

5-硝基-8-羟基喹啉的应用

本申请要求 2021 年 05 月 31 日中国专利申请（申请号 2021106017773）的优先权。

5

技术领域

本公开涉及有机化学、医学、抗病毒治疗领域。具体而言，涉及 5-硝基-8-羟基喹啉的应用。

10 背景技术

人乳头状瘤病毒(HPV)是属于乳头状瘤病毒科的一种 DNA 病毒，为世界范围内极为常见的一类病毒。HPV 成员具有粘膜上皮和皮肤上皮嗜性，除了可以导致生殖器疣等多种生殖道疾病外，其还可以引起包括宫颈癌、阴茎癌、肛门癌、口腔癌、咽喉癌、扁桃体癌、食道癌等在内的多种恶性肿瘤。人乳头瘤病毒有 100 多种类型，其中至少有十多种类型可引起癌症，是人类肿瘤病毒中最重要的一类病毒。该病毒感染率高，致病性较强，对人群尤其是妇女危害很大，引起了国内外医学界的广泛重视。目前临床上已有预防性的多价疫苗(HPV6, 11, 16, 18 等)可以预防多种病毒类型感染，但对于已感染的病人使用预防疫苗没有显著治疗效果。开发具有靶向多种类型 HPV 的有效药物，能为临床上治疗和预防包括恶性肿瘤在内的人乳头状瘤病毒相关疾病提供新的方法。

15

20

目前，本领域仍需要针对 HPV 的有效药物。

25 发明内容

本公开所要解决的技术问题是提供 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药在制备抗病毒药物中的应用，尤其是在制备抗人乳头状瘤病毒(HPV)药物中的应用。

30

本公开通过以下技术方案解决上述技术问题：

第一方面，本公开提供一种 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受

的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药在制备抗病毒药物中的应用。

优选地，所述抗病毒药物用于哺乳动物，优选为人。

优选地，所述病毒为人乳头瘤病毒；优选为人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*) 中的一种或多种。

第二方面，本公开提供一种用于治疗病毒感染的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

优选地，本公开提供一种用于治疗哺乳动物病毒感染的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。其中，所述哺乳动物优选为人。

优选地，所述病毒为人乳头瘤病毒；优选为人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*) 中的一种或多种。

第三方面，本公开提供一种治疗病毒感染的方法，其包括如下步骤：向受试者施用治疗有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

优选地，本公开提供一种治疗哺乳动物病毒感染的方法，其包括如下步骤：向受试者施用治疗有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。其中，所述哺乳动物优选为人。

优选地，所述病毒为人乳头瘤病毒；优选为人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*) 中的一种或多种。

第四方面，本公开提供一种治疗病毒感染的药物组合物，其包含 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药，以及药学上可接受的辅料。

优选地，本公开提供一种治疗哺乳动物病毒感染的药物组合物，其包含 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药，以及药学上可接受的辅料。

优选地，所述病毒为人乳头瘤病毒；优选为人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*) 中的一种或多种。

第五方面，本公开提供一种非治疗方法。具体而言，提供一种体外消毒的方法，其包括如下步骤：使待处理的环境或物体接触有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物。

本公开的积极进步效果在于：本公开提供 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药在抗病毒方面的应用，尤其是在抗人乳头状瘤病毒 (*HPV*) 方面的应用。

## 具体实施方式

### 5-硝基-8-羟基喹啉及其用途

硝羟喹啉 (Nitroxoline)，化学名为 5-硝基-8-羟基喹啉，CAS 号为 4008-48-4。

根据一些实施方案，提供了选自以下的任一化合物在制备抗病毒药物中的用途：5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物、其前药。

在一些实施方案中，提供了选自以下的任一化合物在制备抗人乳头瘤病毒感染的药物中的用途：5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物、其前药。

在一些实施方案中，提供了一种 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药，其用于预防或治疗抗人乳头瘤病毒感染。

在一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉以其药学上可接受的盐的形式而提供。药学上可接受的盐可以为酸加成盐或碱加成盐。在一些

实施方案中，酸可以为无机酸，包括但不限于：盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸；或可以为有机酸，包括但不限于：柠檬酸、马来酸、草酸、甲酸、乙酸、丙酸、戊酸、乙醇酸、苯甲酸、富马酸、三氟乙酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、谷氨酸、天门冬氨酸、水杨酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸、对苯磺酸。在一些实施方案中，碱可以为无机碱，包括但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙；或可以为有机碱，包括但不限于：氢氧化铵、三乙胺、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺和其他羟基烷基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、精氨酸或赖氨酸；或可以为碱金属盐，包括但不限于：锂、钾和钠盐（例如：磷酸二氢钠和磷酸氢二钠）；或可以为碱土金属盐，包括但不限于：钡、钙和镁盐；或可以为过渡金属盐，包括但不限于锌盐。

术语“药学上可接受的”指的是其用于制备药物组合物，所述药物组合物一般是安全的，无毒的，在生物学方面满足需要并且所述药物组合物可以被接受并作为哺乳动物（例如人）的药物。

在一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉可以是其晶型的形式而提供。

在另一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉以其溶剂化物的形式而提供。

术语“溶剂化物”表示 5-硝基-8-羟基喹啉与适宜的溶剂形成的物质。在具体的实施方案中，所述溶剂为水。在其他具体的实施方案中，所述溶剂为药学上可接受的有机溶剂。

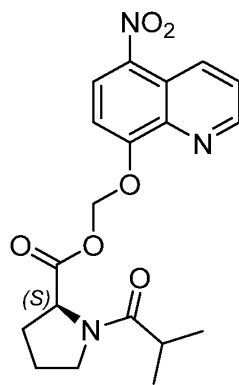
在另一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉以其同位素衍生物的形式而提供。

术语“同位素衍生物”指的是与 5-硝基-8-羟基喹啉的不同之处仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有其结构，仅用“氘”或“氚”代替氢，和/或，用  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  代替碳，而其余部分不改变。

在另一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉以其前药的形式而提供。术语“前药”指的是包含生物反应官能团的 5-硝基-8-羟基喹啉的衍生物，使得在生物条件下（体外或体内），生物反应官能团可从衍生物上

裂解或以其他方式发生反应以提供 5-硝基-8-羟基喹啉。

在一些具体的实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉的前药是(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯，其结构式如下：



- 5 (S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯可通过 WO2020/063824 实施例 20 的制备方法制得。

在一些实施方案中，5-硝基-8-羟基喹啉的前药可以按照 WO 2021/238978 所公开的方法进行制剂。

在本公开中，抗病毒药物是指任何能够在体内或体外抑制（或降低、阻碍、干扰、失活、杀灭）病毒活性、活力、复制、增殖、生长、  
10 传染性、或毒力的化合物或组合物。

在本公开中，抗病毒药物用于预防、治疗、改善受试者中病毒相关的疾病或症状。

在本公开中，抗病毒药物用于预防、治疗、改善受试者中人乳头  
15 瘤病毒相关的疾病或症状。

人乳头瘤病毒（HPV）属于乳多空病毒科乳头瘤空泡病毒 A 属。HPV 是球形 DNA 病毒。HPV 目前已分离出 130 多种不同的型别，根据侵犯的组织部位不同可分为：

- 20 (1) 皮肤低危型，HPV1、2、3、4、7、10、12、15 等；  
(2) 皮肤高危型，HPV5、8、14、17、20、36、38 等；  
(3) 黏膜低危型，HPV6、11、13、32、34、40、42、43、44、  
54 等；  
(4) 黏膜高危型，HPV16、18、30、31、33、35、53、39 等。

在一些实施方案中，本公开的抗病毒药物用于黏膜型（高、低危）

人乳头瘤病毒相关的疾病或症状；可以提及：HPV6、11、13、16、18、30、31、32、33、34、35、39、40、42、43、44、53、54。

在一些具体的实施方案中，所述 HPV 尤其选自以下的任一项或其组合：人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*)。

在本公开中，当提及“本公开的化合物”时，是指 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

### 预防或治疗方法

本公开提供了一种预防或治疗受试者中病毒感染的方法。

在一些实施方案中，预防受试者中病毒感染的方法包括步骤（或由其组成）：向受试者施用预防有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

在一些实施方案中，治疗受试者中病毒感染的方法包括步骤（或由其组成）：向受试者施用治疗有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

“施用”，当其应用于动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物（如本公开的化合物）、治疗剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。

术语“受试者”是指哺乳动物，包括例如骆驼、驴、斑马、牛、猪、马、山羊、绵羊、猫、狗、大鼠、兔、豚鼠、小鼠、灵长动物。

在一些具体的实施方案中，受试者为人。

在一些具体的实施方案中，受试者为暴露于、易感于、疑似患有、已经患有病毒感染的人。

“已经患有”应当做最广泛地理解，也包括在设定的显著水平处患有病毒感染的概率在统计学上显著高于对照。对于统计学上的“显著”， $p$  设定为例如但不限于 0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001、0.0005、0.0001、甚至更低。例如，当两个个体或群体之间进行比较时，所得  $p$  值小于设定的特定  $p$  值时，则认为两个个体或群体存在统计学上的显

著差异。

在预防方法中，受试者易感于、潜在暴露于、或暴露于病毒感染。

在治疗方法中，受试者疑似患有或已经患有病毒感染。

术语“治疗”指的是消除疾病，阻止疾病进展，减缓疾病进展，减少与疾病相关的一种或多种症状的持续时间，至少一个与疾病相关的可测量参数的改善或逆转，或者增加患有疾病的受试者的存活率。

术语“预防”指的是针对致病因素（如暴露于病毒）的预防措施，可以是针对环境的措施、或针对受试者的措施。在具体的实施方案中，预防是借助本公开的化合物或药物组合物，对尚未感染的受试者、环境或物体进行处理以防止感染、降低感染风险、降低感染概率、推迟感染的症状出现或发作等。

术语“有效量”是指本公开的化合物或药物组合物在受试者、环境或物体中引发期望效果的量。

在一些实施方案中，“治疗有效量”是足以治疗疾病状态或症状、尤其与病毒感染状态相关的状态或症状，或者阻碍、延迟或逆转病毒感染或其他不理想症状的量。

在一些实施方案中，“预防有效量”是当给予受试者、环境或物体时，将具有预定的预防效应的量。

治疗或预防的效果未必在给予一个剂量之后便发生，可能在给予一系列剂量之后发生。

在具体的实施方案中，本领域技术人员可以基于对多种因素的考虑（例如经由临床试验）来确定有效量的选择，所述因素包括本公开的化合物的活性、所用的具体化合物的代谢速率、待治疗的疾病、所涉及的症状、施用途径、施用时间、疾病的严重程度、患者的体重、患者的免疫状态、与所用的具体化合物组合使用的其他药物（化合物和/或材料）、和本领域技术人员已知的其他因素。本领域技术人员可容易地确定所需的有效量。有效量，可以从来源于动物模型测试系统的剂量-应答曲线而得到，并允许根据医生的判断和每位患者的情况来决定。其中，动物和人的用药量的相互关系描述于 Freireich 等人 1966, Cancer Chemother Rep 50: 219, 且人体表面积可以近似地由患者的身高和体重确定。

一般而言，本公开的化合物的合适的日剂量将是有效产生预防或治疗作用的化合物量。

本公开的化合物的有效量可为 0.01 mg/kg 至 500 mg/kg，优选为 1 mg/kg 至 200 mg/kg，更优选为 10 mg/kg 至 100 mg/kg；具体可以提及  
5 0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500 mg/kg，以及上述任意两点之间的范围。

如果需要的话，本公开的化合物的日剂量可以在一天中以分开施用的二、三、四、五、六或更多个亚剂量以适宜的时间间隔施用；任  
10 选地，所述亚剂量是单位剂型的剂量。

本公开提供的药物组合物或化合物可以按照常规临床治疗方法给药，例如对于病毒感染，可以直接灌注、施加至受感染部位而给药；给药剂量可按照医疗工作者确定的剂量进行使用。

在具体的实施方案中，本公开提供的药物组合物或化合物制备成  
15 阴道施用的剂型。

虽然本公开的化合物可以单独施用，但允许以药物组合物的形式施用所述化合物。

本公开中所用术语“单位剂量”，是指在实体上呈分离的单位，适合作为施用于受试者、环境或物体的单位剂量。各个单位含有预定量的本公开的化合物或其组合物。  
20

在一些实施方式中，本公开中所述的单位剂量以体积的形式表示，并且选自：0.1 ml、0.15 ml、0.2 ml、0.5 ml、1.0 ml、1.5 ml、2.0 ml、2.5 ml、3.0 ml、4.0 ml、5.0 ml、10.0 ml、20.0 ml、30.0 ml、40.0 ml、50.0 ml、60.0 ml、70.0 ml、80.0 ml、90.0 ml、100.0 ml，150ml，200ml，  
25 250.00ml，以及上述任意两点之间的范围。

技术人员理解，过大或过小的单位剂量导致临床操作不便。例如，当阴道施用于人类受试者时，单位剂量优选在 1 ml 至 100 ml 范围内，例如 1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100ml，以及上述任意两点之间的范围。当皮下施用于人类受试者时，单位剂量优选在 0.5 ml 至 1.0 ml 范围内。当静脉注射于人类受试者时，单位剂量优选在 30.0 ml 至 1000 ml 范围内。  
30

此处应当理解的是，单位剂量虽然以体积进行表示，但这并不意味着本公开的化合物或其组合物只能是液体制剂。当制备成固体（干粉或冻干粉）制剂时，单位剂量的体积可以代表干粉或冻干粉重新配制为液体时的体积。

- 5 一些实施方案中，按照以下的频率向所述受试者施用本公开的化合物或其组合物：每4年1至4次、每3年1至3次、每2年1至2次、每年1次、每年2次、每年3次、每年4次、每年5次、每年6次、每月1次、每月2次、每月3次、每月4次、每月5次、每月6次、每月7次、每月8次、每周1次、每周2次、每周3次、每周4  
10 次、每周5次、每周6次、每三天1次、每三天2次、每三天3次、每两天1次、每两天2次、每天1次、每天2次。

一些实施方案中，本公开的化合物或其组合物的施用频率可以相同或不同。

一些实施方案中，每次施用之间的时间间隔是相同的或不同的。

- 15 在一些实施方式中，本公开的化合物或其组合物的施用是系统性的（也作全身性）或局部的。

在一些实施方式中，通过胃肠道外（如肌肉内、腹腔内、静脉内、皮下、皮内）注射来施用本公开的化合物或其组合物。

- 20 在一些实施方式中，本公开的化合物或其组合物是通过肌肉内施用。

在其它实施方式中，本公开的化合物或其组合物是经皮内传输（例如不以机械装置来破坏上皮细胞障壁的方式）。

在另一些实施方式中，本公开的化合物或其组合物是通过直肠、阴道的途径而施用。

## 25 消毒组合物和消毒方法

在另一些实施方案中，本公开的化合物用于非治疗用途。

提供一种消毒剂（或消毒组合物），其包含有效量的5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药。

- 30 在具体的实施方案中，消毒组合物还可包括一种或多种药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括药学领域常规的稀释剂、

赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂或增效剂等。

可用于本公开消毒组合物中的合适的水性和非水性载体的示例包括：水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇）或其混合物、  
5 油（如橄榄油、有机酯类）。

消毒组合物可以制备成喷雾剂、洗涤剂、洗剂、培养介质的形式。

在本公开中，消毒剂（或消毒组合物）尤其是指任何能够在体外（例如环境中、物体、及其表面等）抑制（或降低、阻碍、干扰、失活、杀灭）病毒活性、活力、复制、增殖、生长、传染性、或毒力的  
10 化合物（或组合物）。

本公开的消毒剂（或消毒组合物）用于消毒被病毒感染或污染的环境、区域、物品、样品、表面、容器、或食品。

在一些实施方案中，提供一种消毒方法或抗病毒方法，其适合用于处理暴露于病原体或受病原体威胁的环境、区域、物品、样品、表面、容器、或食品。  
15 面、容器、或食品。

根据一些实施方案，提供了一种消毒的方法，使环境、区域、物品、样品、表面、容器、或食品接触有效量的本公开的化合物或其组合物。

在一些实施方案中，本公开的化合物或其组合物适用于各种表面  
20 （特别是这些病毒能在相对长的一段时间内保持活性的硬质表面）、以及商业和公共环境（例如医院、门诊部、旅馆）的病毒。

在一些实施方案中，本公开的化合物或其组合物作为添加剂使用。

对于“消毒”应用，“有效量”是抑制（或降低、阻碍、干扰、失活、杀灭）病毒的活性、活力、复制、增殖、生长、传染性、或毒力  
25 所需的或者足够的量。在一个示例中，本公开化合物的有效量是能够将环境中的病毒载量、病毒传播能力、或病毒活力产生统计学上显著性降低的量。

### 药物组合物

根据一些实施方案，提供了一种药物组合物，其包含本公开的化合物以及任选地药学上可接受的辅料。适宜的药学上可接受的辅料描述于 E.W. Martin 的 Remington Pharmaceutical Sciences 中。  
30

在具体的实施方案中，所述药物组合物包括一种或多种药学上可接受的辅料，其包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂或增效剂等。

5 技术人员能够理解的是，当药物组合物是干粉或冻干粉形式时，和液体形式的药物组合物区别在于含水量的不同和/或缓冲环境的不同。

在具体的实施方案中，本公开药物组合物可以制成注射剂、栓剂、片剂、丸剂、胶囊、悬浮剂、乳剂、喷雾剂、消毒液、洗涤剂的形式  
10 施用。

在一些实施方案中，药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、胶囊，或糖浆剂。可按照本领域任何已知制备药物组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、  
15 着色剂和防腐剂。适宜制备片剂的赋形剂可以是惰性赋形剂（如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠）；造粒剂和崩解剂（例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸）；粘合剂（例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶）；和润滑剂（例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉）。

20 在一些实施方案中，水混悬液含有本公开的化合物和适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂（例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶）；分散剂或湿润剂，可以是天然产生的磷脂例（如卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物、聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯、或聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯）。水混悬液也可以含有防  
25 腐剂（例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯）、着色剂、矫味剂。

在一些实施方案中，油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油（如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油）中配制而成。油混悬液可含有增稠剂（例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇）。

30 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油（例如橄榄油或花生油，或矿物油）。适宜的乳化剂可以是天然产

生的磷脂（例如大豆卵磷脂）。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递送装置。

在一些具体的实施方案中，提供用于阴道或直肠给药的栓剂形式。可通过将本公开化合物与无刺激性赋形剂（在常温下为固体，但在阴道或直肠中为液体）混合来制备这些药物组合物。此类组合物包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇、或聚乙二醇的脂肪酸酯。

### 药盒

根据本公开的另一方面，提供了一种用于实施上述预防或治疗、消毒方法的药盒，其包含至少一个容器，所述容器独立地包含：本公开的化合物或其组合物。不同容器中的组成和/或量可以相同，也可以不同。

在一些实施方式中，本公开的化合物或其组合物配制于无菌液体内，并且装在与无菌容器（如管、瓶、安瓿、注射器）内。

在另一些实施方式中，本公开的化合物或其组合物以干粉或冻干粉的形式装在容器内。临用前，配制成液体形式。

在一个示例性实施方式中，本公开的药盒还包含选自以下的一项或其组合：针头、注射用水、使用说明书。

本说明书中，当描述数值范围时，所用的表述“…至…”、“范围之内”或“范围之间”包含端点值。这种表述是一种简写的方式，范围内的每一个整数或小数视为明确得到指明。

本说明书中，当描述数值时（除非另有指明），应当包含统计学上的误差、操作引入的误差。误差程度取决于具体情况，例如当涉及施用量时，涉及称量误差、制剂过程中引入的误差等；如 150ml，可以理解为  $150\text{ml} \pm \text{称量误差}$ 。

除非另有说明，本文所使用的冠词“一”、“一个（种）”旨在包括

“至少一个”或“一个或多个”。

下面通过实施例的方式进一步说明本公开，但并不因此将本公开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。

5 下述效果例中，各病毒的中文名称及拉丁文学名如下：

人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*);

人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*);

人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*);

人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*);

10 新型冠状病毒 (*SARS-CoV-2*);

基孔肯雅病毒 (*Chikungunya Virus, CHIKV*);

登革病毒 2 (*Dengue Virus 2*);

甲型流感病毒 H1N1 亚型 (*Influenza A H1N1*);

中东呼吸综合症冠状病毒 (*MERS-CoV*);

15 裂谷热病毒 (*Rift Valley Fever Virus, RVFV*);

塔卡里伯病毒 (*Tacaribe Virus, TCRV*);

wt-棉尾兔乳头瘤病毒 (*wt-CRPV*);

mE8-棉尾兔乳头瘤病毒 (*mE8-CRPV*);

鼠乳头瘤病毒 (*MmuPVI*)。

20

### 实施例 1. 制备 5-硝基-8-羟基喹啉

本公开中的 5-硝基-8-羟基喹啉不受制备方法的限制，按任何现有技术中公开的制备方法获得、或者可用市售产品。

### 25 实施例 2. 制备 5-硝基-8-羟基喹啉的前药

根据 WO/2020/063824 实施例 20 公开的方法，制备 5-硝基-8-羟基喹啉的前药(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。

### 30 效果例 1

测试 5-硝基-8-羟基喹啉对人乳头状瘤病毒 (HPV) 的抗病毒活力，

采用瞬时转染实验来评估。

该评估系统包括表达病毒解旋酶 E1 和复制起点结合蛋白 E2 的质粒、含有由 TK 启动子 (Promega 公司) 驱动 NanoLuc 基因表达的质粒以及下面列出的人乳头状瘤病毒株的复制起点序列。与单独使用 E1 或 E2 相比, 通过质粒表达的 E1 和 E2 的协同结合和解旋活性驱动报告质粒的复制, 使得 NanoLuc 活性提高了 100 倍以上。3 个 NanoLuc 报告质粒的复制起点序列位置为 7825–7993:1–99、7662–7901:1–99 和 7740–7837:1–102, 分别用于 *HPV11* (NCBI 登录号 HE611260.1)、*HPV16* (KP212151.1) 和 *HPV18* (KC470230.1)。对应于 *HPV11*、*HPV16* 和 *HPV18* 的 E1 开放阅读框 (ORF) 序列位置分别为相同序列中的 832–2781、864–2813 和 914–2887 的序列部分。对应于 *HPV11*、*HPV16* 和 *HPV18* 的 E2 开放阅读框 (ORF) 序列位置分别为相同序列中的 2723–3826、2755–3852 和 2817–3908 的序列部分。HPV6 的测试采用与前述 HPV11、HPV16、HPV18 类似的测试方法。

进行瞬时转染的细胞为 C-33A 细胞 (ATCC HTB-31), 培养基为 DMEM 并添加 Earle's 盐补充、L-谷氨酰胺和 2% 胎牛血清。实验中, 用 Lipofectamine LTX 和 PlusReagent (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific 公司) 共转染 NanoLuc 表达质粒 (5 ng/孔) 与同源病毒的 E1 和 E2 表达质粒。孵育 1 小时后, 将转染的细胞接种到含有稀释 5 倍的试验药物和阳性对照药物 9-(2-膦酰甲氧基乙氧基) 鸟嘌呤 (PMEG) (Sigma-Aldrich 公司) 的孔中。转染后的细胞同时也被接种到相同稀释度的实验药物的重复培养皿中, 以评估细胞毒性。所有转染的单层细胞均在 37°C 孵育 48 小时。用 Nano-Glo 试剂 (Promega 公司) 检测报告质粒表达的 NanoLuc 活性, 用 CellTiter-Glo 试剂 (Promega 公司) 测定细胞毒板中的细胞活力, 并在酶标仪上定量发光强度。从实验数据中鉴定使报告质粒复制数减少 50% ( $EC_{50}$ )、90% ( $EC_{90}$ ) 时的化合物浓度。

具体操作方法, 见参考文献 (Beadle, J. et al. Synthesis and Antiviral Evaluation of Octadecyloxyethyl Benzyl 9-[(2 – Phosphonomethoxy) ethyl] guanine (ODE-Bn-PMEG), a Potent Inhibitor of Transient HPV DNA Amplification. J Med Chem. 2016, 59 (23): 10470-8; Kachaeva, M. et al.

In vitro activity of novel 1,3-oxazole derivatives against HPV. Ibmolina J Med Biomed Sci. 2017; 9 (4) : 111-8)。

具体测试结果，见表 1 和表 2。结果显示 5-硝基-8-羟基喹啉的抗病毒活性优于阳性对照药物。

5

效果例 2

采用同效果例 1 类似的方法测试 5-硝基-8-羟基喹啉对新型冠状病毒、基孔肯雅病毒、登革病毒 2、甲型流感病毒 H1N1 亚型、中东呼吸综合症状冠状病毒、裂谷热病毒、塔卡里伯病毒、人类冠状病毒 (α)、  
10 人类冠状病毒 (β)、单纯疱疹病毒 1、单纯疱疹病毒 2、水痘带状疱疹病毒、人乳头瘤病毒 11、人乳头瘤病毒 16、人乳头瘤病毒 18、人乳头瘤病毒 6 的抗病毒活性，测试结果见表 2。

当 SI<sub>50</sub> 值>10 时，判定化合物对病毒有活性。结果显示 5-硝基-8-羟基喹啉对 HPV 有特异性抑制活性，而对其他病毒未观察到这种活性。

15

效果例 3 (前药)

根据 WO 2021/238978 中测试例 4 的方法，将实施例 2 制备的前药施用至动物 (犬) 体内，在循环样本中检测到其转换成活性形式 5-硝基-8-羟基喹啉。因此，前药和 5-硝基-8-羟基喹啉在抗 HPV 效果上具  
20 有等效性。

表 1. 阳性对照药物对 HPV 的活性数据

| 编号 | 病毒名称  | 病毒株        | 细胞系    | 阳性对照药物<br>(9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]鸟嘌呤) |                      |                      |
|----|-------|------------|--------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
|    |       |            |        | 浓度范围                            | EC <sub>50</sub> /μM | EC <sub>90</sub> /μM |
| 1  | HPV11 | HE611260.1 | C-33 A | 0.048-150 μM                    | 1.03                 | 4.47                 |
| 2  | HPV18 | KC470230.1 | C-33 A | 0.048-150 μM                    | 0.63                 | >150.00              |
| 3  | HPV6  | FR751330.1 | C-33 A | 0.048-150 μM                    | 0.56                 | 6.35                 |
| 4  | HPV16 | KP212151.1 | C-33 A | 0.001-250 μM                    | 0.28                 | 2.3                  |

表 2. 5-硝基-8-羟基喹啉对所列病毒的活性数据

| 毒株             | 细胞系     | 5-硝基-8-羟基喹啉浓度 | EC <sub>50</sub> | EC <sub>90</sub> | CC <sub>50</sub> | SI <sub>50</sub> * | SI <sub>90</sub> |
|----------------|---------|---------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| 新型冠状病毒         | Vero 76 | 0.1-100 µg/ml | 0.32             |                  | 1                | 3.1                |                  |
| 基孔肯雅病毒         | Vero 76 | 0.1-100 µg/ml | >0.86            |                  | 0.86             | 0                  |                  |
| 登革病毒 2         | Huh7    | 0.1-100 µg/ml | 0.32             |                  | 0.4              | 1.3                |                  |
| 甲型流感病毒 H1N1 亚型 | MDCK    | 0.1-100 µg/ml | 0.32             |                  | 1.2              | 3.8                |                  |
| 中东呼吸综合征冠状病毒    | Vero 76 | 0.1-100 µg/ml | >0.32            |                  | 0.32             | 0                  |                  |
| 裂谷热病毒          | Vero 76 | 0.1-100 µg/ml | >0.16            |                  | 0.16             | 1                  |                  |
| 塔卡里伯病毒         | Vero    | 0.1-100 µg/ml | <0.1             |                  | <0.1             | 1                  |                  |
| 人类冠状病毒 (α)     | Huh7    | 0.1-100 µg/ml | 0.32             |                  | 0.42             | 1.3                |                  |
| 人类冠状病毒 (β)     | RD      | 0.1-100 µg/ml | >0.37            |                  | 0.37             | 0                  |                  |
| 单纯疱疹病毒 1       | HFF     | 0.048-150 µM  | >1.20            |                  | 3.62             | <3.0               |                  |
| 单纯疱疹病毒 2       | HFF     | 0.048-150 µM  | >1.20            |                  | 4.45             | <4                 |                  |
| 水痘带状疱疹病毒       | HFF     | 0.048-150 µM  | >0.24            |                  | 0.6              | <3                 |                  |
| 人乳头瘤病毒 11      | C-33 A  | 0.048-150 µM  | 1.04             | 2.99             | 55.49            | 53                 | 19               |
| 人乳头瘤病毒 16      | C-33 A  | 0.048-150 µM  | 2.82             | 5.11             | 66.33            | 23                 | 13               |
| 人乳头瘤病毒 18      | C-33 A  | 0.048-150 µM  | 1.01             | 3.99             | 64.96            | 64                 | 16               |
| 人乳头瘤病毒 6       | C-33 A  | 0.048-150 µM  | 0.86             | 5.41             | 47.84            | 55                 | 9                |
| 人乳头瘤病毒 16      | C-33 A  | 0.001-250 µM  | 0.26             | 0.54             | 77.33            | 297                | 143              |

\* SI<sub>50</sub>=CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>

## 权利要求书

1. 选自以下的任一项在制备抗病毒药物中的用途：

- 5 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、  
其同位素衍生物、其前药；  
所述病毒为人乳头瘤病毒。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，所述抗病毒药物用于哺乳动物，  
优选为人。

10

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，所述病毒选自以下的任一项  
或其组合：人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头  
瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human*  
*Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus*  
15 *18, HPV18*)。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途，其中：

所述前药是(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧  
酸酯。

20

5. 一种预防或治疗病毒感染的方法，其包括如下步骤：

向受试者施用预防有效量或治疗有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其  
药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物或其前药；  
所述病毒为人乳头瘤病毒；

25

所述受试者是哺乳动物，优选人。

6. 一种体外消毒的方法，其包括如下步骤：

使待处理的环境或物体接触有效量的 5-硝基-8-羟基喹啉、其药学  
上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物。

30

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，所述病毒选自以下的任一项  
或其组合：人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头

瘤病毒 11(*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16(*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*)。

- 5           8. 一种治疗病毒感染的药物组合物，其包含：
- 药学上可接受的辅料、以及
  - 选自以下的任一项：5-硝基-8-羟基喹啉、其药学上可接受的盐、其晶型、其溶剂化物、其同位素衍生物、其前药；
- 所述病毒是人乳头瘤病毒；
- 10           优选地，所述病毒选自以下的任一项或其组合：人乳头瘤病毒 6 (*Human Papillomavirus 6, HPV6*)、人乳头瘤病毒 11 (*Human Papillomavirus 11, HPV11*)、人乳头瘤病毒 16 (*Human Papillomavirus 16, HPV16*) 和人乳头瘤病毒 18 (*Human Papillomavirus 18, HPV18*)；
- 优选地，所述前药是(S)-(5-硝基喹啉-8-基氧基)甲基 1-异丙酰基吡咯烷-2-羧酸酯。
- 15