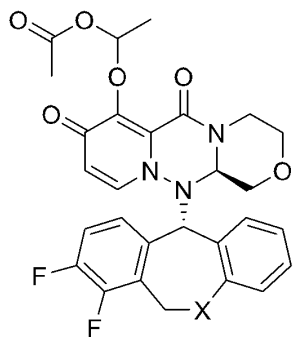


(I)

式(I)中X为S(硫)或Se(硒)；

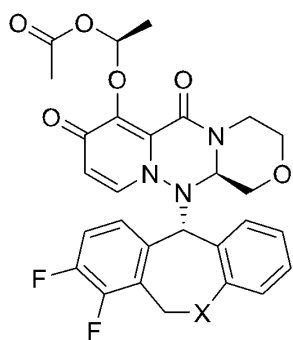
5 或者式(I)化合物的异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物。

2. 根据权利要求1所述的酰乙酯多环化合物，其中，所述式(I)化合物为式(I-1)化合物：



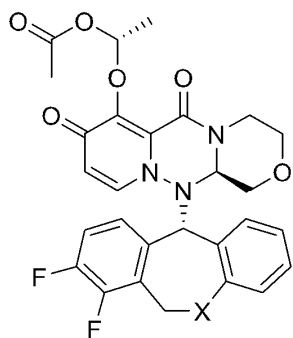
(I-1)

10 3. 根据权利要求2所述的酰乙酯多环化合物，其中，所述式(I)化合物为式(I-1-1)化合物：



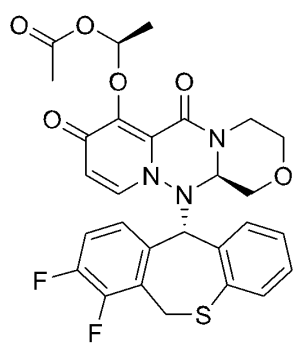
(I-1-1)

4. 根据权利要求 2 所述的酰乙酯多环化合物, 其中, 所述式 (I) 化合物为式 (I-1-2) 化合物:

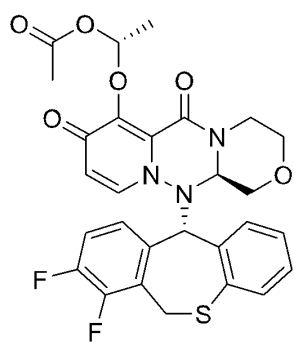


(I-1-2)

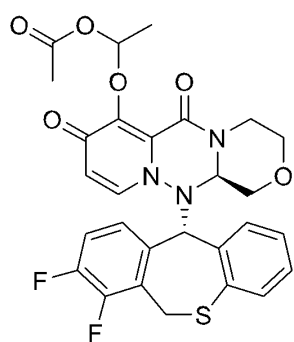
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的酰乙酯多环化合物, 其中 X 为 S。
6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的酰乙酯多环化合物, 其中 X 为 Se。
7. 一种化合物, 选自:



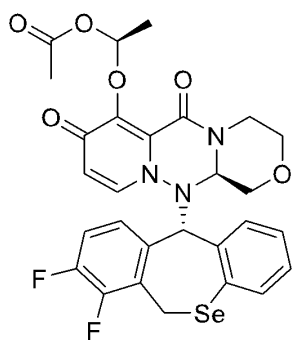
(I-1-1-1)



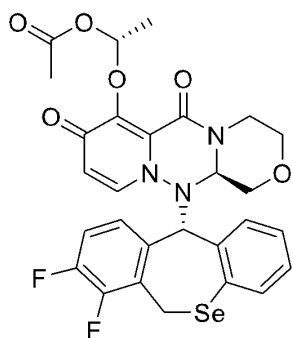
(I-1-1-2)



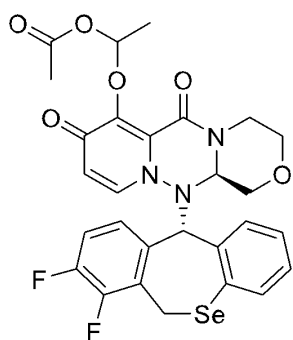
(I-1-1-3)



(I-1-1-4)



(I-1-1-5)



(I-1-1-6)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素标记物。

5 8. 含有权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物的药物组合物。

9. 权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或者权利要求 8 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗病毒感染性疾病的药物中的应用，可选地，所述病毒感染性疾病为甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。

10. 权利要求 1 至 7 中任一项所述化合物或者权利要求 8 所述的药物

组合物，用于在预防和/或治疗病毒感染性疾病中使用，可选地，所述病毒感染性疾病为甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。

11. 一种预防和/或治疗病毒感染性疾病的方法，所述方法包括对有相应需要的个体施用权利要求 1 至 7 中任一项所述化合物或者权利要求 8 所
- 5 述的药物组合物，可选地，所述病毒感染性疾病为甲型流感病毒或乙型流感病毒引起的感染性疾病。