

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292091** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/34* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.20

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 202010125799.2

(72) Изобретатель:

(32) 2020.02.27

**Чан Цзюньбяо, Ду Цзиньфа, Цзян
Цзяньдун, Ли Юйхуань (CN)**

(33) CN

(86) PCT/CN2021/077010

(74) Представитель:

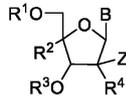
(87) WO 2021/169861 2021.09.02

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

**ХЭНАНЬ ДЖЕНЬЮИН БИОТЕК
КО., ЛТД. (CN)**

(57) Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания. Соединение, представленное формулой (I), применяют для лечения пациентов с новой коронавирусной пневмонией и демонстрирует очевидные преимущества, заключающиеся в скоростях клиренса вируса согласно результатам теста на вирусную нуклеиновую кислоту, течении клиренса, а также времени излечения и выписки.



202292091

A1

A1

202292091

ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

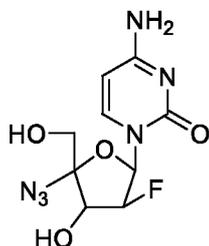
5 Настоящее изобретение относится к применению нуклеозидных соединений в качестве новых противовирусных средств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Коронавирус (CoV), класс оболочечных положительных одноцепочечных РНК-вирусов,
10 широко распространяется среди людей, других млекопитающих и птиц и может вызывать респираторные заболевания, заболевания кишечника, печени, нервной системы и тому подобное. В настоящее время известно, что заболевания человека вызывают семь
коронавирусов, четыре из которых, т.е. CoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1, распространены
15 среди населения и обычно вызывают симптомы простуды. Тем не менее, остальные три коронавируса, то есть SARS-CoV, MERS-CoV и 2019-nCoV (или COVID-19), представляют серьезную опасность из-за быстрого начала, высокой инвазивной способности и уровня смертности. Поэтому крайне важно быстро разрабатывать противовирусные препараты
прямого действия для применения при лечении новой коронавирусной инфекции.

20 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Соединение 1, как лекарственное средство против СПИДа, прошло клинические исследования II фазы и показало удовлетворительную безопасность.

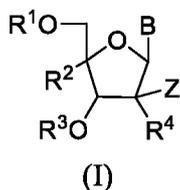


1

25 Авторы определили противовирусную активность соединения 1 *in vitro* на клетках MRC-5, инфицированных новыми коронавирусами. Результаты показывают, что соединение 1 обладает незначительной ингибирующей активностью в отношении новых коронавирусов (EC₅₀ составляет 25 мкМ).

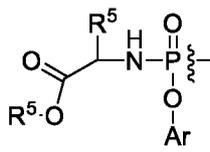
Однако, при использовании соединения формулы (1) при проведении клинических исследований авторы неожиданно обнаружили, что при сравнении с традиционным лечением в качестве контроля лечение пациентов с новой коронавирусной пневмонией соединением формулы (1) демонстрирует очевидные преимущества, заключающиеся в скоростях клиренса вируса согласно результатам теста на вирусную нуклеиновую кислоту, течении клиренса, а также времени излечения и выписки. Авторы полагают, что соединение 1 не проявляет значительного ингибирующего действия в отношении вирусов, что может быть связано с недостаточно эффективным фосфорилированием *in vitro*.

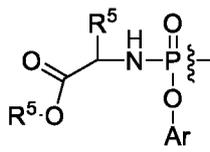
С учетом вышеизложенного, в одном аспекте изобретения предложено применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания, а в другом аспекте предложен способ предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей, причем соединение формулы (I) имеет следующую структуру:



где в формуле (I):

R¹ представляет собой любую группу, которая обеспечивает метаболизм группы OR¹ *in vivo* с высвобождением гидроксильной группы или образованием О-фосфатной группы; OR¹ предпочтительно представляет собой сложноэфирную группу, R¹ предпочтительно



представляет собой H, R⁵-CO- или , где Ar представляет собой фенил и замещенный фенил, нафтил и замещенный нафтил, а заместители выбраны из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, F, Cl, Br, I, CN, N₃, OH, NH₂, OR⁵ и NHR⁵;

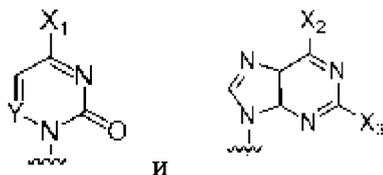
R² выбран из группы, состоящей из: H, азидо, C₁-C₆ алкил (например, метил или этил), C₁-C₆ алкокси (например, метокси или этокси), C₂-C₆ алкинил (например, этинил), C₂-C₆

алкенил (например, этенил) или галоген-С₁-С₆ алкил (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или трифторэтил);

5 R³ выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного R-CO-, необязательно замещенного R-O(C=O)- и необязательно замещенного RNH-CO-, где R выбран из группы, состоящей из С₁-С₆ алкила (например, метил, этил, пропилен, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил или т.п.), заместители выбраны из группы, состоящей из С₁-С₆ алкила, галогена (например, F или Cl), CN, N₃ и OR⁵;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена (например, F), С₁-С₆ алкила (например, метил или этил) и С₁-С₆ алкокси (например, метокси или этокси);

10 В выбран из группы, состоящей из:



где X₁ выбран из группы, состоящей из -OH, -NH₂, R⁵CONH-, R⁵COO- или R⁵O(C=O)NH-;

X₂ выбран из группы, состоящей из -OH, -SH, -NH₂, R⁵COO-, R⁵COS-, R⁵CONH₂- или R⁵O(C=O)NH-;

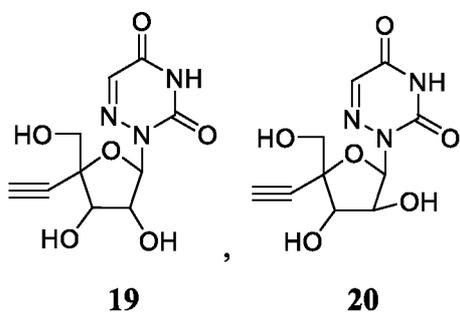
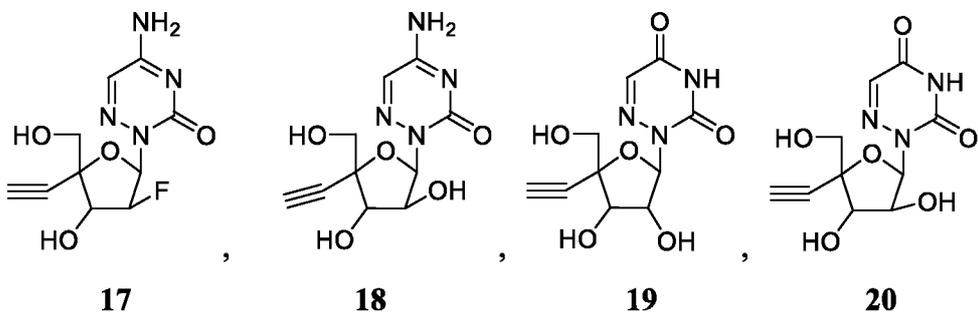
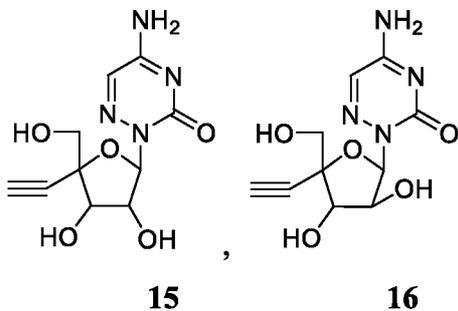
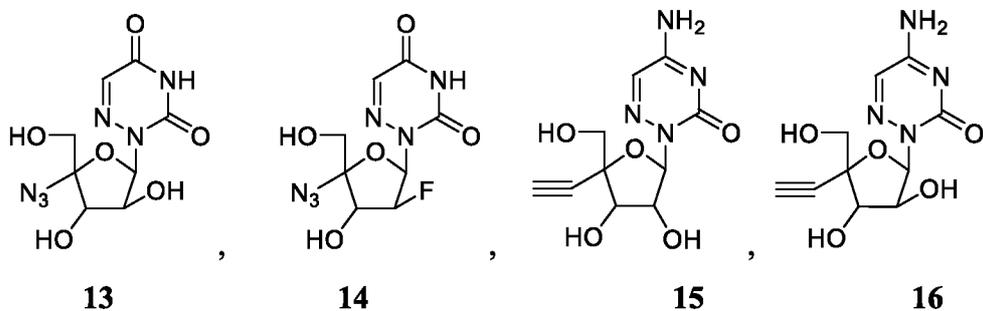
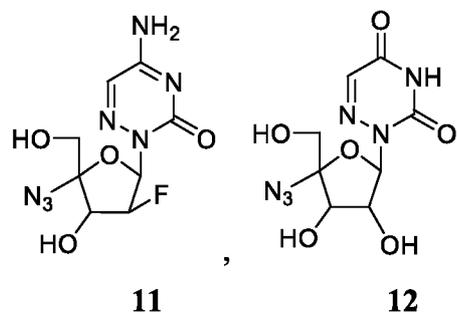
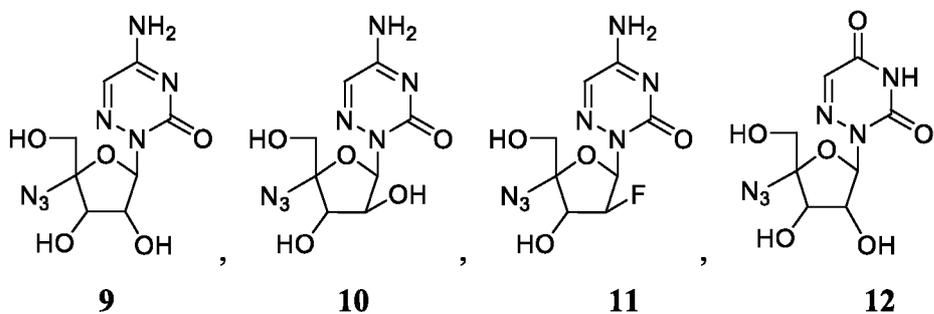
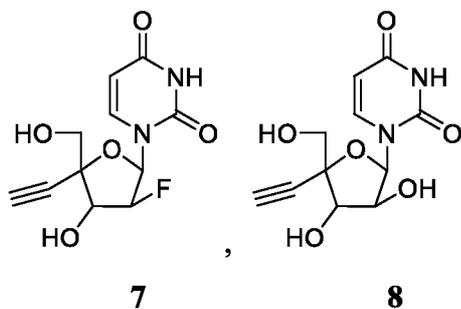
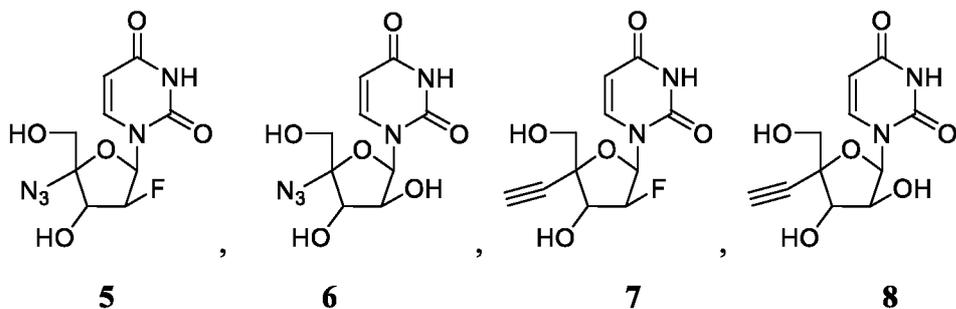
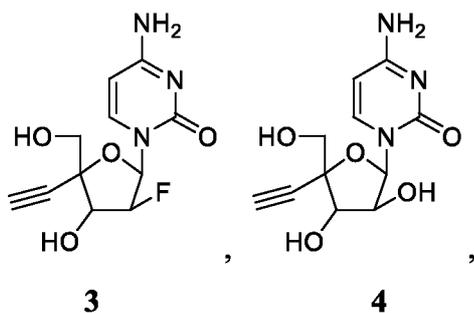
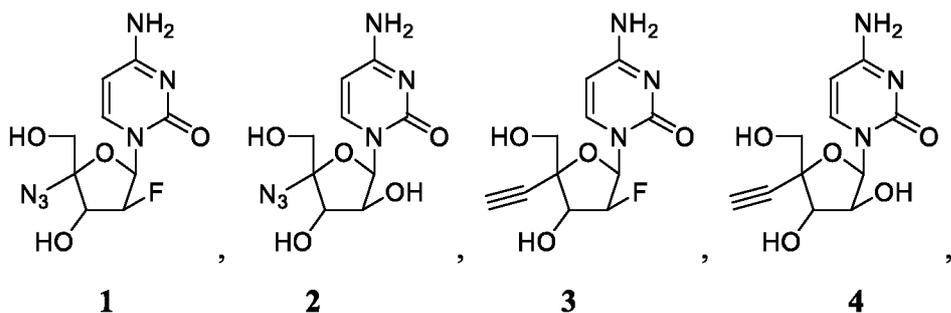
15 X₃ выбран из группы, состоящей из H, F, -OH и -NH₂;

Y выбран из группы, состоящей из CH и N;

Z представляет собой H, -OH или F; и

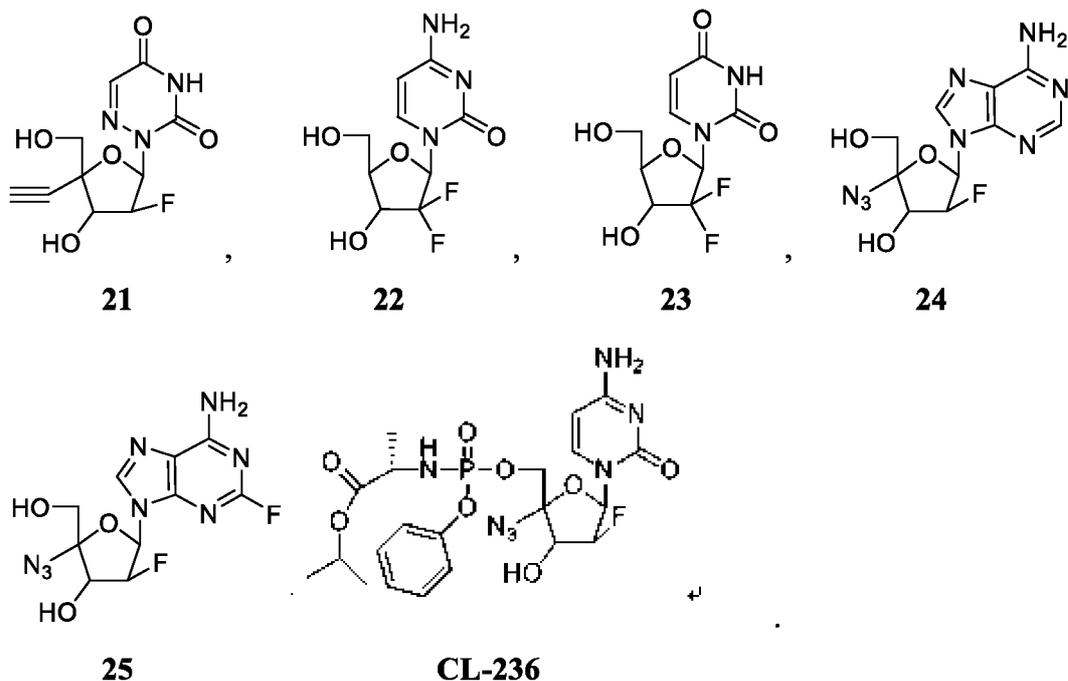
R⁵ выбран из группы, состоящей из H, С₁-С₆ алкила (например, метил, этил, пропилен или изопропил), С₂-С₆ алкинила (например, этинил), С₂-С₆ алкенила (например, этенил), галоген-С₁-С₆ алкила (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или трифторэтил), фенила, необязательно замещенного С₁-С₆ алкилом, С₁-С₆ алкокси, CN, N₃, OH, NH₂, галогеном (например, F, Cl, Br или I), и нафтила, необязательно замещенного С₁-С₆ алкилом, С₁-С₆ алкокси, CN, N₃, OH, NH₂, галогеном (например, F, Cl, Br или I).

25 Следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными:



5

10



5 Фармацевтически приемлемые соли соединения, представленного формулой (I), включают, но без ограничения, соли, образованные соединением формулы (I) и следующими кислотами: хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, сульфаминовая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, 10 малоновая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая 15 кислота, камфорсульфоновая кислота, аскорбиновая-пальмитиновая кислота, салициловая кислота, сульфосалициловая кислота, 2-гидрокси-3-нафтовая кислота, фталевая кислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин, лейцин и т.п.

20 Соединения, представленные формулой (I), являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных способов.

Коронавирусное инфекционное заболевание в рамках настоящего изобретения представляет собой заболевание, вызванное инфекцией вируса Coronaviridae, включая заболевания, вызванные инфицированными людьми или другими животными, в частности заболевания, вызванные коронавирусами человека, которые инфицируют людей, включая,

но без ограничения, заболевания, вызванные инфекцией CoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV и 2019-nCoV (или известные как COVID-19).

Эффективное количество соединения формулы (I) для лечения и предупреждения
коронавирусных инфекционных заболеваний может быть установлено специалистом в
данной области согласно информации, представленной в настоящем изобретении.
Например, доза для взрослого человека может составлять от 1 до 500 мг/сут, необязательно
от 1 до 50 мг/сут, необязательно от 1 до 20 мг/сут; необязательно от 1 до 10 мг/сут,
необязательно 5 мг/сут. Лекарственное средство предназначено для разового или
многократного введения.

Способ применения может быть пероральным или парентеральным. Лекарственное
средство может быть в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением,
лекарственной формы с замедленным высвобождением или лекарственной формы с
контролируемым высвобождением. Конкретные лекарственные формы могут представлять
собой различные виды стандартных лекарственных форм, известных специалистам в
данной области. Например, примеры форм для приема внутрь могут включать таблетки,
твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, гранулы, эмульсии, сиропы
или эликсиры и т.п. Примеры форм для инъекций могут включать растворы для инъекций,
порошок для приготовления раствора для инъекций и т.п.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Конкретные варианты реализации настоящего изобретения подробно описаны ниже.
Нужно понимать, что конкретные варианты реализации, описанные в настоящем
изобретении, приведены только в качестве примера и не ограничивают настоящее
изобретение.

Пример испытания 1. Испытание на активность пролекарства азвудина аминофосфата
CL-236 в отношении нового коронавируса

(I) Экспериментальные материалы и реагенты

1. Клеточная линия: клетки Huh 7, законсервированные в лаборатории авторов;

2. Штамм вируса: 2019-nCoV (COVID-19);

3. Испытуемый препарат: пролекарство азвудина аминофосфат (CL-236)

4. Препарат положительного контроля: Ремдесивир;

5. Реагенты: среда DMEM (Gibco), фетальная бычья сыворотка (Gibco), пенициллин-стрептомицин, панкреатин, МТТ (Amresco) и т.д.;

6. Наборы: набор QIAamp viral RNA mini kit (52906, Qiagen) и One Step TB Green PrimeScript PLUS RT-PCR Kit (Perfect Real Time) (RR096A TaKaRa)

5 7. Расходные материалы: планшеты для культивирования клеток, 96-луночные планшеты для ИФА и т.д.;

8. Приборы: многофункциональный ферментный маркер, флуоресцентный прибор для количественной ПЦР StepOnePlus, CO₂ инкубатор и т.д.

(II) Этапы эксперимента

10 1. Анализ цитотоксичности пролекарства азвудина аминоксифата CL-236

Токсичность пролекарства азвудина аминоксифата CL-236 относительно клеток Huh 7 оценивали с использованием МТТ-теста. МТТ - сокращенная форма от 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид, который представляет собой желтый краситель. Колориметрический тест с использованием МТТ - это метод определения выживаемости и роста клеток. Принцип обнаружения заключается в том, что сукцинатдегидрогеназа в митохондриях жизнеспособных клеток вызывает восстановление экзогенного МТТ до нерастворимого в воде сине-фиолетового кристаллического формазана, который осаждается в клетках, при этом мертвые клетки не вызывают подобного эффекта. 10% ДСН (раствор в 0,01 моль/л HCl) растворяет формазан в клетках, при этом значения поглощения света оценивают на длине волны 570 нм с помощью многоцелевого планшет-ридера и косвенно показывают количество жизнеспособных клеток. В пределах определенного диапазона количества клеток количество образующихся кристаллов МТТ прямо пропорционально количеству клеток. При анализе поглощения света на длине волны 570 нм в случае различных концентраций интерферона можно рассчитать выживаемость клеток при заданной концентрации препарата, а затем рассчитать 50% концентрацию цитотоксичности (CC₅₀) препарата.

Клетки Huh 7 инокулировали на следующий день на 96-луночный планшет с 1×10^4 клетками в каждой лунке (обратите внимание, что большинство крайних лунок 96-луночного планшета не использовались в ходе эксперимента, в них добавляли PBS для предотвращения испарения среды в остальных лунках). Оценивали состояние клеток, а по достижении уровня около 50% пролекарство азвудина аминоксифат CL-236 двукратно

разводили средой DMEM, содержащей 2% FBS, а затем добавляли на планшет с клетками в количестве 100 мкл/лунка. Для каждой концентрации выполняли испытание в шести повторностях. Одновременно были установлены контрольная группа (группа, не получавшая лекарственного средства) и холостая группа (группа без клеток). Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37 °С. Через 48 ч после внесения препарата в каждую лунку добавляли по 25 мкл растворов МТТ (5 мг/мл). Через 4 ч после инкубации в каждую лунку добавляли 125 мкл 10% ДСН (раствор в 0,01 моль/л HCl), а клетки осторожно пипетировали и оставляли на 2 ч до полного растворения кристаллов. Результаты холостой группы обнуляли. Определяли значение OD570. Выживаемость рассчитывали по следующей формуле: выживаемость (%) = OD570 для группы с применением препарата/OD570 для контрольной группы × 100%. После этого рассчитывали 50% концентрацию цитотоксичности (CC₅₀) препарата.

2. Оценка ингибирующего действия пролекарства азвудина аминофосфата CL-236 в отношении вирусов 2019-nCoV (COVID-19)

Анализ противовирусной активности выполняли на модели клеток Huh 7. В ходе каждого анализа применяли по три повторных лунки, а анализ повторяли в общей сложности три раза.

1) В каждую лунку 24-луночного планшета для культивирования клеток инокулировали 5×10^4 клеток Huh 7. В условиях культивирования при 37 °С и 5% CO₂ после достижения слипания 60% в каждую лунку добавляли по 200 мкл раствора вируса 2019-nCoV (COVID-19), разведенного средой DMEM, содержащей 2% FBS, соответственно, при уровне множественности заражения MOI 0,005. После адсорбции в течение 1 ч в инкубаторе с 5% CO₂ при 37 °С раствор вируса отбрасывали. Препарат положительного контроля и пролекарство азвудина аминофосфат CL-236 подвергали 2-кратному разведению средой DMEM, содержащей 2% FBS от максимальной нетоксичной концентрации, и добавляли на планшет с клетками в концентрации 500 мкл/лунка. В то же время устанавливали контрольную группу (группа без препарата) и отбирали раствор супернатанта вируса через 48 ч после инфицирования.

2) Количественное определение РНК собранных вирусов методом ОТ-ПЦР в реальном времени (кОТ-ПЦР):

Из отобранных растворов супернатанта вируса отдельно отбирали 140 мкл и подвергали экстракции РНК согласно инструкции для набора QIAamp viral RNA mini. Обнаружение методом кОТ-ПЦР проводили с использованием набора One Step TB Green

PrimeScript PLUS RT-PCR Kit (Perfect Real Time), а

праймерами были RBD-qF1: 5'-CAATGGTTTAAACAGGCACAGG-3'; и
RBD-qR1:5'-CTCAAGTGTCTGTGGATCACG-3'.

Общий объем реакционной системы составлял 20 мкл: 10 мкл буферного раствора 2X
5 One Step TB Green RT-PCR Buffer 4, 1,2 мкл TaKaRa Ex Taq HS Mix, 0,4 мкл PrimeScript
PLUS RTase Mix, по 0,8 мкл RBD-qF1 и RBD-qR1, 0,4 мкл эталонного красителя ROX (50X),
2 мкл вирусной РНК и 4,4 мкл свободной от РНКазы dH₂O. Параметры реакции были
следующими: обратная транскрипция при 42 °С в течение 5 мин, предварительная
денатурация при 95 °С в течение 10 с, ПЦР в течение 40 циклов, включая денатурацию при
10 95 °С в течение 10 с и отжиг и удлинение при 60 °С в течение 30 с.

3) Рассчитывали скорости ингибирования для препарата при определенных
концентрациях. Степень ингибирования (%) = 1-копии вирусных участков РНК в
экспериментальной группе/копии вирусных участков РНК в группе без лекарственного
средства × 100%. После этого рассчитывали медианную эффективную концентрацию (EC₅₀)
15 и терапевтический индекс (ТИ) препарата, терапевтический индекс (ТИ) = 50% концентрация
цитотоксичности (CC₅₀)/медианная эффективная концентрация (EC₅₀).

(III) Расчет результатов эксперимента

Таблица 1. Ингибирующий эффект пролекарства азвудина аминоксифата CL-236 на
активность COVID-19

Исследуемые препараты	Концентрация (мкМ)	Степень ингибирования вируса (%)	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
CL-236	0,1	9,38	3,20 мкМ	66,15 мкМ	20,7
	0,4	18,75			
	1,6	37,50			
	6,4	65,63			
	25,6	75,00			
	102,4	81,25			
Ремдесивир			1,50 мкМ	>45,0 мкМ	>30,0

20

Пример испытания 2

Клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность соединения 1 для лечения новой коронавирусной (COVID-19) пневмонии.

Были отобраны двадцать пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции по результатам теста на нуклеиновую кислоту, которых разделяли на группу, получавшую азвудин (соединение 1), и контрольную группу, получавшую препарат Калетра, по 10 пациентов в каждой группе. В группе, получавшей азвудин, использовалась следующая 5 схема лечения: 5 мг раз в сутки (прием внутрь, 5 таблеток, по 1 мг на каждую таблетку). В контрольной группе, получавшей препарат Калетра, использовалась следующая схема лечения: Калетра (прием внутрь, 2 таблетки/сутки, 250 мг/таблетка) + арбидол (прием 10 внутрь, 200 мг/за раз, 3 раза/сутки) + интерферон (5 миллионов ЕД, два раза в сутки при ингаляции аэрозоля). Оценивали изменения уровня нуклеиновых кислот и температуры тела, а также наблюдали различные симптомы.

Получены результаты, которые приведены в следующей таблице.

Пациент №	Контрольная группа, получавшая Калетра С момента включения после подтверждения в тесте на нуклеиновые кислоты до клиренса/выписки	Группа, получавшая азвудин С момента включения после подтверждения в тесте на нуклеиновые кислоты до клиренса/выписки
Пациент 1	Клиренс: день 6, продолжение лечения	
Пациент 2	Клиренс: день 3 Выписка: день 5	
Пациент 3	Клиренс: день 4 Выписка: день 7	
Пациент 4	Лечение на 7-й день	
Пациент 5	Лечение на 6-й день	
Пациент 6	Клиренс: день 4	
Пациент 7	Клиренс: день 2 Выписка: день 5	
Пациент 8	Лечение на 6-й день	
Пациент 9	Лечение на 5-й день	
Пациент 10	Клиренс: день 3	
Пациент 11		Клиренс: день 4 Выписка: день 7
Пациент 12		Клиренс: день 4 Выписка: день 6
Пациент 13		Клиренс: день 4 Выписка: день 6
Пациент 14		Клиренс: день 4 Выписка: день 8

Пациент 15		Клиренс: день 2 Выписка: день 7
Пациент 16		Клиренс спустя одну неделю
Пациент 17		Клиренс спустя одну неделю
Пациент 18		Клиренс: день 3 Выписка: день 6
Пациент 19		Клиренс: день 2 Выписка: день 5
Пациент 20		Клиренс: день 3

Результаты клинических исследований показали, что у всех 10 пациентов с новой коронавирусной инфекцией в группе, получавшей азвудин, тест на нуклеиновую кислоту дает отрицательные результаты, при этом семь пациентов были выписаны в течение 8 дней.

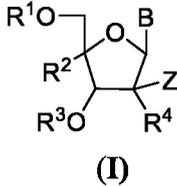
5 Вышеуказанные результаты клинических исследований показали, что лечение новой коронавирусной пневмонии с помощью соединения 1 имеет значимые клинические терапевтические преимущества по нескольким показателям, т.е. скорости клиренса нуклеиновой кислоты у пациентов, течению клиренса, частоте и течению излечения.

10 Один из пациентов, для которого не получено отрицательного результата после поддерживающего лечения препаратом Калетра в течение более 20 дней, имел отрицательные результаты через три дня после лечения соединением 1. В ходе лечения не было обнаружено вызванных препаратом токсических и побочных эффектов.

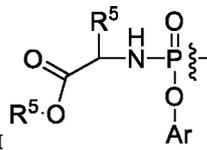
15 В тест-системе *in vitro* азвудин активно не активировался при этерификации фосфатом, поэтому для косвенной оценки активности в отношении нового коронавируса использовали пролекарство азвудина аминоксифосфат (CL-236). Исследования у пациентов со СПИДом, получавших азвудин, показали, что азвудин эффективно активируется в организме человека. Поэтому в клинических исследованиях для лечения новой коронавирусной пневмонии сразу применяли азвудин, а не пролекарство азвудина аминоксифосфат.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или
5 лечения коронавирусного инфекционного заболевания,



где в формуле (I)



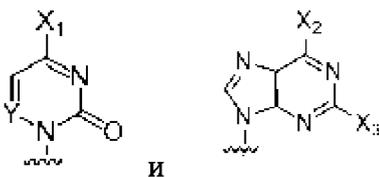
R^1 представляет собой H, R^5 -CO- или замещенный фенил, нафтил или замещенный нафтил, а заместители выбраны из группы,
10 состоящей из C_1 - C_6 алкила, F, Cl, Br, I, CN, N_3 , OH, NH_2 , OR^5 и NHR^5 ;

R_2 представляет собой: H, азидо, C_1 - C_6 алкил (например, метил или этил), C_1 - C_6 алкокси (например, метокси или этокси), C_2 - C_6 алкинил (например, этинил), C_2 - C_6 алкенил (например, этенил) или галоген- C_1 - C_6 алкил (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или
15 трифторэтил);

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный R-CO-, необязательно замещенный R-O(C=O)- или необязательно замещенный RNH-CO-, где R представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил или тому подобное), при этом заместители выбраны из группы, состоящей из C_1 -
20 C_6 алкила, галогена (например, F или Cl), CN, N_3 и OR^5 ;

R^4 представляет собой H, OH, галоген (например, F), C_1 - C_6 алкил (например, метил или этил) или C_1 - C_6 алкокси (например, метокси или этокси);

B выбран из группы, состоящей из:



25 где X_1 представляет собой -OH, $-NH_2$, R^5 CONH-, R^5 COO- или R^5 O(C=O)NH-;

X_2 представляет собой OH, SH, NH_2 , R^5 COO-, R^5 COS-, R^5 CONH $_2$ - или R^5 O(C=O)NH-;

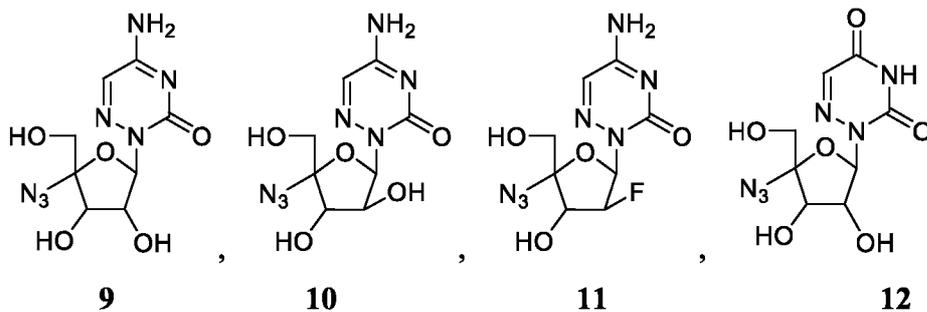
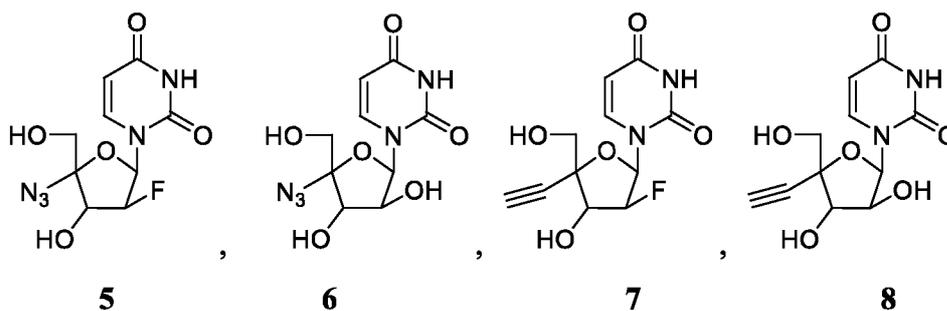
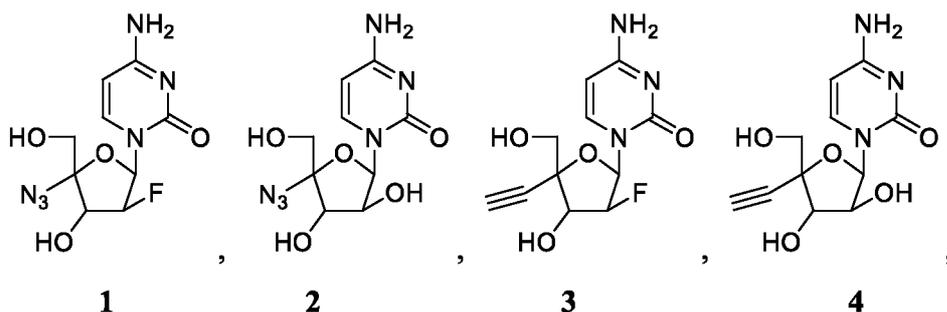
X₃ представляет собой H, F, OH или NH₂;

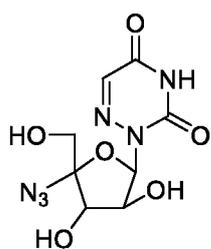
Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой H, OH или F; и

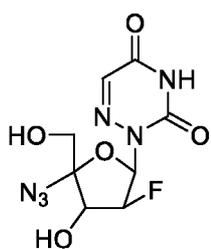
R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила (например, метил, этил, пропил или
5 изопропил), C₂-C₆ алкинила (например, этинил), C₂-C₆ алкенила (например, этенил),
галоген-C₁-C₆ алкила (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или трифторэтил), фенила,
необязательно замещенного C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, CN, N₃, OH, NH₂ или галогеном
(например, F, Cl, Br или I), и нафтила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆
алкокси, CN, N₃, OH, NH₂ или галогеном (например, F, Cl, Br или I).

10 2. Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически
приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или
лечения коронавирусного инфекционного заболевания по п. 1, при этом соединение,
представленное формулой (I), выбрано из следующих соединений:

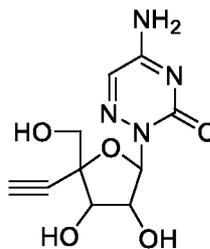




13



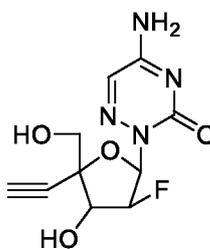
14



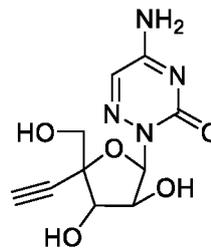
15



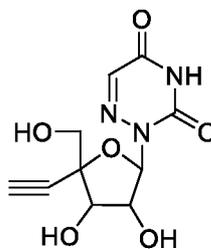
16



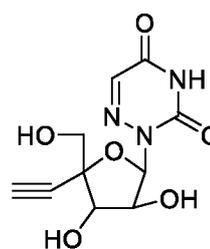
17



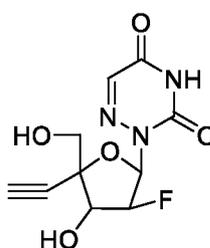
18



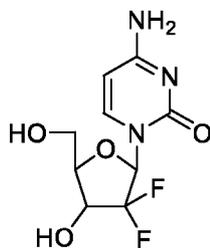
19



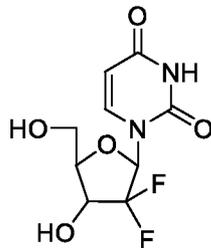
20



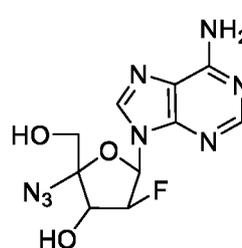
21



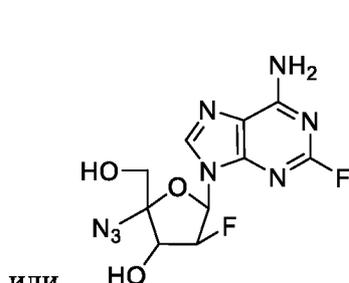
22



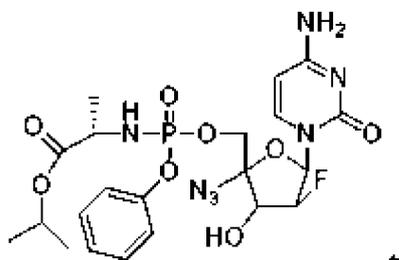
23



24



25



CL-236

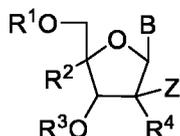
3. Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания по пп. 1 или 2, при этом фармацевтически приемлемые соли соединения, представленного формулой (I), включают соли, образованные соединением формулы (I) и следующими кислотами: хлороводородная кислота, бромистоводородная кислота, сульфаминовая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, молочная

кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, аскорбиновая-пальмитиновая кислота, салициловая кислота, сульфосалициловая кислота, 2-гидрокси-3-нафтовая кислота, фталевая кислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

4. Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания по любому из пп. 1-3, при этом коронавирусное инфекционное заболевание представляет собой заболевание, вызванное инфицированием вирусом Coronaviridae, в том числе заболевания, вызванные инфицированными людьми или другими животными, в частности, заболевания, вызванные коронавирусами человека, которые инфицируют людей, например, заболевания, вызванные инфекцией CoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или COVID-19.

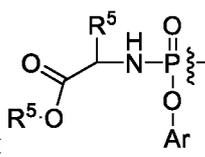
5. Применение соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания по любому из пп. 1-3, при этом лекарственная форма лекарственного средства представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением, лекарственную форму с замедленным высвобождением или лекарственную форму с контролируемым высвобождением, такую как таблетка, твердая или мягкая капсула, водная или масляная суспензия, гранула, эмульсия, сироп, эликсир, раствор для инъекций или порошок для приготовления раствора для инъекций.

6. Способ предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемых солей,



(I)

где в формуле (I)



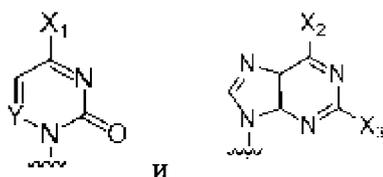
R^1 представляет собой H, $\text{R}^5\text{-CO-}$ или замещенный фенил, нафтил или замещенный нафтил, а заместители выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, F, Cl, Br, I, CN, N_3 , OH, NH_2 , OR^5 и NHR^5 ;

R_2 представляет собой: H, азидо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил (например, метил или этил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси (например, метокси или этокси), $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил (например, этинил), $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил (например, этенил) или галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или трифторэтил);

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный R-CO- , необязательно замещенный R-O(C=O)- или необязательно замещенный RNH-CO- , где R представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил или тому подобное), при этом заместители выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена (например, F или Cl), CN, N_3 и OR^5 ;

R^4 представляет собой H, OH, галоген (например, F), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил (например, метил или этил) или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси (например, метокси или этокси);

V выбран из группы, состоящей из:



где X_1 представляет собой -OH, -NH_2 , $\text{R}^5\text{CONH-}$, $\text{R}^5\text{COO-}$ или $\text{R}^5\text{O(C=O)NH-}$;

X_2 представляет собой OH, SH, NH_2 , $\text{R}^5\text{COO-}$, $\text{R}^5\text{COS-}$, $\text{R}^5\text{CONH}_2\text{-}$ или $\text{R}^5\text{O(C=O)NH-}$;

X_3 представляет собой H, F, OH или NH_2 ;

Y представляет собой CH или N;

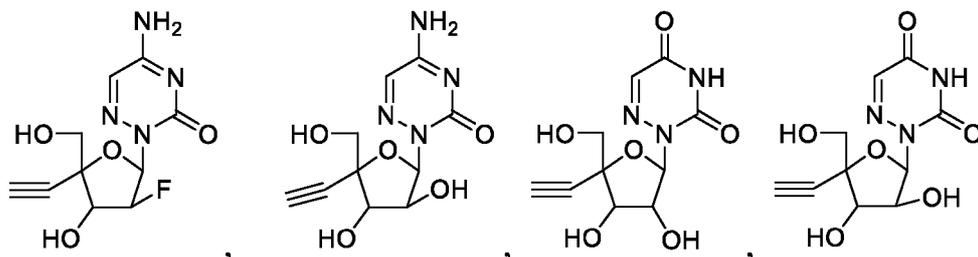
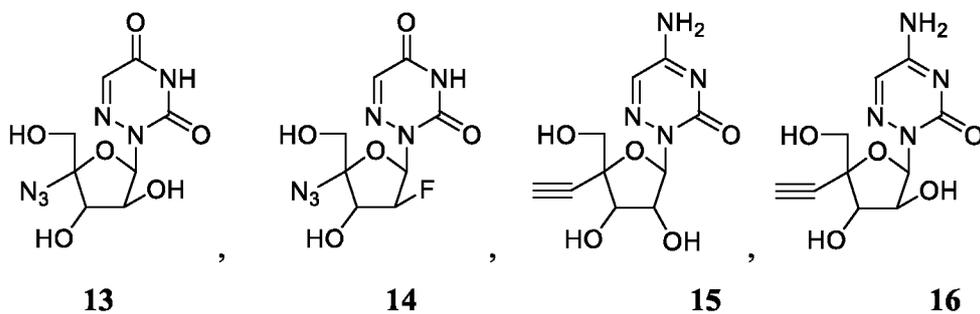
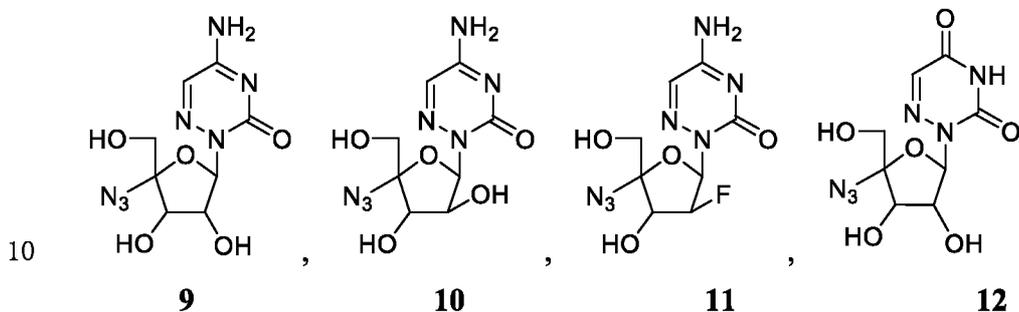
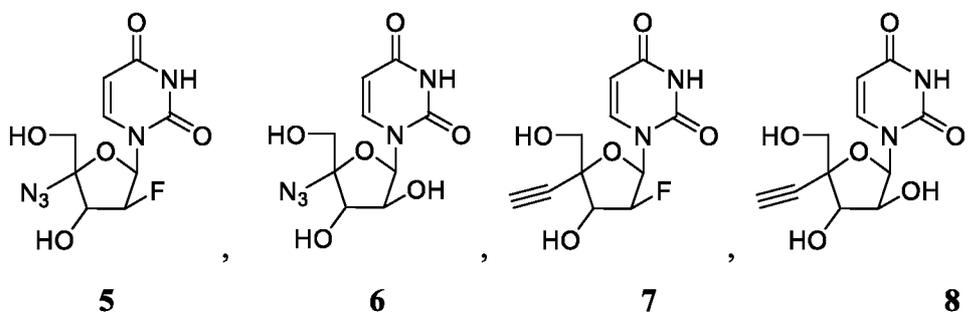
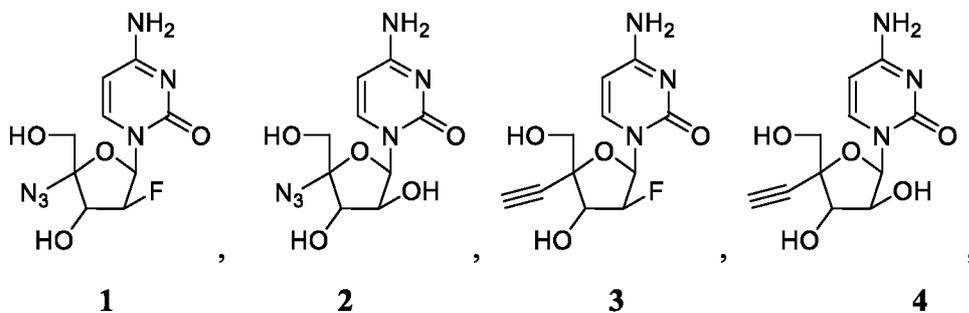
Z представляет собой H, OH или F; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила (например, метил, этил, пропил или изопропил), $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила (например, этинил), $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила (например, этенил), галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила (например, 2-хлорэтил, 2-фторэтил или трифторэтил), фенила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, CN, N_3 , OH, NH_2 , галогеном

(например, F, Cl, Br или I), и нафта, необязательно замещенного C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, CN, N₃, OH, NH₂, галогеном (например, F, Cl, Br или I).

7. Способ предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного заболевания по п. 6, при котором соединение, представленное формулой (I), представляет собой

5 следующее соединение:



частности, заболевания, вызванные коронавирусами человека, которые инфицируют людей, например, заболевания, вызванные инфицированием CoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV или COVID-19.

5 10. Способ предупреждения или лечения коронавирусного инфекционного
заболевания по любому из пп. 6-8, при этом лекарственная форма лекарственного средства
представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением,
лекарственную форму с замедленным высвобождением или лекарственную форму с
контролируемым высвобождением, такую как таблетка, твердая или мягкая капсула, водная
или масляная суспензия, гранула, эмульсия, сироп, эликсир, раствор для инъекций или
10 порошок для приготовления раствора для инъекций.