

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048266

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.13

(21) Номер заявки
202291411

(22) Дата подачи заявки
2021.04.05

(51) Int. Cl. A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ

(31) 63/004,781; 63/145,886

(32) 2020.04.03; 2021.02.04

(33) US

(43) 2022.10.21

(86) PCT/US2021/025807

(87) WO 2021/203100 2021.10.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВЕРУ ИНК. (US)

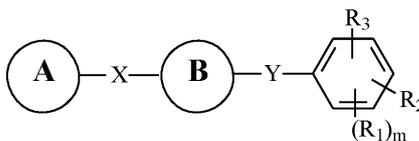
(72) Изобретатель:
Стейнер Митчелл С., Барнет Кестер
Гари (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) KASHYAP et al. "VERU-111 suppresses tumor growth and metastatic phenotypes of cervical cancer cells through the activation of p53 signaling pathway", Cancer Lett. 2020 February 01; 470: pp. 64-74, especially: pg. 2, para 3; pg. 4, para 3; pg. 7, para 5; pg. 15, Figure 1A, 2-aryl-4-benzoylimidazole US-A1-20090233929

ABDALLAH et al. "Theoretical study for the inhibition ability of some bioactive imidazole derivatives against the Middle-East respiratory syndrome corona virus (MERS-Co)", ZANCO Journal of Pure and Applied Sciences. 2019. 31(2), pp. 71-78, especially: abstract; pg. 75, formula 11

(57) Изобретение относится к способам лечения коронавирусных инфекций с применением соединений формулы (I), обладающих активностью, направленной против тубулина или на разрушение тубулина.



(I)

048266

B1

048266

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/004781, поданной 3 апреля 2020 г.; и 63/145886, поданной 4 февраля 2021 г., включенной в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Данное изобретение направлено на способы лечения коронавирусной болезни с применением соединений, обладающих активностью, разрушающей цитоскелет, и составов, включающих соединения с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или дополнительными соединениями, разрушающими цитоскелет.

Уровень техники

За последние 20 лет ряд вирусных эпидемий создали серьезную глобальную угрозу для общественного здравоохранения, включая тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом (SARS-CoV), в 2002-2003 гг., ближневосточный респираторный синдром, вызываемый коронавирусом (MERS-CoV), в 2012 г. и лихорадка Эбола в 2014-2016 гг. 17 ноября 2019 г. в Ухане, Китай, появилось новое вирусное острое тяжелое респираторное заболевание. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала эту болезнь COVID-19 (COroNaVirus Disease), впервые обнаруженную в 2019 г. Поскольку коронавирус, вызывающий заболевание, был похож на SARS-CoV, он в конечном итоге был назван Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) SARS-CoV-2. COVID-19 (SARS-CoV-2) был объявлен пандемией: по состоянию на 31 марта 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 804061 случаев заболевания и 39074 случая смерти. К марту 2021 г. эти цифры увеличились до 128109427 случаев заболевания и 2800279 случаев смерти (3%) во всем мире при 103307591 подтвержденном выздоровлении (97%). Вакцины против SARS-CoV-2 начали одобрять в Соединенных Штатах в декабре 2020 г., а к марту 2021 г. были выданы три разрешения на применение в чрезвычайных ситуациях (EUA); однако коллективный иммунитет еще не достигнут. Несмотря на продолжающиеся во всем мире усилия по социальному дистанцированию и иммунизации, в настоящее время во всем мире остается 518201 активный случай, включая около 100000 пациентов в критическом состоянии.

Коронавирусы представляют собой оболочечные положительно-полярные одноцепочечные РНК-содержащие вирусы. Они поражают птиц и млекопитающих, особенно их дыхательную и желудочно-кишечную системы. Из-за высокой скорости мутации и рекомбинации коронавирусов происходили частые случаи смены хозяина от животного к животному и от животного к человеку. Летучие мыши были определены как естественный резервуар во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS).

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный, несегментированный, положительно-полярный, одноцепочечный РНК-вирус, с необычно большим РНК-геномом, нуклеокапсидом и булавовидными шипами, выступающими над поверхностью, называемыми шиповидными (spike, S) белками. SARS-CoV-2 относится к категории бета-коронавирусов, в которую входят SARS-CoV и MERS-CoV. Эти вирусы были причиной эпидемий различной степени тяжести с респираторными и экстра-респираторными клиническими проявлениями, высокой контагиозностью и уровнем смертности от 10 до 35%. Суперсемейство коронавирусов (Coronaviridae) включает в себя несколько патогенов человека с большими геномами РНК, например, грипп и вирусный энцефалит, и они классифицируются на альфа-, бета-, дельта- и гамма-семейства коронавирусов, а затем делятся на линии А, В, С и D. SARS-CoV-2 представляет собой бета-коронавирус линии В.

Клинический спектр инфекции SARS-CoV-2 варьируется от бессимптомных до клинических состояний, характеризующихся пневмонией с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких и поддержки в отделении интенсивной терапии (ICU), до сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности. Что касается клинической картины, CDC Китая сообщила о следующих классификациях заболевания и частоте легких, тяжелых и критических заболеваний среди китайского населения, инфицированного SARS-CoV-2 в 2019-2020 гг., которые, по-видимому, аналогичны другим инфицированным популяциям: (1) легкая степень тяжести заболевания (81%): симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей, в том числе легкая лихорадка, кашель (сухой), боль в горле, заложенность носа, головная боль, мышечная боль или недомогание. Признаков более серьезного заболевания, таких как одышка, нет; (2) тяжелая степень тяжести заболевания (14%): одышка, частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин, насыщение крови кислородом (SpO_2) $\leq 93\%$, соотношение PaO_2/FiO_2 или P/F [соотношение между кровяным давлением кислорода (парциальное давление кислорода, PaO_2) и процентом поставляемого кислорода (фракция вдыхаемого кислорода, FiO_2)] < 300 и/или инфильтраты в легких $> 50\%$ при визуализации в течение 24-48 часов; и (3) критическая степень тяжести заболевания (5%): дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция. В некоторых случаях имеет место аномальная чрезмерная реакция иммунной системы, которая была названа "цитокиновым штормом". Цитокиновый шторм клинически проявляется острым системным воспалительным синдромом, характеризующимся лихорадкой и полиорганной дисфункцией. Цитокины и хемокины индуцируются вирусной инфекцией, которая чрезмерно активизирует воспалительную реакцию (например, активацию инфлам-

масом NLRP3), что может привести к септическому шоку и обширному повреждению тканей.

Спектр заболеваний и фармакотерапия COVID-19 по состоянию на март 2021 г. (если не указано иное) обобщены в следующих параграфах: Потенциальные классы терапевтических средств для лечения COVID-19 включают антитела, противовирусные и противовоспалительные препараты. На ранних стадиях инфекции тяжесть заболевания относительно незначительна, и лечение может быть направлено на предотвращение проникновения вируса в клетки (терапия антителами) или ингибирование репликации вируса (противовирусная терапия). В более тяжелых случаях у пациента прогрессирует развитие легочной инфекции, и в этом случае рекомендуется добавление противовоспалительной терапии. Например, на момент написания этой работы госпитализированные пациенты обычно получали ремдесивир (противовирусный препарат) и дексаметазон (противовоспалительный препарат) в качестве стандартного лечения, в то время как не госпитализированные пациенты с легкой и средней степенью тяжести и высоким риском прогрессирования до критического состояния, могут получать только противовирусную терапию. При наличии легочной инфекции она может прогрессировать до тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), и в этом случае необходима кислородная поддержка, в том числе с помощью искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO). В этой более поздней SARS-фазе инфекции COVID-19 сильная воспалительная реакция является основной причиной поражения дыхательной системы, ведущего к острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS), что требует применения противовоспалительных методов лечения, которые имеют ограниченные данные об эффективности, кроме того при SARS меньше доказательств эффективности противовирусных препаратов и отсутствуют многообещающие данные об эффективности антител.

Несмотря на многочисленные EUA и одобрение, эффективность фармакотерапевтического лечения ранней инфекции COVID-19 и SARS является невысокой, а медикаментозное лечение на всех этапах течения заболевания остается неудовлетворенной клинической потребностью. К сожалению, основным методом лечения атипичной пневмонии остается поддерживающая терапия и оксигенотерапия для пациентов с тяжелой инфекцией. Искусственная вентиляция легких или ECMO могут быть необходимы в случаях дыхательной недостаточности, рефрактерной к оксигенотерапии, тогда как гемодинамическая поддержка необходима для лечения септического шока. Общий уровень смертности для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 составляет от 3% до 4% и достигает 40% для пациентов с оценкой тяжести по шкале ВОЗ > 4. Соответственно, существующие фармакотерапевтические методы лечения, доступные по состоянию на март 2021 г., обсуждаются как потенциальные терапевтические классы. Например, в качестве противовирусного средства одобрен только ремдесивир и он имеет очень ограниченную эффективность, в то время как дексаметазон рекомендуется в качестве противовоспалительного средства EUA. Кроме того, существует быстро развивающийся ряд других новых и перепрофилированных методов лечения, применяемых в соответствии с разрешением для назначения в чрезвычайных ситуациях (EUA), которые кратко описаны ниже. Более того, многие препараты, такие как гидроксихлорохин, получили широкое распространение на основании косвенных данных или исследований отдельных клинических случаев, которые позже были опровергнуты рандомизированными клиническими испытаниями. К другим препаратам этой категории относятся витамины С и D, цинк, фамотидин, ивермектин, ACEI/ARB и антибактериальные препараты, такие как азитромицин.

Терапия антителами, например, плазма реконвалесцентов, IVIG (внутривенный IgG) (ниже не обсуждается; дополнительную информацию см. в PMID: 33087047) и нейтрализующие антитела (казиривимаб плюс имдевимаб, бамланвивимаб и бамланвивимаб плюс этесевимаб), считается наиболее эффективной на ранних стадиях инфекции, поскольку она предназначена для предотвращения проникновения в клетки путем связывания и нейтрализации шиповидных (S) белков вируса, тем самым блокируя связывание с клеточными рецепторами и корецепторами и предотвращая проникновение вируса в клетки. Ни один из методов терапии антителами не одобрен FDA, однако некоторые из них получили разрешение EUA, включая плазму реконвалесцентов, в августе 2020 г., кроме того как казиривимаб плюс имдевимаб (получили разрешение EUA при совместном введении), так и монотерапия бамланвивимабом получили разрешение EUA в ноябре 2020 г., тогда как бамланвивимаб плюс этесевимаб получили разрешение EUA в феврале 2021 г. FDA указало, что переливание плазмы реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром, введенной на ранних стадиях заболевания, может принести клиническую пользу. В альтернативном варианте, казиривимаб плюс имдевимаб (REGEN-COVTM; два рекомбинантных человеческих моноклональных антитела, которые связываются с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного (S) белка вируса SARS-CoV-2) получили разрешение EUA для лечения легкой и среднетяжелой формы COVID-19 у взрослых, а также у детей в возрасте не моложе 12 лет и с массой тела не менее 40 кг с положительными результатами прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2 и имеющих высокий риск прогрессирования в тяжелую форму COVID-19 и/или госпитализации. 23 марта 2021 г. компания Regeneron опубликовала данные исследования фазы 3 для пролеченной совокупности инфицированных негоспитализированных пациентов (n = 4567), предполагая, что эта комбинация снизила госпитализацию или смертность на 70% у негоспитализированных пациентов с COVID-19; с дальнейшим подтверждением эффективности применения указанной комбинации в амбулаторных условиях (<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm>

casirivimab-imdevimab-antibody). Монаотерапия бамланивимабом (рекомбинантное нейтрализующее моноклональное антитело IgG1к человека, которое также связывается с RBD S-белка SARS-CoV-2 и предотвращает присоединение S-белка к человеческому рецептору ACE2 (белок клеточной поверхности)), получила разрешение EUA по тем же показаниям, что и REGEN-COV. Также было получено разрешение EUA для комбинации бамланивимаба и этесевимаба (они связываются с разными, но перекрывающимися эпитопами в RBD S-белка; ожидается, что совместное применение обоих антител снизит риск вирусной устойчивости) по тем же показаниям, что и другие синтетические нейтрализующие антитела. У пациентов, госпитализированных из-за COVID-19, пользы от лечения моноклональными нейтрализующими антителами не наблюдали, и это может быть ассоциировано с худшими клиническими исходами при назначении госпитализированным пациентам, которым требуется кислород с высокой скоростью потока или искусственная вентиляция легких при COVID-19. В целом, ни один из методов лечения антителами не одобрен FDA, но некоторые из них имеют разрешение EUA для применения на ранней стадии инфекции у пациентов с высоким риском прогрессирования.

Некоторые госпитализированные взрослые пациенты и пациенты детского возраста с COVID-19 являются кандидатами на единственную одобренную FDA терапию: противовирусный препарат ремдесивир (одобренный как Веклури (Veklury)). Ремдесивир представляет собой нуклеотидное пролекарство для внутривенного введения, которое ингибирует РНК-полимеразу SARS-CoV-2. 22 октября 2020 г. FDA одобрило Веклури (ремдесивир) для применения у взрослых и детей (в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг) для лечения COVID-19, требующего госпитализации. Веклури следует вводить только в стационаре или в медицинском учреждении, способном оказывать неотложную помощь, сравнимую со стационарным лечением. Это одобрение не распространяется на всю совокупность пациентов, которому было разрешено применять

Веклури в соответствии с разрешением EUA, выданным 1 мая 2020 г. Препарат Веклури доступен для детей через разрешение EUA в экстренных случаях и вводится лицензированными медицинскими работниками. EUA разрешает лечение подозреваемого или лабораторно подтвержденного случая COVID-19 у госпитализированных детей с массой тела от 3,5 кг до менее 40 кг или у госпитализированных детей в возрасте до 12 лет с массой тела не менее 3,5 кг. Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 все еще неясны, но некоторые исследования предполагают умеренную пользу ремдесивира в контексте снижения уровня смертности у пациентов с гипоксией, получающих дополнительный кислород (исследование ACTT-1), и у тяжелобольных пациентов, не находящихся на искусственной вентиляции легких (исследование SIMPLE), однако применение ремдесивира у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, не было ассоциировано со значительным снижением смертности (PMID: 33204761). Соответственно, по состоянию на январь 2021 г. для госпитализированных пациентов, которым требуется искусственная вентиляция легких или ЕСМО, НИН рекомендует монаотерапию дексаметазоном, а не моно- или комбинированную терапию Веклури.

Критически тяжелым пациентам с COVID-19 лучше всего назначать дексаметазоном (также приемлемы его эквивалентные альтернативы, то есть кортикостероиды), поскольку большая часть поражений связана с чрезмерной иммунной реакцией в легких. Хотя применение дексаметазона через разрешение EUA продолжается (март 2021 г.), рандомизированное клиническое исследование RECOVERY продемонстрировало лишь незначительное улучшение показателя 28-дневной смертности при применении дексаметазона у всех госпитализированных пациентов (22,9% для дексаметазона против 25,7% для обычного лечения), но улучшенные результаты для подгрупп с более высокими потребностями в оксигенации (PMID: 32678530). Точно так же рекомендации по лечению стратифицированы по потребности в оксигенации, при этом НИН настоятельно рекомендует монаотерапию дексаметазоном для тех, кто госпитализирован и получает инвазивную искусственную вентиляцию легких или ЕСМО. Рекомендации меняются относительно монаотерапии дексаметазоном или добавления ремдесивира для госпитализированных пациентов на неинвазивной вентиляции легких, тогда как госпитализированные пациенты на дополнительном кислороде могут получать монаотерапию ремдесивиром или дексаметазоном или их комбинацию. Тем не менее, дексаметазон не рекомендуется для тех пациентов, которые не госпитализированы или госпитализированы без потребности в дополнительном кислороде. Пока что все рекомендации основаны на ограниченных данных, а рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) значительно отличаются от рекомендаций НИН.

Например, согласно ВОЗ, ремдесивир не рекомендуется независимо от тяжести заболевания; однако ВОЗ согласна с назначением системных кортикостероидов при тяжелой и критической форме COVID-19.

Другие неодобренные противовоспалительные препараты включают ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб), интерфероны, ингибиторы IL-1 и ингибиторы киназы, однако по состоянию на февраль 2021 г. НИН (www.covid19treatmentguidelines.nih.gov) либо указывает на недостаточность данных, либо не рекомендует рутинное применение этих агентов. Единственным исключением является барицитиниб, ингибитор JAK, одобренный для лечения ревматоидного артрита, который по состоянию на ноябрь 2020 г. имеет разрешение EUA в комбинации с ремдесивиром для госпитализированных пациентов с легкой, средней и тяжелой формами COVID-19. EUA указывает, что комбинация предназначена для экстренного примене-

ния медицинскими работниками для лечения подозреваемого или лабораторно подтвержденного случая COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, которым требуется дополнительный кислород, инвазивная механическая вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО).

Как видно, фармакотерапия SARS-CoV-2 основана на ограниченных данных, а современные агенты имеют ограниченную эффективность в предотвращении прогрессирования ранней инфекции и снижении смертности от SARS. Соответственно, срочно необходима лучшая фармакотерапия SARS-CoV-2 не только для существующей глобальной пандемии, но и для будущих вирусных эпидемий и пандемий или в случае, если инфекции SARS-CoV станут эндемичными. Настоящее изобретение предназначено для лечения SARS-CoV-2, а также будущих эпидемий и пандемий, вызванных *Coronaviridae*, которые обычно вызывают гипервоспалительные легочные инфекции и, несмотря на новые и существующие методы лечения, характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью. Вирусы обладают эффективными механизмами, которые берут под контроль клеточный механизм своего хозяина, чтобы осуществлять репликацию вируса, сборку и выход (вывод) из клетки для распространения инфекционных вирионов. Учитывая пространственные расстояния между точкой входа вириона на плазматической мембране и местом в клетке, где происходит репликация РНК (ядро) и сборка вируса в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи, а затем вновь генерированные вирионы должны вернуться обратно в плазматической мембране, чтобы выйти из клетки, неудивительно, что наиболее важной начальной задачей вируса является захват внутренней транспортной системы хозяина, цитоскелета. Цитоскелет состоит из трех основных типов белковых филаментов: микрофиламентов (актин), микротрубочек (тубулин) и промежуточных филаментов. Основными из них, участвующими в репликации и транспортировке вируса (транспорте), являются микротрубочки и микрофиламенты, поскольку это две основные системы филаментов, участвующие во внутриклеточном транспорте.

Микротрубочки важны для формы клеток, транспорта, подвижности и деления клеток. Микротрубочки представляют собой динамичные длинные полярные волокна/филаменты, которые образуются в результате полимеризации гетеродимерных субъединиц α и β тубулина с положительным концом, расположенным на плазматической мембране, и отрицательным концом, обращенным к ядру в центре организации микротрубочек (МТОС). От МТОС волокна микротрубочек расходятся из области ядра к периферии клетки. Микротрубочки представляют собой динамические сетевые системы, что означает, что они подвергаются быстрой полимеризации, добавляя гетеродимерные субъединицы α и β тубулина вместе для создания растущей полимерной цепи, и последующей быстрой деполимеризации (удаление гетеродимерных субъединиц α и β тубулина) для деконструкции и сжатия полимерной цепи. Эта "динамическая" способность микротрубочек к росту и сжатию служит постоянно меняющимся транспортным требованиям клетки. Крупные макромолекулы, такие как вирусы, взаимодействуют со специализированными моторными белками (кинезинами и динеинами). Кинезины и динеины прикрепляются, переносят и перемещают вирусный груз вверх и вниз по этим путям микротрубочек, подобно вагонам поезда, чтобы преодолевать большие расстояния и достичь различных компартментов внутри клетки.

Поскольку многие коронавирусы человека и животных произошли от летучих мышей, а большинство эукариотических клеток содержат микротрубочки, по-видимому, существует консервативная репликация коронавируса, зависящая от микротрубочек, у разных видов. Кроме того, вирусы могут иметь мотивы, связывающие микротрубочки, или сходные аминокислотные последовательности, комплементарные мотивам в кинезинах и динеинах, для успешных транспортных взаимодействий. Коронавирусы, такие как вирус мышинного гепатита CoV, используют микротрубочки для распространения по нейронам, а вирус инфекционного перитонита кошек (FIPV) транспортируется микротрубочками к МТОС. Для вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV) после заражения происходит активация субъединиц как α , так и β тубулина. Таким образом, сосредоточение внимания на сети цитоскелета в качестве мишени для лекарственных средств с целью нарушения внутриклеточного переноса и нарушения взаимодействия вируса и хозяина может быть эффективным способом лечения коронавирусных инфекций.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами и, следовательно, зависят исключительно от клеточного механизма переноса через мембраны, ядерного импорта и экспорта, а также экспрессии генов. Поступающие вирусные частицы перемещаются с поверхности клетки к внутриклеточным сайтам транскрипции и репликации вируса. Во время сборки и выхода субвирусные нуклеопротеиновые комплексы и вирионы возвращаются, чтобы выйти из плазматической мембраны. Поскольку диффузия крупных молекул в цитоплазме строго ограничена, вирусы используют АТФ-гидролизующие молекулярные моторы хозяина для движения по микротрубочкам, представляющим собой внутриклеточные магистрали.

Микротрубочки представляют собой филаменты цитоскелета, состоящие из гетеродимеров α - и β -тубулина, и участвуют в широком спектре клеточных функций, включая поддержание формы, транспорт везикул, клеточную подвижность и деление. Тубулин является основным структурным компонентом микротрубочек и верифицированной мишенью для различных противовирусных препаратов. Соединения, способные нарушать равновесие микротрубочки-тубулин в клетках, эффективны при лечении виру-

сов, поскольку вирус обычно использует микротрубочки в качестве источника транспорта внутри клетки. Другие соединения, нарушающие баланс микротрубочек и тубулина в клетках, такие как паклитаксел и винбластин, ограничены своей токсичностью.

Лекарственные средства, воздействующие на цитоскелет, особенно на компоненты микротрубочек, являются важными терапевтическими агентами при раке и воспалении. Клиническая активность этих соединений определяется местом, где эти соединения связываются с гетеродимерами α и β -тубулина, составляющими филамент микротрубочек. Три основных сайта связывания субъединиц α и β -тубулина были идентифицированы как сайты связывания таксанов, алкалоидов барвинка и колхицина. Такие препараты обычно подразделяются на две основные категории: стабилизирующие микротрубочки (например, таксаны) и дестабилизирующие микротрубочки или деполимеризующие агенты (например, алкалоиды барвинка и колхицин).

Колхицин имеет узкий терапевтический индекс без четкого различия между нетоксичными, токсичными и смертельными дозами. Метаболически колхицин выводится через Р-гликопротеин (Р-gp; также известный как белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1)) Лекарственные взаимодействия являются характерными для ингибиторов СYP3A4 и Р-гликопротеина, что может повышать концентрацию колхицина в крови до токсического уровня и приводит к отравлению колхицином и смерти. При одновременном применении колхицина с Р-gp или сильными ингибиторами СYP3A4 даже в одобренных терапевтических дозах наблюдалась опасная для жизни и фатальная токсичность. Дополнительные серьезные токсические эффекты, включая миелосупрессию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и повреждение клеток в почечной, печеночной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системах, наблюдались при применении одобренных терапевтических доз колхицина. Эти наблюдаемые серьезные нежелательные явления ограничивают клиническое применение колхицина.

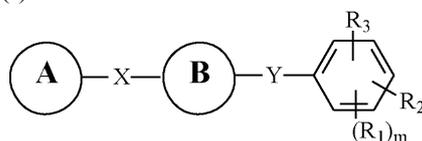
Противовирусная активность комбретастина, колхицина и производных колхицина и их выбранных пролекарств в отношении DENV и ZIKV в клеточной культуре наблюдалась при низких микромолярных и субмикромолярных концентрациях. Основной проблемой таксанов, как и многих биологически активных натуральных продуктов, является их липофильность и нерастворимость в водных системах. Это приводит к применению эмульгаторов, таких как Cremophor EL и Tween 80, в клинических препаратах, что приводит к серьезным реакциям гиперчувствительности.

Нокодазол представляет собой синтетическое соединение, идентифицированное при скрининге антигельминтных агентов. Нокодазол является агентом деполимеризации микротрубочек, поскольку он связывается со свободными гетеродимерами тубулина и препятствует их включению в микротрубочки. Клинически указанный препарат не применялся из-за плохой биодоступности и высокой токсичности.

Клеточное и вирусное решение для управления внутриклеточным транспортом представляет собой организованную сеть или филаменты, включающие микротрубочки. Клетки нуждаются в микротрубочках для долговременного нормального физиологического функционирования, а вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, которые полностью зависят от физиологии клетки-хозяина. Таким образом, неудивительно, что для большинства, если не для всех, жизненных циклов вирусов требуются микротрубочки для эффективной репликации. Сайты связывания вирусов на микротрубочках могут стать новыми мишенями для противовирусной терапии. Изобретения по этой заявке касаются нового метода воздействия на микротрубочки цитоскелета для предотвращения внутриклеточной транспортировки, репликации и выхода вируса.

Сущность изобретения

Данное изобретение охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



где А представляет собой фенил, индолил или индазол, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, О-(C₁-C₄)алкил, О-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, ОС(О)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(О)Ph, C(О)O-(C₁-C₄)алкил, C(О)H, -C(О)NH₂ или NO₂;

В представляет собой имидазол или бензимидазол, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, О-(C₁-C₄)алкил, О-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, О-(C₁-C₄)алкил, О-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-

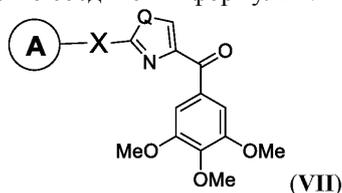
X представляет собой связь;

Y представляет собой -C=O и

m равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII



где X представляет собой связь или NH;

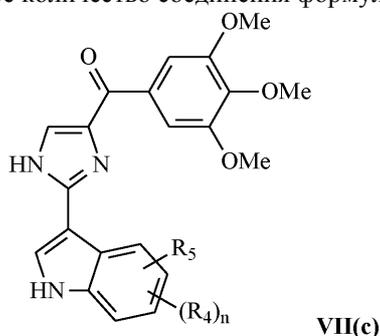
Q представляет собой NH и

A представляет собой фенильное, индолильное или индазолильное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ охватывает соединения формулы VII, где X представляет собой NH. В еще одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ охватывает соединения формулы VII, где X представляет собой связь; Q представляет собой NH; и A представляет собой индолильное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или изомер.

Один из вариантов осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII(c)

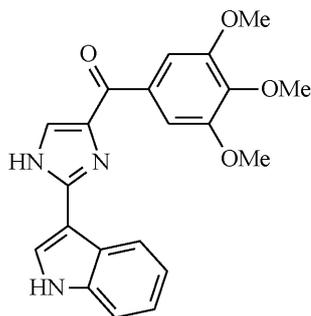


где R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения 17а, представленного



(17а).

Еще один вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения вирусных инфекций, при этом вирусная инфекция вызывается вирусом Coronaviridae. Один из вариантов осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусных инфекций, при этом инфекция вызвана SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19 или SARS-CoV-2. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусных инфекций, при этом инфекция вызвана COVID-19.

Один из вариантов осуществления данного изобретения охватывает способы лечения вирусных инфекций, при этом инфекция вызвана коронавирусом. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2. Предпочтительный вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения субъекта с инфекцией SARS-CoV-2. Еще один вариант осуществления данного изобретения охватывает способы лечения субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает дыхательную недостаточность и/или смертность. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает заболеваемость. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает заболеваемость. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 уменьшает дыхательную недостаточность, количество дней в отделении интенсивной терапии, количество дней на искусственной вентиляции легких или улучшает балл по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) уменьшает дыхательную недостаточность, количество дней в отделении интенсивной терапии, количество дней на искусственной вентиляции легких или улучшает балл по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает смертность или дыхательную недостаточность у субъектов старше 60 лет. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность или дыхательную недостаточность у субъектов старше 60 лет. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает смертность или дыхательную недостаточность при применении комбинации с ремдесивиром и/или дексаметазоном. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность или дыхательную недостаточность при применении комбинации с ремдесивиром и/или дексаметазоном. В контексте данного документа термины "снижение смертности, заболеваемости или дыхательной недостаточности, количества дней в отделении интенсивной терапии, дней на искусственной вентиляции легких и т.п." означают снижение по сравнению с субъектом (или совокупностью субъектов), получавших плацебо. Аналогично, любое улучшение, например, по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ, означает улучшение по сравнению с субъектом (или совокупностью субъектов), получавших плацебо.

Еще в одном варианте осуществления данного изобретения указанные способы дополнительно

включают по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает второй противовирусный препарат, такой как ингибитор нейраминидазы, ремдесивир, гидроксихлорохин, азитромицин или ингибитор гемагглютинаина. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает лекарственные средства, которые модулируют иммунную систему или факторы клетки-хозяина, такие как дексаметазон или другой кортикостероид, ингибитор IL-6, такой как тоцилизумаб, интерфероны, ингибитор IL-1 или ингибитор киназы, такой как барицитиниб. Еще в одном варианте осуществления данного изобретения указанные способы дополнительно включают терапию антителами, такую как плазма реконвалесцентоv COVID-19 с высоким титром, терапию внутривенным иммуноглобулином (IVIg), терапию моноклональными антителами, такую как казирививимаб плюс имдевимаб, бамланивимаб или бамланивимаб плюс этесевимаб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как ремдесивир и/или дексаметазон, или другие кортикостероиды. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как тоцилизумаб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как барицитиниб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как плазма реконвалесцентоv COVID-19 с высоким титром. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как IVIg. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как казирививимаб плюс имдевимаб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как бамланивимаб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как бамланивимаб плюс этесевимаб. Еще один вариант осуществления указанных способов включает второй противовирусный терапевтический препарат, который представляет собой по меньшей мере один из следующих: фавипиравир, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, ингибиторы янус-киназы, гидроксихлорохин, азитромицин, амантадин, римантадин, рибавирин, идоксуридин, трифлуридин, видарабин, ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, зидовудин, диданозин, перамивир, залцитабин, ставудин, фамцикловир, осельтамивир, занамивир или валацикловир. Еще один вариант осуществления указанных способов включает второй препарат, который представляет собой по меньшей мере один из следующих: витамин С или D, цинк, фамотидин, ивермектин или ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) или агент, связывающий рецептор ангиотензина (ARB).

Один из вариантов осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых соединение по изобретению вводят в количестве от около 1 мг до около 100 мг. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых соединение по изобретению вводят в количестве от около 4 до около 90 мг. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых соединение по изобретению вводят в количестве от около 9 мг до около 18 мг. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых соединение по изобретению вводят в количестве от около 4 мг до около 45 мг. Еще один вариант осуществления указанного способа охватывает по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Краткое описание графических материалов

Объект, рассматриваемый как изобретение, особо указан и четко заявлен в заключительной части описания. Изобретение, однако, как в отношении организации, так и в отношении способа работы, вместе с его целями, признаками и преимуществами, лучше всего можно понять, обратившись к следующему подробному описанию, которое следует читать с прилагаемыми графическими материалами, на которых:

На чертеже приведено среднее значение по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ по дням (0 = исходный уровень). Площадь под средней кривой составляет 153 для группы пациентов, получавших соединение 17а, и 182 - для группы пациентов, получавшей плацебо.

Подробное описание изобретения

Внутриклеточный транспорт макромолекул с помощью микротрубочек является критически важным аспектом репликации вируса. При вирусной инфекции экспрессия вирусных белков изменяет организацию этих сетей микротрубочек, чтобы удовлетворить их потребность в репликации и распространении инфекционного вириона. Микротрубочки не только способствуют инфицированию, но и сами вирусы активно манипулируют микротрубочками. Кроме того, агенты, разрушающие цитоскелет, подавляют вирусную инфекцию.

Не ограничиваясь теорией, данное изобретение частично основано на том факте, что тубулин взаимодействует с цитоплазматическим доменом альфа- и бета-коронавирусных шиповидных S-белков SARS-CoV. Лечение препаратом, вызывающим деполимеризацию микротрубочек, может сопровождаться снижением инфекционного титра вируса, главным образом потому, что в месте сборки присутствует меньше S-белка из-за нарушения транспорта S-белка по микротрубочкам, а сам процесс включения S-

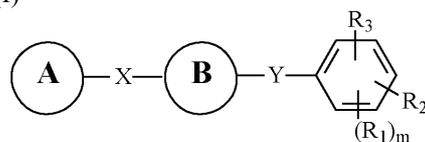
белка в вирионы является тубулинзависимым. Кроме того, нарушение транспорта по микротрубочкам нарушает выход из клетки этих плохо собранных вирионов с меньшим количеством шиповидных S-белков на поверхности, что делает их менее инфекционными. Агент, деполимеризующий микротрубочки, может быть эффективным при лечении коронавирусной инфекции, нарушая транспорт по микротрубочкам, который имеет решающее значение для цикла репликации вируса.

Данное изобретение направлено на противовирусную терапию, основанную на разрушающей цитоскелет активности заявленных соединений, которая прерывает внутриклеточную транспортную сеть микротрубочек. Предназначенные для преодоления недостатков предшествующего уровня техники, включая, помимо прочего, токсичность, описанные способы направлены на соединения, специфически активируемые внутри инфицированной вирусом клетки или внутри тех клеток, которые предпочтительно являются мишенями для вируса. Не ограничиваясь теорией, данное изобретение основано на зависимости вируса от функционирования клетки-хозяина для успешной репликации. Например, коронавирусы используют секреторный путь хозяина во время своего цикла репликации. Везикулярный транспорт по секреторным путям в основном опосредуется микротрубочками и соответствующими моторными белками. Разрушение микротрубочек приводит к снижению репликации, уменьшению количества высвобождаемых инфекционных частиц и снижению выхода вируса. Следовательно, вирусная нагрузка снижается, что определяет эффективность противовирусной терапии. Чтобы удовлетворить потребность в новых быстродействующих противовирусных соединениях, авторы предложили способ лечения вирусных инфекций путем введения соединений, описанных ниже.

В конкретном варианте осуществления соединения по данному изобретению представляют собой биодоступные при пероральном введении неколхициновые молекулы, которые связывают "сайт связывания колхицина" α и β тубулина и ингибируют полимеризацию тубулина при низких наномолярных концентрациях. Эти ингибиторы сайта связывания колхицина (CBSI) имеют широкий спектр структур, но обычно содержат преимущественно индолильные, фенильные или индазолильные А-кольца (крайнее левое кольцо в формуле I), прямую связь или аминолинкеры (X) между А- и В-кольцами, имидазольные или бензимидазольные В-кольца, метановые линкеры (Y) между В-кольцом и С-кольцом (крайнее правое кольцо в формуле I) и замещенные фенильные С-кольца. Соединения, применяемые в описанных способах, не являются субстратом ни для MDR, включая P-gp, MRP и BCRP, ни для CYP3A4. Соединения, применяемые в описанных способах, также снижают транскрипцию изоформ βI , βIII и βIV -тубулина (Li 2012). Кроме того, соединения, применяемые в способах по данному изобретению, обладают хорошей безопасностью, поскольку они не вызывают значительной нейротоксичности, нейтропении или миелосупрессии и хорошо переносятся.

Кроме того, способы, охватываемые данным изобретением, включают соединения, способные влиять на динамику микротрубочек, так что указанные соединения можно вводить в субцитотоксических концентрациях в качестве системных противовирусных агентов. Это резко контрастирует с колхицином и другими дестабилизаторами полимеризации тубулина, применяемыми в качестве противовирусных препаратов, которые обладают высокой системной токсичностью.

Данное изобретение охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I)

где А представляет собой фенил, индолил или индазолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

В представляет собой имидазол, тиазол или бензимидазол, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

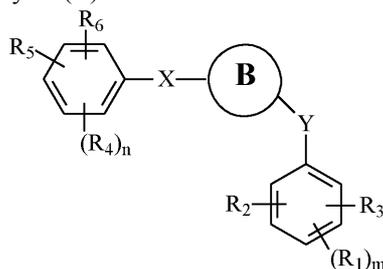
X представляет собой связь, NH, (C₁-C₄)алкил, O или S;

Y представляет собой связь, -C=O, -C=S, SO₂, SO или S и

m равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (II)



II

где В представляет собой имидазол, тиазол или бензимидазол, необязательно независимо замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

X представляет собой связь или NH;

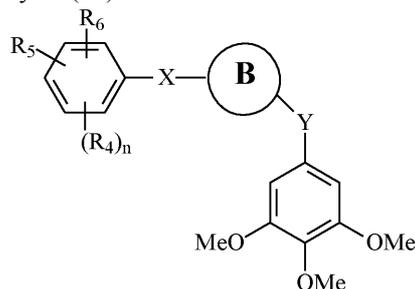
Y представляет собой -C=O;

n равно 1-3 и

m равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (III)



(III)

где В представляет собой имидазол, тиазол или бензимидазол, необязательно независимо замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₄, R₅ и R₆ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

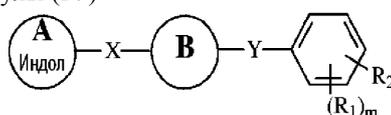
X представляет собой связь или NH;

Y представляет собой -C=O и

n равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (IV)



(IV)

где кольцо А представляет собой индолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)ал-

киламино, аминамо(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

В представляет собой имидазол или бензимидазол, необязательно независимо замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁ и R₂ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, аминамо(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

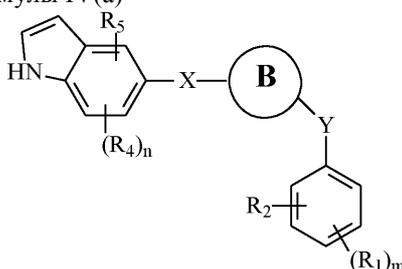
X представляет собой связь или NH;

Y представляет собой -C=O и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы IV(a)



IV(a)

В представляет собой имидазол или бензимидазол, необязательно независимо замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, аминамо(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

X представляет собой связь или NH;

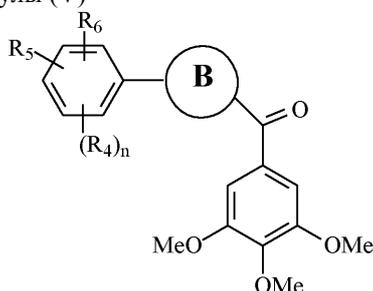
Y представляет собой -C=O;

n равно 1-2 и

m равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (V)



(V)

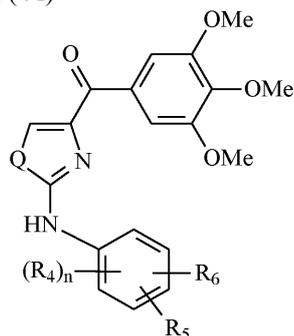
В представляет собой имидазол или бензимидазол, необязательно независимо замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₄, R₅ и R₆ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, аминамо(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

n равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (VI)



(VI)

где R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, амино (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

Q представляет собой NH и

n равно 1-3,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

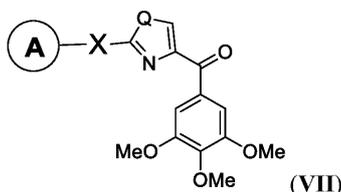
Предпочтительно переменными для соединений формулы (VIII) являются R_4 , R_5 и R_6 независимо друг от друга водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, амино (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ; Q представляет собой S или NH; и n равно 1-3; или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или изомер.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VI в следующей табл. 1A.

Таблица 1A

Формула VI	Соединение	R_4	R_5	R_6	Q
	5e	H n=1	H	H	N

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII



(VII)

где X представляет собой связь, NH или S;

Q представляет собой NH и

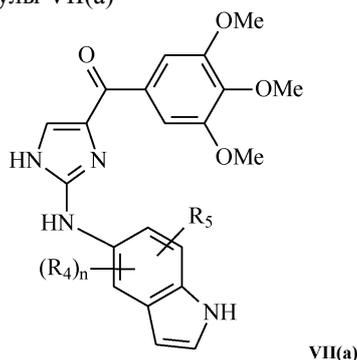
A представляет собой фенильное, индолильное или индазолильное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, амино (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или изомер.

Примеры соединений формулы VII включают, помимо прочего, (2-(фениламино)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (5e), (2-(фениламино)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанона гидрохлоридная соль (5He), и 2-(1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17ya).

Предпочтительно переменными в соединениях формулы VII являются X, который представляет собой связь; Q, который представляет собой NH; и A, который представляет собой индольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или изомер.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII(a)

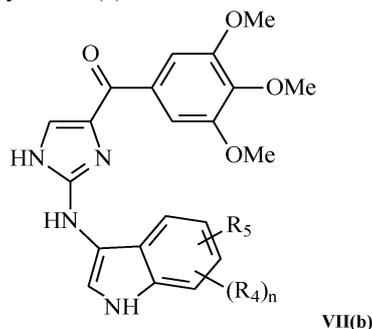


где R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII(a)

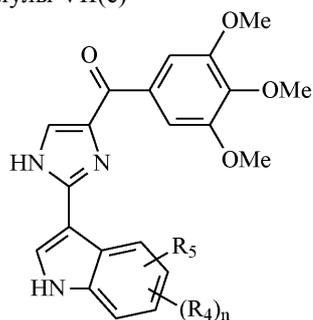


где R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII(c)



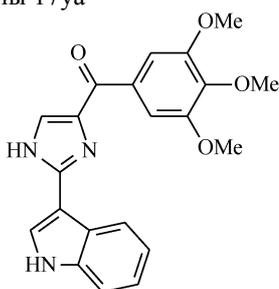
VII(c)

где R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OS(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера. Примеры соединений формулы XI(e) включают, помимо прочего, 2-(1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17ya).

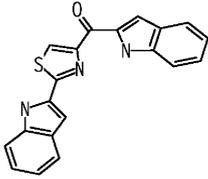
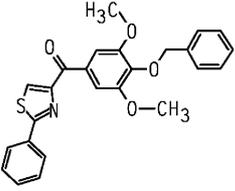
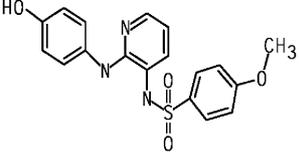
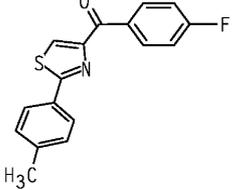
Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы 17ya

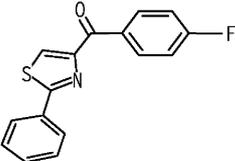
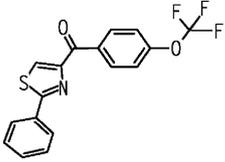
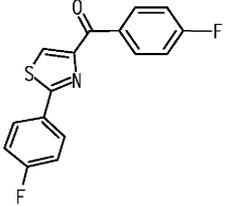
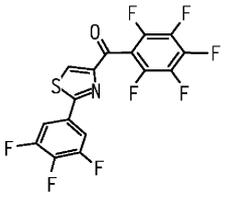
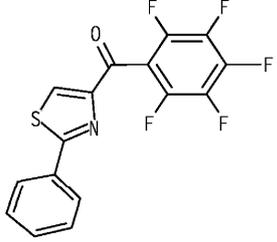
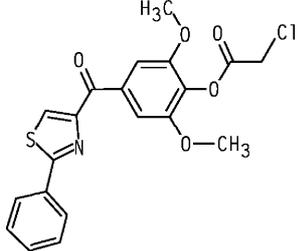
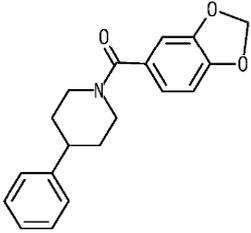


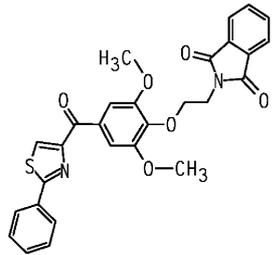
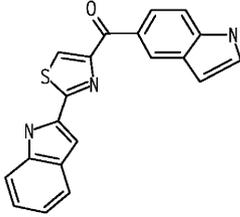
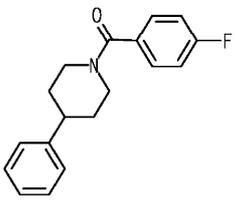
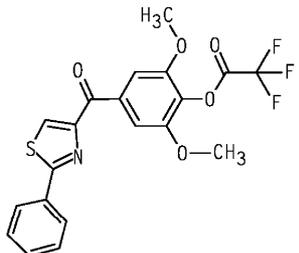
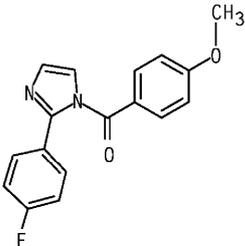
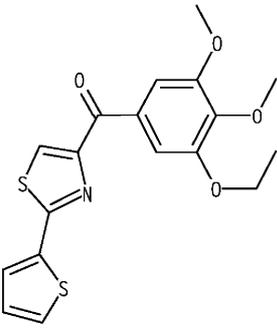
(17ya)

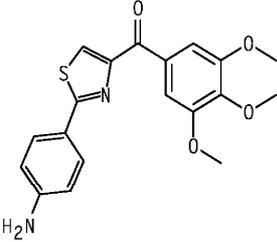
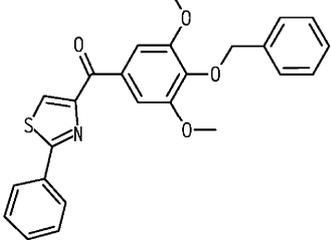
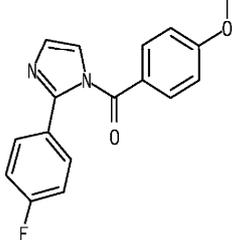
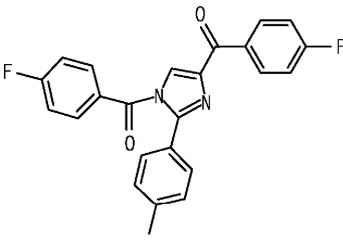
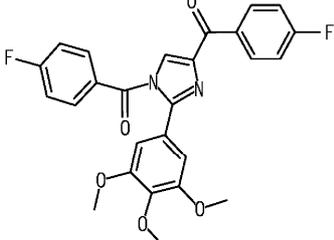
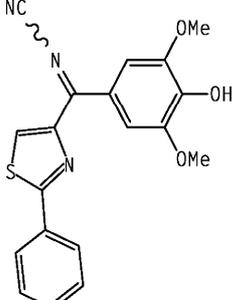
Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VI в следующей табл. 1B.

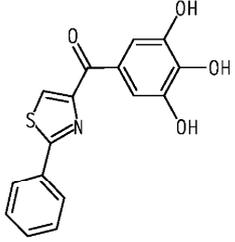
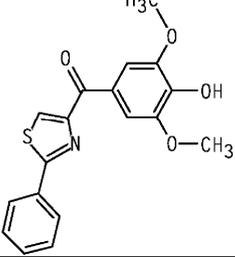
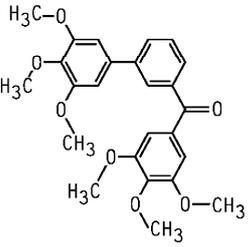
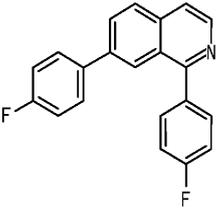
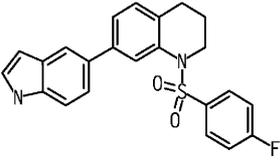
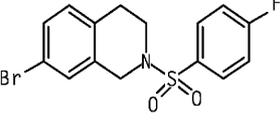
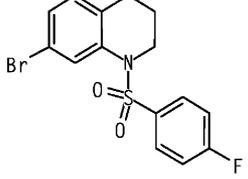
Таблица 1В

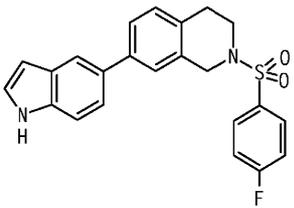
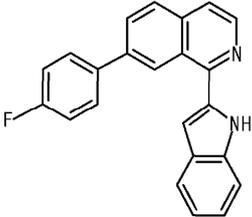
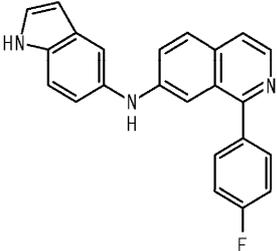
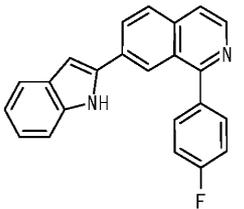
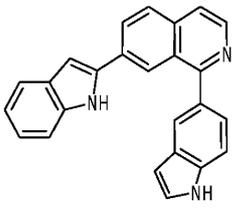
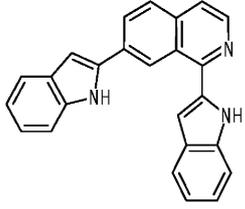
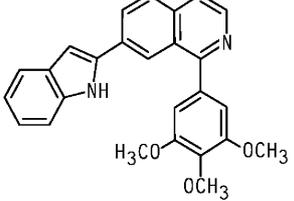
Соединение	Структура
8	
9	
10	
11	

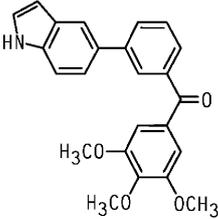
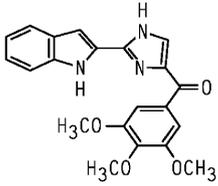
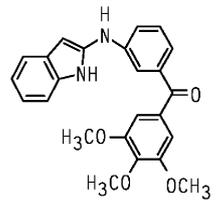
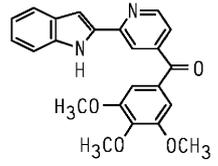
12	
13	
14	
16	
17	
18	
19	

20	 <chem>COC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2CCOC3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C=NC=C45C=CC=CC=C5)OC)OC</chem>
21	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC=C(S2)C(=O)C3=CC=C4C(=C3)N=C5C=CC=CC=C45</chem>
22	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3ccccc3CC2</chem>
23	 <chem>COC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2C=NC=C23C=CC=CC=C3)OC(=O)C(F)(F)F</chem>
24	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2CCOC3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C=NC=C45C=CC=CC=C5)OC</chem>
25	 <chem>COC1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2CCOC3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C=NC=C45C=CC=CC=C5)OC)OC</chem>

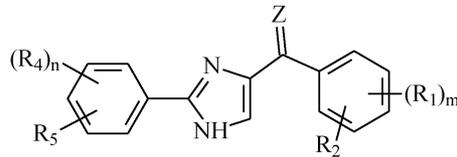
26	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc(C(=O)c3cc(OC)c(OC)c3)cs2</chem>
27	 <chem>Oc1cc(OC)c(Oc2ccccc2)cc1C(=O)c3nc(C4=CC=CC=C4)cs3</chem>
28	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C=NC(C3=CC=C(F)C=C3)C2</chem>
29	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc(C(=O)c3ccc(F)cc3)c(C4=CC=C(F)C=C4)n2</chem>
30	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1c2nc(C(=O)c3ccc(F)cc3)c(C4=CC=C(F)C=C4)n2</chem>
32	 <chem>NCc1ccc(O)c(OC)c1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=C3)cs2</chem>

33	 <chem>Oc1cc(O)c(O)cc1C(=O)c2nc3ccccc3s2</chem>
34	 <chem>COc1cc(O)c(OC)cc1C(=O)c2nc3ccccc3s2</chem>
35	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1C(=O)c2cc3cc(OC)c(OC)c(OC)c3cc2</chem>
40	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2-c4ccc(F)cc4</chem>
41	 <chem>Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3c(c2)nc4ccccc34</chem>
42	 <chem>Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3c(c2)nc4cc(Br)ccc43</chem>
43	 <chem>Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccc3c(c2)nc4cc(Br)ccc43</chem>

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

51	
52	
53	
54	

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIII



(XIII)

где Z представляет собой O;

R₁ и R₄ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

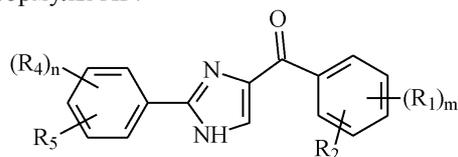
R₂ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

m представляет собой целое число от 1 до 4 и

n представляет собой целое число от 1 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIV



(XIV)

где R_1 и R_4 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, amino (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

R_2 и R_5 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, amino (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

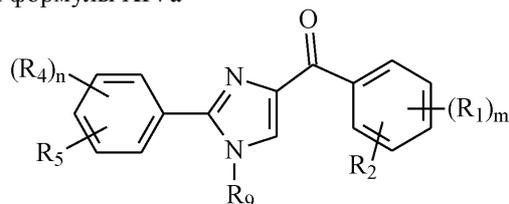
m представляет собой целое число от 1 до 4 и

n представляет собой целое число от 1 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Неограничивающие примеры соединений формулы XIV выбирают из следующих агентов: (2-фенил-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12aa), (4-фторфенил)(2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метанон (12af), (2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ba), (2-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ca), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12cb), (2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12da), (4-фторфенил)(2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12db), (4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)(2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12dc), (2-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12fa), (2-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12fb), (2-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)метанон (12fc), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ga); (2-(4-(диметиламино)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12gb), (2-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ha), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12jb), (2-(4-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12la), (2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12pa).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIVa



(XIVa)

где R_1 и R_4 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, amino (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

R_2 и R_5 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, amino (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

R_9 представляет собой H, линейный или разветвленный, алкил, арил, CH_2Ph , бензил, галогеналкил, аминоалкил, OCH_2Ph , SO_2 -арил, $-(C=O)$ -арил или OH, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: водород, гидроксил, алифатический C_1-C_{10} -углеводород с прямой или разветвленной цепью, алкокси, галоалкокси, арилокси, нитро, циано, алкил-CN, галоген (например, F, Cl, Br, I), галоалкил, дигалогеналкил, тригалогеналкил, $COOH$, $C(O)Ph$, $C(O)$ -алкил, $C(O)O$ -алкил, $C(O)H$, $C(O)NH_2$, $-OC(O)CF_3$, OCH_2Ph , amino, аминоалкил, алкиламино, мезиламино, диалкиламино, ариламино, амидо, $NHC(O)$ -алкил, мочевино, алкилмочевино, алкиламидо (например, ацетамид), галогеналкиламидо, ариламидо, арил и C_5-C_7 -циклоалкил, ариалкил и их комбинации из них;

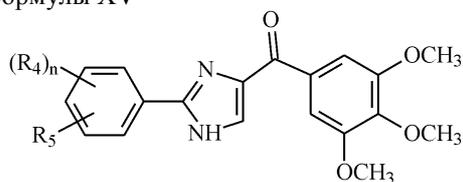
m представляет собой целое число от 1 до 4, и

n представляет собой целое число от 1 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Неограничивающие примеры соединений формулы XIVa выбирают из следующих агентов: (4-фторфенил)(2-фенил-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (11af), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (11cb), (4-фторфенил)(1-(фенилсульфонил)-2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (11db), (2-(4-хлорфенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11fb), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11ga), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11gb), (2-(3,4-диметоксифенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11ha), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11jb), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(4-метоксифенил)сульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12gba), (1-бензил-2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12daa), (1-метил-2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12dab), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метанон (12cba).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XV



(XV)

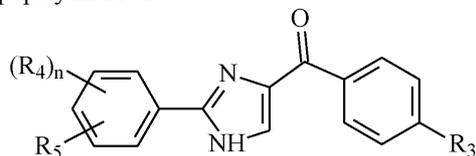
где R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, амино (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Неограничивающие примеры соединений формулы XV выбирают из следующих агентов: (2-фенил-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12aa), (2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ba), (2-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ca), (2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12da), (3,4,5-триметоксифенил)(2-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12ea), (2-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12fa), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ga), (2-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ha), (2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ia), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ja), (2-(4-гидроксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ka), (2-(4-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12la), и (2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ra).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XVI



(XVI)

где R_2 и R_5 независимо представляют собой водород, (C_1-C_4) алкил, гало (C_1-C_4) алкил, $O-(C_1-C_4)$ алкил, $O-(C_1-C_4)$ галоалкил, (C_1-C_4) алкиламино, амино (C_1-C_4) алкил, F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2CN$, NH_2 , гидроксил, $OC(O)CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-NHCO-(C_1-C_4)$ алкил, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O-(C_1-C_4)$ алкил, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ или NO_2 ;

R_3 представляет собой I, Br, Cl или F и

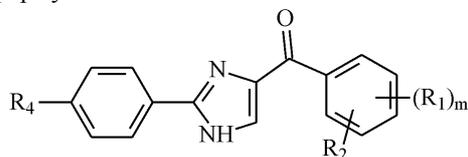
n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Неограничивающие примеры соединений формулы XVI выбирают из следующих агентов: (4-фторфенил)(2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метанон (12af), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12cb), (4-фторфенил)(2-(*p*-толил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (12db), 4-

фторфенил)(2-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12eb), (2-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12fb), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12gb), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12jb).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XVII



(XVII)

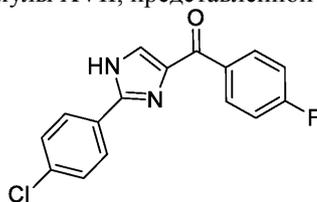
где R₄ представляет собой H, O-(C₁-C₄)алкил, I, Br, Cl, F, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, амино(C₁-C₄)алкил, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -TMHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, C(O)O-(C₁-C₄)алкил или C(O)H;

где R₁ и R₂ независимо представляют собой H, O-алкил, I, Br, Cl, F, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, амино(C₁-C₄)алкил, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, C(O)O-(C₁-C₄)алкил или C(O)H; m равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

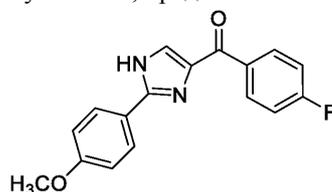
Неограничивающие примеры соединений формулы XVII выбирают из следующих агентов: (2-(4-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ba), (2-(4-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ca), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12cb), (2-(p-толил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12da), (4-фторфенил)(2-(p-толил)-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12db), (4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)(2-(p-толил)-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12dc), (2-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12fa), (2-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12fb), (2-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-тригидроксифенил)метанон (13fa), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ga), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12gb), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12jb), (2-(4-гидроксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ka), (2-(4-бромфенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12la), (2-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ra).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XVII, представленной структурой формулы 12fb



(12fb).

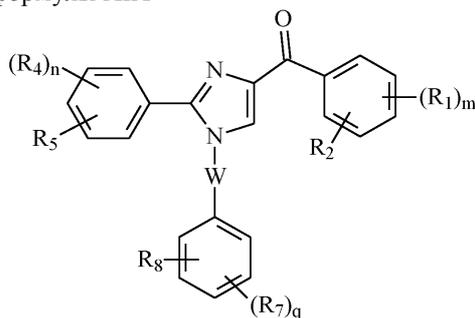
Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XVII, представленной структурой формулы 12cb



(12cb).

Неограничивающие примеры соединений выбирают из следующих агентов: (4-метоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-1-ил)метанон (12aba), (2-фенил-1Н-имидазол-1-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12aaa), 2-фенил-1-(фенилсульфонил)-1Н-имидазол (10a), 2-(4-нитрофенил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-имидазол (10x), 2-(4-(бензилокси)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-имидазол (10j).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIX



(XIX)

где W представляет собой C=O, C=S, SO₂, S=O;

R₁, R₄ и R₇ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

R₂, R₅ и R₈ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

m равно 1-4;

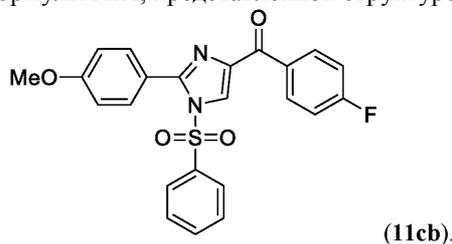
n равно 1-4 и

q равно 1-4;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

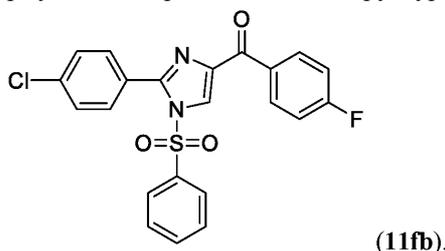
Неограничивающие примеры соединений формулы XIX выбирают из следующих агентов: (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-((4-метоксифенил)сульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11gaa); (2-(4-бромфенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11la), (4-фторфенил)(2-(4-метоксифенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (11cb), (2-(4-хлорфенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11fb), (4-фторфенил)(2-фенил-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)метанон (11af), (4-фторфенил)(1-(фенилсульфонил)-2-(p-толил)-1-имидазол-4-ил)метанон (11db), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11ga), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11gb), (2-(3,4-диметоксифенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (11ha), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1-(фенилсульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (11jb), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1-((4-метоксифенил)сульфонил)-1H-имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (12gba).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIX, представленной структурой формулы 11cb



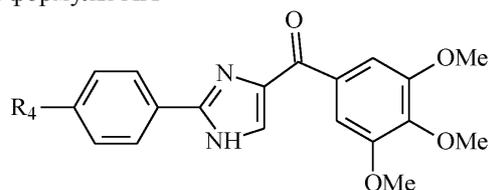
(11cb).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XIX, представленной структурой формулы 11fb



(11fb).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XX

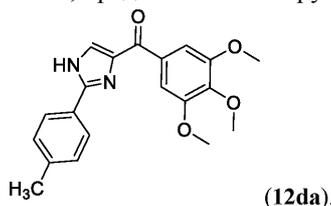


(XX)

где R₄ независимо представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; или или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

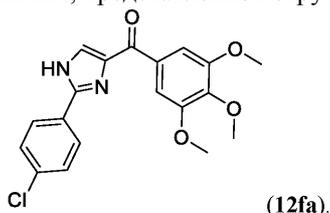
Неограничивающие примеры соединений формулы XX выбирают из следующих агентов: (2-фенил-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12aa), (2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ba), (2-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ca), (2-(p-толил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12da), (2-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12fa), (2-(4-(диметиламино)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ga), (2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ia), (2-(4-(бензилокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ja), (2-(4-гидроксифенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ka), (2-(4-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12la), (2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12ra).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XX, представленной структурой формулы 12da



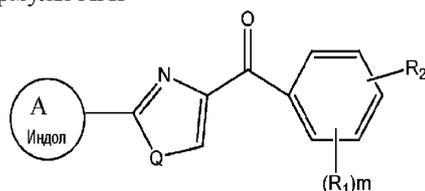
(12da).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XX, представленной структурой формулы 12fa



(12fa).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XXI



(XXI)

где А представляет собой индолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

Q представляет собой NH;

R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил,

O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

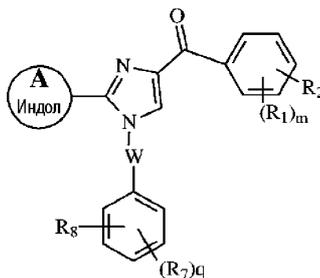
m равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

В одном варианте осуществления способа А кольцо соединения формулы XXI представляет собой замещенный 5-индолил. В другом варианте осуществления данного изобретения замена представляет собой -(C=O)-арил. В другом варианте осуществления данного изобретения арил представляет собой 3,4,5-(OCH₃)₃-Ph. В другом варианте осуществления способа, А кольцо соединения формулы XXI представляет собой 3-индолил. В другом варианте осуществления способа, А кольцо соединения формулы XXI представляет собой 5-индолил. В другом варианте осуществления способа, А кольцо соединения формулы XXI представляет собой 2-индолил. Неограничивающие примеры соединений формулы XXI выбирают из следующих агентов: (5-(4-(3,4,5-триметоксибензоил)-1H-имидазол-2-ил)-1H-индол-2-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (15хаа); (1-(фенилсульфонил)-2-(1-(фенилсульфонил)-2-(3,4,5-триметоксибензоил)-1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (16хаа); 2-(1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17уа); (2-(1H-индол-2-ил)тиазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (62а) и (2-(1H-индол-5-ил)тиазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (66а).

В особенно предпочтительном способе лечения коронавирусной инфекции по данному изобретению применяется по меньшей мере одно соединение формулы XXI, включая 2-(1H-индол-1-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил) метанон; 2-(1H-индол-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон; 2-(1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17уа); 2-(1H-индол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон; 2-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон; 2-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон или 2-(1H-индол-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон.

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XXIа



(XXIa)

где W представляет собой C=O, C=S, SO₂ или S=O;

А представляет собой индолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

R₇ и R₈ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

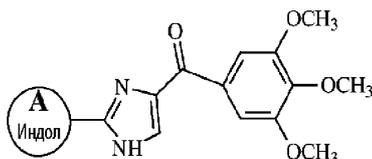
m равно 1-4 и

q равно 1-4;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

Неограничивающие примеры соединений формулы XXIа выбирают из следующих агентов: (1-(фенилсульфонил)-2-(1-(фенилсульфонил)-2-(3,4,5-триметоксибензоил)-1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (16хаа); (1-(фенилсульфонил)-2-(1-(фенилсульфонил)-1H-индол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17уаа).

Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XXII



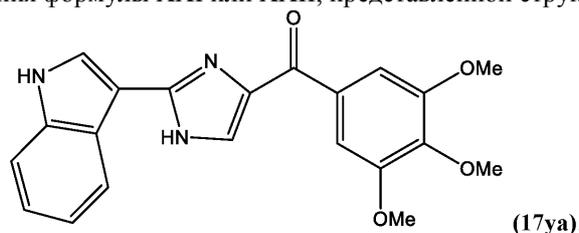
(XXII)

где А представляет собой индолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, amino(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или изомера.

В одном варианте осуществления способа, А кольцо соединения формулы XXII представляет собой замещенный 5-индолил. В другом варианте осуществления данного изобретения замена представляет собой -(C=O)-арил. В другом варианте осуществления данного изобретения арил представляет собой 3,4,5-(OCH₃)₃-Ph. В другом варианте осуществления способа, А кольцо соединения формулы XXII представляет собой 3-индолил. Неограничивающие примеры соединений формулы XXII выбирают из следующих агентов: (5-(4-(3,4,5-триметоксибензоил)-1Н-имидазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (15хаа) и (2-(1Н-индол-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (17уа).

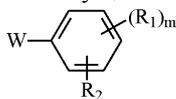
Данное изобретение также охватывает способы лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы XXI или XXII, представленной структурой формулы 17уа



(17уа).

В одном варианте осуществления способа, R₄ и R₅ соединений формул XIII-XVI представляют собой атомы водорода. Неограничивающие примеры соединений формул XIII-XVI, где R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода, выбирают из следующих агентов: (2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон (12аа); (4-метоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12аб); (3-метоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12ас); (3,5-диметоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12ад); (3,4-диметоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12ае); (4-фторфенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12аф); (3-фторфенил)(2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)метанон (12аг); (2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)(р-толил)метанон (12ах) и (2-фенил-1Н-имидазол-4-ил)(м-толил)метанон (12аи).

В одном варианте осуществления способа, Р соединения формулы XII представляет собой Н, а Q



представляет собой

. В другом варианте осуществления данного изобретения W представляет собой C=O. В другом варианте осуществления данного изобретения W соединения формулы XVIII представляет собой C=O. Неограничивающие примеры соединения формулы XVIII, где W представляет собой C=O, выбирают из (4-метоксифенил)(2-фенил-1Н-имидазол-1-ил)метанона (12аба) и (2-фенил-1Н-имидазол-1-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанона (12ааа).

В одном варианте осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой чистые (Е)-изомеры. В другом варианте осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой чистые (Z)-изомеры. В другом варианте осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой смесь (Е) и (Z) изомеров. В одном из вариантов осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой чистые (R)-изомеры. В другом варианте осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой чистые (S)-изомеры. В другом варианте осуществления способа, соединения по данному изобретению представляют собой смесь (R) и (S) изомеров.

Соединения по данному изобретению могут также присутствовать в форме рацемической смеси, содержащей по существу эквивалентные количества стереоизомеров. В другом варианте осуществления, соединения по данному изобретению могут быть получены или выделены иным образом с помощью известных процедур с получением стереоизомера, по существу свободного от его соответствующего сте-

реоиомера (т.е. по существу чистого). В контексте данного документа термин "по существу чистый" относится к стереоизомеру со степенью чистоты по меньшей мере около 95% в одном изомере. В альтернативном варианте чистота стереоизомера может составлять по меньшей мере около 98% чистоты и более предпочтительно по меньшей мере около 99% чистоты.

Соединения также могут быть в форме гидрата, что означает, что соединение дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

Данное изобретение включает "фармацевтически приемлемые соли" соединений, применяемых в способе по данному изобретению, которые могут быть получены реакцией соединения по данному изобретению с кислотой или основанием. Определенные соединения, в частности те, которые содержат кислотные или основные группы, также могут быть в форме соли, предпочтительно фармацевтически приемлемой соли. В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, оксиковая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, р-толуолсульфокислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и т.п. Другие соли известны специалистам в данной области техники и могут быть легко адаптированы для применения в соответствии с данным изобретением.

Пригодные фармацевтически приемлемые соли аминов соединений, применяемых в способе данного изобретения, могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. В одном варианте осуществления данного изобретения примерами неорганических солей аминов являются бисульфаты, бораты, бромиды, хлориды, полусульфаты, гидроброматы, гидрохлораты, 2-гидроксиэтилсульфонаты (гидроксиэтансульфонаты), йодаты, йодиды, изотионаты, нитраты, персульфаты, фосфаты, сульфаты, сульфаматы, сульфанилаты, сульфокислоты (алкилсульфонаты, арилсульфонаты, галогензамещенные алкилсульфонаты, галогензамещенные арилсульфонаты), сульфонаты и тиоцианаты.

Примеры органических солей аминов включают, помимо прочего, алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые классы органических кислот, примерами которых являются ацетаты, аргинины, аспартаты, аскорбаты, адипаты, антранилаты, альгенаты, алканкарбоксилаты, замещенные алканкарбоксилаты, альгинаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бутираты, бикарбонаты, битартраты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклогексилсульфаматы, циклопентанпропионаты, эдетаты кальция, камзилаты, карбонаты, клавиуланаты, циннаматы, дикарбоксилаты, диглюконаты, додецилсульфонаты, дигидрохлориды, деканоаты, энантуаты, этансульфонаты, эдетаты, эдисилаты, эстолаты, эсилаты, фумараты, формиаты, фториды, галактуронаты, глюконаты, глутаматы, гликолаты, глюкорат, глюкогоптанааты, глицерофосфаты, глюкопептаты, гликоллиарсанилаты, глутараты, гексаномат, глутамат, гептаноты, гидроксималеаты, гидроксикарбоновые кислоты, гексилрезорцинаты, гидроксibenзоаты, гидроксинафтоаты, гидрофтораты, лактаты, лактобионаты, лаураты, манаты, малеаты, метиленбис(бета-оксинафтоат), малонаты, манделаты, мезилаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфонаты, монокалийные малеаты, слизи, монокарбоксилаты, нафталинсульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, напсилаты, N-метилглюкамины, оксалаты, октаноаты, олеаты, памоаты, фенилацетаты, фенилбензоаты, пивалаты, пропионаты, фталаты, фенилацетат, пектинаты, фенилпропионаты, пальмитаты, пантотенаты, полигалактураты, пируваты, хинаты, салицилаты, сукцинаты, стеараты, сульфанилаты, субацетаты, тартраты, теофиллинацетаты, р-толуолсульфонаты (тозилаты), трифторацетаты, терефталаты, таннаты, теоклаты, тригалогенацетаты, триэтиодиды, трикарбоксилаты, ундеканаты и валераты.

Примеры неорганических солей карбоновых кислот или гидроксидов могут быть выбраны из аммония, щелочных металлов, включая литий, натрий, калий, цезий; щелочноземельных металлов, включая кальций, магний, алюминий; цинк, барий, холинов, четвертичных аммониевых соединений.

Примеры органических солей карбоновых кислот или гидроксила могут быть выбраны из аргинина, органических аминов, включая алифатические органические амины, алициклические органические амины, ароматические органические амины, бензатины, трет-бутиламины, бентамины (N-бензилфенетиламин), дициклогексиламины, диметиламины, диэтаноламины, этаноламины, этилендиамины, гидабамины, имидазолы, лизины, метиламины, мегламины, N-метил-D-глюкамины, N,N'-дibenзилэтилендиамины, никотинамиды, органические амины, орнитины, пиридины, пиколи, пиперазины, прокаин, трис-(гидрокси метил) метиламины, триэтиламины, триэтаноламины, триметиламины, трометиламины и мочевины.

Типичные соли включают, помимо прочего, фтористоводородную, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, борную, азотную, хлорную, фосфорную, серную, ацетатную, цит-

ратную, малеатную, малатную или мезилатную. Предпочтительные соли включают фтористоводородную, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, ацетатную, цитратную, малеатную или мезилатную соли. Более предпочтительные соли включают хлористоводородную, ацетатную или малеатную.

Соли могут быть образованы обычными способами, такими как взаимодействие продукта в форме свободного основания или свободной кислоты с одним или большим количеством эквивалентов соответствующей кислоты или основания в растворителе или среде, в которых соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, которую удаляют в вакууме или сушкой вымораживанием, или путем замены ионов существующей соли на другой ион или подходящую ионообменную смолу.

Соединения, применяемые в способах по данному изобретению, были синтезированы с помощью методологии, описанной в патентах США № 8592465; 8822513; 9029408; 9334242; 9447049; и 10301285, и публикации США № 2020/24270, включенных в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтическая композиция.

Способы по данному изобретению включают введение фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение. Как правило, фармацевтическая композиция может включать соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к любым подходящим адъювантам, носителям, вспомогательным веществам, ароматизаторам или стабилизаторам и может применяться в фармацевтических препаратах как в твердой, так и в жидкой форме. Такие формы включают, помимо прочего, таблетки, капсулы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии.

Количество соединения, применяемого в способе, и схема введения для лечения патологического состояния зависит от множества факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, способ и частота введения, а также конкретное применяемое соединение. Таким образом, схема введения может варьироваться в широких пределах, но ее можно определить рутинно с помощью стандартных способов.

Как правило, составы содержат от около 0,01 до около 99 вес.% по меньшей мере одного соединения по весу, предпочтительно от около 20 до 75% активного соединения (соединений) вместе с адъювантами, носителями и/или вспомогательными веществами. Хотя индивидуальные потребности могут различаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств каждого компонента находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Типовые суточные дозы включают от около 2 мг до около 200 мг или от около 1 мг до около 100 мг, предпочтительные суточные дозы включают от около 4 мг до около 90 мг, а наиболее предпочтительные дозы включают от около 4 мг до около 80 мг соединения. Другие предпочтительные дозы включают противовирусное соединение в количестве от около 4 до около 45 мг или от 9 до около 18 мг. В альтернативном варианте может быть пригодной доза от около 0,01 до 150 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 1 мг до около 100 мг/кг массы тела и более предпочтительно от около 2 до 50 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить от одной до четырех доз в сутки. Схему лечения для введения соединений по данному изобретению также может легко определить специалист в данной области техники. То есть частота введения и величина дозы могут быть установлены путем рутинной оптимизации, предпочтительно при минимизации любых побочных эффектов.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, патологического состояния или симптомов, предрасположенность пациента к заболеванию, патологическому состоянию или симптомам, а также заключения лечащего врача.

При улучшении состояния субъекта при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или состава. Впоследствии доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчаются до желаемого уровня. Субъектам, однако, может потребоваться интермиттирующее лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

Способы могут включать "дополнительные терапевтические агенты", включая, помимо прочего, иммунную терапию (например, интерферон), терапевтические вакцины, антифибротические агенты, противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды или NSAID, бронходилататоры, такие как агонисты бета-2-адренорецепторов и ксантины (например, теofilлин), муколитические агенты, антимускариновые агенты, антилейкотриены, ингибиторы клеточной адгезии (например, антагонисты ICAM), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), агонисты цитокинов, антагонисты цитокинов, поверхностно-активные вещества легких и/или или противомикробные и противовирусные агенты (например, рибавирин и амантидин). Способы по данному изобретению также можно применять в комбинации с заместительной генной терапией.

Способы по данному изобретению можно применять в комбинации с другими противовирусными

терапевтическими средствами для лечения инфекции или заболевания, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, например, в комбинированной терапии. Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для применения в комбинации с методами по данному изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарственные средства. Примеры подходящих NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(ПОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-дikleокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуридиндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делаиридин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают: саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; АВТ-378; и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и состав по проекту № 11607 компании Yissum.

Другие противовирусные агенты включают, помимо прочего, ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы гемагглютинаина, гидроксихлорохин, азитромицин или лекарственные средства, модулирующие иммунную систему или факторы клеток-хозяев, такие как дексаметазон. Примеры включают, помимо прочего, фавипиравир, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, ингибиторы янус-киназы, гидроксихлорохин, азитромицин, амантадин, римантадин, рибавирин, идоксуридин, трифлуридин, видарабин, ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, зидовудин, диданозин, перамивир, залцитабин, ставудин, фамцикловир, осельтамивир, занамивир и валацикловир. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как ремдесивир и/или дексаметазон. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как казиривимаб плюс имдевимаб. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает дополнительный терапевтический препарат, такой как бамланивимаб.

Способы лечения коронавирусных инфекций могут дополнительно включать другие терапевтические препараты. Например, указанные способы могут включать второй противовирусный препарат, такой как ингибитор нейраминидазы, ремдесивир, гидроксихлорохин, азитромицин или ингибитор гемагглютинаина. Другие терапевтические агенты, включенные в указанные способы, включают лекарственные средства, которые модулируют иммунную систему или факторы клетки-хозяина, такие как дексаметазон; кортикостероиды; ингибитор IL-6, такой как тоцилизумаб; интерфероны; ингибитор IL-1; или ингибитор киназы, такой как барицитиниб. Указанные способы могут дополнительно включать терапию антителами, такую как плазма реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром, IVIG, терапию моноклональными антителами, такую как казиривимаб плюс имдевимаб, бамланивимаб или бамланивимаб плюс этесевимаб. Указанные способы могут дополнительно включать тоцилизумаб или барицитиниб. Указанные способы могут дополнительно включать дополнительную терапию, такую как плазма реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром, IVIG; казиривимаб плюс имдевимаб; бамланивимаб; или бамланивимаб плюс этесевимаб. Указанные способы могут включать второй противовирусный терапевтический препарат, который представляет собой по меньшей мере один из следующих: фавипиравир, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, ингибиторы янус-киназы, гидроксихлорохин, азитромицин, амантадин, римантадин, рибавирин, идоксуридин, трифлуридин, видарабин, ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, зидовудин, диданозин, перамивир, залцитабин, ставудин, фамцикловир, осельтамивир, занамивир или валацикловир. Указанные способы могут включать второй препарат, который представляет собой по меньшей мере один из следующих: витамин С или D, цинк, фамотидин, ивермектин или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI) или агент, связывающий рецептор ангиотензина (ARB).

Твердые стандартные лекарственные формы могут быть обычного типа. Твердая форма может представлять собой капсулу и т.п., например капсулу обычного желатинового типа, содержащую соединения и носитель. Носители включают, помимо прочего, смазывающие агенты и инертные наполнители, такие как касторовое масло и подобные материалы, лактозу, сахарозу или кукурузный крахмал. Составы могут быть указаны в таблицах с обычными основами для таблеток, такими как лактоза, сахароза или кукурузный крахмал, в комбинации со связующими агентами, такими как арабийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, разрыхляющими агентами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или альгиновая кислота, и смазывающим агентом, таким как стеариновая кислота, или стеарат магния.

Таблетки, капсулы и т.п. также могут содержать связующий агент, такой как трагакантовая камедь, арабийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальций-фосфат; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающий агент, такой как стеарат магния; и подслащающий агент, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать,

помимо материала вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло.

Соединение по данному изобретению можно смешивать при низких температурах, комнатной температуре или повышенных температурах с жидким носителем, таким как жирное масло, касторовое масло или другое подобное масло, для изготовления таблеток, капсул и т.п.

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для модификации физической формы единицы дозы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим. Сироп может содержать, помимо действующего вещества, сахарозу в качестве подслащающего агента, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Для перорального терапевтического введения состав может включать вспомогательные вещества и применяться в форме таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание соединения в этих композициях, конечно, может варьироваться и обычно может составлять от около 2% до около 60% от массы лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получена подходящая дозировка. Типовые композиции согласно данному изобретению готовят таким образом, что пероральная лекарственная форма содержит от около 1 до 100 мг активного соединения, а предпочтительные пероральные композиции содержат от 1 до 50 мг активного соединения.

Состав можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или он может быть заключен в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или он может быть спрессован в таблетки, или он может быть непосредственно включен в рацион диеты. Предпочтительным составом является пероральный состав.

Фармацевтически приемлемые формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для лекарственных форм немедленного приёма, стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, что она должна легко выходить из шприца. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Соединения или фармацевтические композиции, применяемые в способе по данному изобретению, можно также вводить в дозах для инъекций в виде раствора или суспензии этих материалов в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим адьювантом, носителем или вспомогательным веществом. Такие адьюванты, носители и/или вспомогательные вещества включают, помимо прочего, стерильные жидкости, такие как вода и масла, с добавлением или без добавления поверхностно-активного вещества и других фармацевтически и физиологически приемлемых компонентов. Примерами масел являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло или минеральное масло. Как правило, предпочтительными жидкими носителями являются вода, физиологический солевой раствор, водный раствор декстрозы и родственных Сахаров, а также гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, особенно для растворов для инъекций.

Состав также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих составов могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Примерами масел являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло или минеральное масло. Как правило, предпочтительными жидкими носителями являются вода, физиологический солевой раствор, водный раствор декстрозы и родственных Сахаров, а также гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, особенно для растворов для инъекций. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

Для применения в качестве аэрозолей составы могут быть в растворе или в виде суспензии, могут быть упакованы в аэрозольный контейнер под давлением вместе с подходящими пропеллентами, например, углеводородными пропеллентами, такими как пропан, бутан или изобутан, с обычными адьювантами. Составы также можно вводить в форме без давления, например, в небулайзере или распылителе.

При введении составов в способах по данному изобретению, составы можно вводить системно или последовательно. Введение можно осуществлять любым способом, эффективным для доставки соединений или фармацевтических композиций к очагу вирусной инфекции. Примеры способов введения включают, помимо прочего, введение соединений или композиций перорально, местно, чрескожно, парентерально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интраназально, внутримочевно или внутривезикулярно, внутриглазно, внутриартериально, внутриочагово или путем нанесения на слизистые оболочки, такие как слизистые оболочки носа, горла и бронхов.

Биологическая активность.

Данное изобретение направлено на способы лечения коронавирусных инфекций и противовирусные составы с соединениями и составами, описанными выше. Соединения и их составы применимы при лечении вирусных инфекций путем нарушения полимеризации микротрубочек. Составы могут необязательно содержать дополнительные активные ингредиенты, активность которых применима для лечения коронавирусных вирусных инфекций, лечения побочных эффектов, ассоциированных с соединениями или дозами конкретного состава, и/или задержки или продления высвобождения ингредиентов.

В частности, способы по данному изобретению могут применяться для лечения инфекций, вызванных вирусами, в том числе вирусами суперсемейства Coronaviridae. Кроме того, способы по данному изобретению можно применять для лечения инфекций, вызванных вирусами, включая, помимо прочего, SARS, MERS-CoV и COVID-19. Предпочтительно с помощью способов по данному изобретению лечат вирусные инфекции, вызванные SARS-CoV, MERS-CoV или COVID-19. Более предпочтительно с помощью способов по данному изобретению лечат вирусные инфекции, вызванные COVID-19 (SARS-CoV-2).

Способы по данному изобретению можно применять для лечения инфекций, вызванных SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2, и, в частности, инфекции SARS-CoV-2. Способы по данному изобретению можно применять для лечения субъектов с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). У субъекта может быть инфекция SARS-CoV-2, лечение которой снижает смертность. Другой вариант

осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает заболеваемость. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 уменьшает дыхательную недостаточность, количество дней в отделении интенсивной терапии, количество дней на искусственной вентиляции легких или улучшает балл по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) уменьшает дыхательную недостаточность, количество дней в отделении интенсивной терапии, количество дней на искусственной вентиляции легких или улучшает балл по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает смертность или дыхательную недостаточность у субъектов старше 60 лет. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность или дыхательную недостаточность у субъектов старше 60 лет. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 снижает смертность или дыхательную недостаточность при применении комбинации с ремдесивиром и/или дексаметазоном. Другой вариант осуществления данного изобретения охватывает способы, в которых лечение субъекта с инфекцией SARS-CoV-2 с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) снижает смертность или дыхательную недостаточность при применении комбинации с ремдесивиром и/или дексаметазоном.

Данное изобретение охватывает способы лечения коронавирусных инфекций у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту состава, содержащего соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или изомер в терапевтически эффективном количестве для лечения коронавирусной инфекции. Способы включают по меньшей мере одно из соединения 12db, соединения 11cb, соединения 11fb, соединения 12da, соединения 12fa, соединения 12fb, соединения 12cb, соединения 55, соединения 66a или соединения 17ya. В конкретном способе, указанный способ включает соединение 17ya.

В контексте данного документа термин "субъект или пациент" относится к любому пациенту-млекопитающему, включая, помимо прочего, людей, других приматов, собак, кошек, лошадей, коров, овец, свиней, крыс, мышей и других грызунов. В частности, субъектом является человек и в альтернативном варианте может быть только мужчина или только женщина.

При введении соединений и составов, описанных в данном документе, составы можно вводить системно или непосредственно в конкретное место, где присутствует вирусная инфекция. Введение можно осуществлять любым способом, эффективным для доставки соединений или фармацевтических композиций к очагу вирусной инфекции. Способы введения включают, помимо прочего, пероральное, местное, чрескожное, парентеральное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, интраназальное введение, внутриполостное или внутрипузырное орошение, внутриглазное, внутриартериальное,

внутриочаговое введение или нанесение на слизистую оболочку. К слизистым оболочкам относятся, помимо прочего, те, которые локализованы в носу, горле и/или бронхах. Предпочтительно состав вводят перорально. Введение может быть одновременным или последовательным с дополнительными противовирусными соединениями или препаратами или лечением, применяемым для устранения побочных эффектов, ассоциированных с соединениями или дозами.

Лечение COVID-19 соединением 17ua имело значительные биологические преимущества по сравнению с лечением плацебо. Например, по меньшей мере от около 30% до около 100% пациентов, получавших лечение соединением 17ua, оставались живы без дыхательной недостаточности (первичный критерий оценки) по сравнению с пациентами, получавшими "плацебо" (существующий стандарт лечения - ремдесивир, дексаметазон, плазма реконвалесценто и т.д.). Например, соединение 17ua снижало долю пациентов, умерших в течение 60 дней после начала лечения, с 30% (6/20) в группе плацебо до 5% (1/19) после лечения соединением 17ua. В группе, получавшей соединение 17ua, снижение смертности составляло около 82%. Следовательно, ожидается, что лечение соединением 17ua снизит смертность на около 30-100% в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Во время исследования, частота неэффективности лечения (определяемая как смерть или дыхательная недостаточность) составила 35% в группе плацебо, в то время как частота неэффективности лечения уменьшились до 15,8% в группе, получавшей соединение 17ua после 15 дней лечения. Снижение этого показателя улучшалось по мере продолжения лечения, при этом частота неэффективности лечения составляла от около 30% в группе, получавшей плацебо, до 10,5% в группе, получавшей соединение 17ua, после 29 дней исследования. Результаты представляют собой снижение на 55% случаев неэффективности лечения через 15 дней лечения и снижение на 65% случаев неэффективности лечения через 29 дней исследования с соединением 17ua по сравнению с группой, получавшей плацебо. Таким образом, ожидается, что соединение 17ua уменьшит количество случаев неэффективности лечения на около 30-100% во время лечения. У пациентов, получавших лечение Covid-19, наблюдались и другие показатели эффективности.

Лечение соединением 17ua сокращало количество дней на механической вентиляции легких в среднем с 5,4 дня в группе плацебо до 1,6 дня в группе, получавшей соединение 17ua. У тех, кто получал плацебо, количество дней на механической вентиляции легких увеличилось в около 3,4 раза по сравнению с группой, получавшей соединение 17ua. Следовательно, ожидается, что лечение соединением 17ua уменьшит количество дней на механической вентиляции легких на около 30-100% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Другое снижение наблюдалось у пациентов, получавших соединение 17ua, в отношении дней, проведенных в отделении интенсивной терапии. Группа, получавшая плацебо, провела в отделении интенсивной терапии в среднем 9,6 дней, в то время как группа, получавшая соединение 17ua, провела в отделении интенсивной терапии около 3 дней. Группа, получавшая плацебо, провела в отделении интенсивной терапии дополнительно в 3,2 раза больше дней по сравнению с пациентами, получавшими соединение 17ua. Таким образом, ожидается, что лечение соединением 17ua сократит количество дней, проведенных в отделении интенсивной терапии, на около 30-100%.

Спонсор исследования (Veru) провел апостериорный анализ данных исследования в подгруппах. По результатам этого исследования были сделаны следующие дополнительные наблюдения: (1) В группе, получавшей соединение 17ua, был один пациент, которого не было приверженности к кислородной терапии. Этот пациент не соответствовал стандарту лечения в этом исследовании. Анализ первичного критерия оценки, исключая этого пациента (совокупность MITT) из анализа, демонстрирует 30% частоту неэффективности в группе плацебо (такая же, как в табл. 2) по сравнению с 5,6% частотой неэффективности в группе, получавшей соединение 17ua, на день 29 (ниже чем в табл. 2). Это представляет собой сокращение на 81% случаев неэффективного лечения. (2) Хорошо известно, что пожилые пациенты подвержены более высокому риску смерти и дыхательной недостаточности при COVID-19 по сравнению с более молодыми пациентами. При анализе неэффективности лечения у пациентов старше 60 лет было продемонстрировано, что статистически значимое (р-значение 0,0456 (хи-квадрат)) и клинически значимое снижение неэффективности лечения наблюдалось при лечении соединением 17ua (1/11 или 9%) по сравнению с группой плацебо (4/8 или 50%) в этой совокупности пациентов высокого риска. (3) Фактором риска неблагоприятного клинического исхода у пациента с COVID-19 является тяжесть заболевания при поступлении. Для оценки этого фактора риска был проведен анализ пациентов с оценкой тяжести заболевания по шкале ВОЗ ≥ 5 на исходном уровне. Результат этого анализа демонстрирует клинически значимое снижение (78%) смертности, наблюдаемое в группе, получавшей соединение 17ua (1/10 или 10%), по сравнению с плацебо (6/13 или 46%) в этой совокупности пациентов высокого риска. (4) Анализ количества дней, проведенных в отделении интенсивной терапии, у поддающихся оценке пациентов продемонстрировал статистически значимое (р-значение 0,0469 (t-критерий)) и клинически значимое сокращение дней проведенных в отделении интенсивной терапии, у пациентов, получавших соединение 17ua (3 дня; N=18 субъектов) по сравнению с плацебо (9,55 дней; N = 20 дней). (5) Кроме того, доля пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии в течение ≥ 3 дней в ходе исследования, статистически значимо выше (значение р 0,0390 (хи-квадрат)) в группе плацебо (11/20 или 55%) по сравнению с группой, получавшей соединение 17ua (4/18 или 22%). (6) В этом исследовании пациентам раз-

решалось получать стандарт лечения. На момент исследования стандарт лечения включал ремдесивир и/или дексаметазон в соответствии с разрешением на применение в экстренных случаях. В исследовании участвовало 11 пациентов, которые не получали ни ремдесивир, ни дексаметазон (6 в группе, получавшей соединение 17уа, и 5 в группе плацебо). Проведен анализ пациентов, получивших признанный стандарт медицинской помощи. В частности, сравнивали дни, проведенные в отделении интенсивной терапии, и дни на механической вентиляции легких между группами лечения. В этой совокупности, среди пациентов, получавших стандартное лечение, ни один пациент, получавший соединение 17уа, не нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии или в механической вентиляции легких, и в этой группе пациентов не было летальных исходов. В группе плацебо 53% (8/16) нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии в среднем на 9,5 дней, 20% (3/15) требовалась механическая вентиляция легких в среднем на 3,9 дня и 27% (4 /15) умерло в ходе исследования.

В целом, спонсор исследования предполагает, что соединение 17уа демонстрирует сильные клинически значимые результаты в этом небольшом исследовании подтверждения концепции фазы 2 со статистически значимыми наблюдениями в снижении смертности и в апостериорном анализе подгрупп высокого риска, а также относительно дней, проведенных в отделении интенсивной терапии. Важно отметить, что все параметры, измеренные в исследовании, демонстрируют клинически значимые исходы при лечении соединением 17уа по сравнению с плацебо, и нет параметров, которые не указывают на пользу лечения соединением 17уа по сравнению с плацебо, хотя некоторые параметры не достигают статистической значимости в этом исследовании из-за его небольшого объема.

Безопасность. Общие выводы по безопасности следующие: (1) в исследовании не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением; и (2) в ходе исследования не наблюдалось нежелательных эффектов, связанных с лечением. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, которые наблюдались по меньшей мере у 2 пациентов в любой группе лечения в исследовании, представлены в примере 1. Возникшие в ходе лечения серьезные нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании, также представлены в примере 1. В исследовании не наблюдалось дисбаланса по отношению к соединению 17уа в контексте серьезных нежелательных явлений. В целом, соединение 17уа хорошо переносилось этой совокупностью пациентов без каких-либо клинически значимых наблюдений за безопасностью в группе, получавшей соединение 17уа.

Применение ремдесивира и дексаметазона не оказало существенного влияния на результаты лечения пациентов в исследовании. "Значимым исходом" для целей вышеуказанного клинического исследования будет снижение частоты неэффективности лечения (смерть или дыхательная недостаточность), повышение эффективности лечения (выживание без дыхательной недостаточности), снижение смертности (смертности от всех причин), уменьшение количества дней в отделении интенсивной терапии, уменьшение количества дней на механической вентиляции легких или уменьшение количества субъектов, нуждающихся в механической вентиляции легких, или, возможно, дальнейшее улучшение исхода у субъектов, которое может стать очевидным при дальнейшем анализе.

Учитывая эти данные, ожидается, что соединения по данному изобретению также будут эффективны для лечения пациентов с другими типами коронавируса.

Следующие примеры представлены для того, чтобы более полно проиллюстрировать предпочтительные варианты осуществления данного изобретения. Однако эти примеры никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие широкий объем данного изобретения.

Примеры

Примеры, изложенные ниже, предназначены только для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения объема данного изобретения.

Материалы и способы.

Анализ полимеризации тубулина *in vitro*. Тубулин бычьего мозга (0,4 мг, чистота >97%) (Cytoskeleton, Денвер, штат Колорадо) смешивали с 10 мкМ тестируемых соединений и инкубировали в 100 мкл обычного тубулинового буфера (80 мМ PIPES, 2,0 мМ MgCl₂, 0,5 мМ EGTA, и 1 мМ GTP) при pH 6,9. Поглощение при длине волны 340 нм контролировали каждую 1 мин в течение 20 мин с помощью устройства для считывания микропланшетов SYNERGY 4 (Bio-Tek Instruments, Винуски, штат Вермонт). Спектрофотометр устанавливали на 37°C для полимеризации тубулина.

Пример 1. Лечение субъектов с COVID-19.

Эффективность. В этом примере описаны результаты клинического исследования (исследование COVID-19), которое представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 с участием примерно 40 госпитализированных пациентов с COVID-19 с высоким риском острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS). Первичным критерием оценки в этом исследовании была доля выживших пациентов без дыхательной недостаточности на день 29. Ключевые вторичные критерии оценки включают следующее: доля выживших пациентов без дыхательной недостаточности на день 15 и 22, смертность от всех причин, количество дней в отделении интенсивной терапии (ICU) и количество дней на механической вентиляции легких. Краткое изложение наблюдений за эффективностью в совокупности пациентов согласно назначенному лечению (ИТТ) из этого исследования приведено ниже. Представленные значения *p* взяты из анализа хи-квадрат для анализа ответчиков и *t*-критерия для непрерывных

переменных. Следует обратить внимание, что в исследовании фазы 2 не было установлено значение α , однако для небольших исследований, таких как это, значение α обычно устанавливается равным 0,1. Следовательно, любое значение $p < 0,1$ считается статистически значимым.

В этом протоколе применяли анализ ответчиков. Группа из 39 субъектов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, с высоким риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), была разделена на две группы: группу плацебо из 20 человек и группу лечения (группу, получавшую соединение 17уа) из 19 пациентов. Группе, получавшей лечение, давали наполненную порошком капсулу, содержащую 18 мг соединения 17уа, принимаемую перорально ежедневно до выписки из больницы, максимум до 21 дня приема.

Этих госпитализированных субъектов квалифицировали как ответчиков, если они были живы и не имели дыхательной недостаточности на день 15, день 22 и день 29.

Неответчик представляет собой субъекта, который либо умер до дня анализа, либо имел дыхательную недостаточность в день анализа. После того, как субъект был выписан/умер, для установления статуса ответчика/неответчика осуществляли телефонный звонок, чтобы узнать, жив ли субъект и нет ли у него признаков дыхательной недостаточности на день 15, день 22 и день 29, а также в период дальнейшего наблюдения за безопасностью в исследовании. Например, если пациент умер день 8, он расценивался как неответчик на день 15, День 22 и день 29. Если у пациента развилась дыхательная недостаточность на день 15, но не на день 22 или на день 29, он будет неответчиком на день 15, но не на день 22 или на день 29. Для этого анализа оценивалась "смертность от всех причин", и все умершие считались неответчиками. Ответчики также включали субъектов, которые были выписаны из больницы или имели степень 0-4 по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ на день 15, День 22 и день 29 (день оценки), а неответчики включали субъектов, которые умерли до дня оценки или имели степень 5-8 по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ в день оценки.

Первичный критерий оценки: Соединение 17уа снижало долю пациентов, не ответивших на лечение, то есть тех, кто умерли или имели дыхательную недостаточность, с 35,0% в группе плацебо (7/20) до 15,8% (3/19) в группе, получавшей соединение 17уа, на день 15 ($p=0,1697$) и от 30,0% (6/20) в группе плацебо до 10,5% (2/19) в группе, получавшей соединение 17уа, на день 29 ($p=0,1322$); см. табл. 2. Это представляет приблизительно 55%-ное снижение частоты неэффективности лечения на день 15 и 65%-ное снижение частоты неэффективности лечения на день 29 в группе, получавшей соединение 17уа, по сравнению с плацебо.

Таблица 2

Доля субъектов, которые выжили и не имели дыхательной недостаточности, на момент визита (ITT-совокупность)

	Ответ	17уа (n=19)	Плацебо (n=20)	Отношение шансов/95% CI/p-значение
День 15	Ответчик	16 (84,2%)	13 (65,0%)	2,56 / (0,38, 17,23) / 0,3342
	Неответчик	3 (15,8%)	7 (35,0%)	
День 22	Ответчик	16 (84,2%)	14 (70,0%)	2,14 / (0,31, 14,88) / 0,4433
	Неответчик	3 (15,8%)	6 (30,0%)	
День 29	Ответчик	17 (89,%)	14 (70,0%)	2,69 / (0,36, 20,39) / 0,3379
	Неответчик	2 (10,5%)	6 (30,0%)	

Соединение 17уа снижало долю пациентов, умерших в течение 60 дней после начала лечения, с 30% (6/20) в группе плацебо до 5% (1/19) в группе, получавшей соединение 17уа. Это примерно на 82% снижает смертность в группе, получавшей соединение 17уа.

Соединение 17уа сокращало количество дней на механической вентиляции легких в среднем с 5,4 дней в группе плацебо до 1,6 дней в группе, получавшей соединение 17уа. Это сокращение представляет собой 3,4-кратное увеличение количества дней на механической вентиляции легких в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей соединение 17уа; см. табл. 3.

Соединение 17уа сокращало количество дней в отделении интенсивной терапии в среднем с 9,6 дней в группе плацебо до 3,0 дней в группе, получавшей соединение 17уа. Это сокращение представляет собой 3,2-кратное увеличение количества дней в отделении интенсивной терапии в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей соединение 17уа; см. табл. 3.

Таблица 3

Дни на механической вентиляции легких

Лечение	N	среднее	SD	P- значение
Соединение 17уа	19	1,6	6,64	0,4836
Плацебо	20	5,4	10,16	
Дни в ICU				
Соединение 17уа	19	3,0	7,16	0,0742
Плацебо	20	9,6	11,54	

На фиг. 1 приведено среднее значение по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ по дням (0 = исходный уровень). Площадь под средней кривой составляет 153 в группе, получавшей соединение 17ya, и 182 в группе, получавшей плацебо, что указывает на большую заболеваемость в совокупности пациентов, получавших плацебо, и предполагает клиническое улучшение, ассоциированное с получением соединения 17ya.

Поскольку размер выборки исследования был ограничен на основе комментариев FDA, полученных в процессе обзора IND, спонсор исследования (Veru, Inc.) провел апостериорный анализ данных исследования по подгруппам. По результатам этого исследования были сделаны следующие дополнительные наблюдения.

В группе, получавшей соединение 17ya, был один пациент, в которого не было приверженности к кислородной терапии. Этот пациент не соответствовал стандарту лечения в этом исследовании. Анализ первичного критерия оценки, исключающий этого пациента (совокупность MITT) из анализа, демонстрирует 30% частоту неэффективности в группе плацебо (такая же, как в табл. 2) по сравнению с 5,6% частотой неэффективности в группе, получавшей соединение 17ya, на день 29 (ниже чем в табл. 2). Это представляет собой сокращение на 81% случаев неэффективного лечения.

Хорошо известно, что пожилые пациенты подвержены более высокому риску смерти и дыхательной недостаточности при COVID-19 по сравнению с более молодыми пациентами. При анализе неэффективности лечения у пациентов старше 60 лет было продемонстрировано, что статистически значимое и клинически значимое снижение неэффективности лечения наблюдалось при лечении соединением 17ya по сравнению с группой плацебо в этой совокупности пациентов высокого риска.

	N	Неэффективность лечения на День 29	p-значение
Соединение 17ya	11	1 (9%)	0,0456 (хи-квадрат)
Плацебо	8	4 (50%)	

Фактором риска неблагоприятного клинического исхода у пациента с COVID-19 является тяжесть заболевания при поступлении. Для оценки этого фактора риска был проведен анализ пациентов с оценкой тяжести заболевания по шкале ВОЗ ≥ 5 на исходном уровне. Результат этого анализа демонстрирует, что статистически значимое и клинически значимое снижение неэффективности лечения наблюдалось при лечении соединением 17ya по сравнению с группой плацебо в этой совокупности пациентов высокого риска. Также, имело место клинически значимое снижение (78%; не продемонстрировано) смертности, наблюдаемое в группе, получавшей соединение 17ya (1/10 или 10%), по сравнению с плацебо (6/13 или 46%) в этой совокупности пациентов высокого риска.

	N	Неэффективность лечения на День 29	p-значение
Соединение 17ya	9*	1 (11%)	0,0827 (хи-квадрат)
Плацебо	13	6 (46%)	

* один пациент в группе, получавшей соединение 17ya, не имел приверженности к оксигенотерапии и был исключен из этого модифицированного анализа совокупности пациентов согласно назначенному лечению (MITT).

Анализ дней в отделении интенсивной терапии у поддающихся оценке пациентов продемонстрировал статистически значимое и клинически значимое сокращение дней в отделении интенсивной терапии в группе, получавшей соединение 17ya, по сравнению с плацебо.

	N	Среднее количество дней в ICU (\pm ст.откл.)	p-значение
Соединение 17ya	18	3,00 \pm 7,37	0,0469 (t-тест)
Плацебо	20	9,55 \pm 12,56	

Кроме того, доля пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии в течение ≥ 3 дней в ходе исследования, была статистически значимо выше в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей соединение 17ya.

	N	Неэффективность лечения на День 29	p-значение
Соединение 17ya	18	4 (22%)	0,0390 (хи-квадрат)
Плацебо	20	11 (55%)	

В этом исследовании пациентам разрешалось получать стандарт лечения. На момент исследования

стандарт лечения включал ремдесивир и/или дексаметазон в соответствии с разрешением на применение в экстренных случаях. В исследовании участвовало 11 пациентов, которые не получали ни ремдесивир, ни дексаметазон (6 в группе, получавшей соединение 17уа, и 5 в группе плацебо). Проведен анализ пациентов, получивших признанный стандарт лечения. В частности, сравнивали дни, проведенные в отделении интенсивной терапии, и дни на механической вентиляции легких между группами лечения. В этой совокупности, среди пациентов, получавших стандарт лечения, ни один пациент, получавший соединение 17уа, не нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии или в механической вентиляции легких, и в этой группе пациентов не было летальных исходов. В группе плацебо 53% (8/16) нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии в среднем на 9,5 дней, 20% (3/15) требовалась механическая вентиляция легких в среднем на 3,9 дня и 27% (4/15) умерло в ходе исследования.

В целом, спонсор исследования предполагает, что соединение 17уа демонстрирует сильные клинически значимые результаты в этом небольшом исследовании подтверждения концепции фазы 2 со статистически значимыми наблюдениями в снижении смертности в ИТТ-совокупности и в апостериорном анализе подгрупп высокого риска, а также относительно дней, проведенных в отделении интенсивной терапии. Важно отметить, что все параметры, измеренные в исследовании, демонстрируют клинически значимые исходы при лечении соединением 17уа по сравнению с плацебо, и нет параметров, которые не указывают на пользу лечения соединением 17уа по сравнению с плацебо, хотя некоторые параметры не достигают статистической значимости в этом исследовании из-за его небольшого объема.

Безопасность. Общие выводы по безопасности следующие: (1) В исследовании не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением; (2) В ходе исследования не наблюдалось нежелательных эффектов, связанных с лечением; и (3) Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, которые наблюдались по меньшей мере у 2 пациентов в любой группе лечения в исследовании, представлены в табл. 4. В исследовании не наблюдалось дисбаланса по отношению к соединению 17уа в контексте нежелательных явлений.

Таблица 4

Исследование COVID-19: Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения у ≥ 2 пациентов в любой группе лечения, по предпочтительному термину

Предпочтительный термин	Соединение 17уа 18 мг (n=19) N (%) / явления	Плацебо (n=20) N (%) / явления
Любое	10 (52,6)/27	11 (55,0)/41
Запор	2 (10,5)/2	2 (10,0)/2
Септический шок	1 (5,3)/1	2 (10,0)/2
Повышение аланинаминотрансферазы	1 (5,3)/1	2 (10,0)/2
Повышение аспартатаминотрансферазы	2 (10,5)/2	1 (5,0)/1
Острое поражение почек	0	2 (10,0)/2
Пневмомедиастинум	0	2 (10,0)/2
Пневмоторакс	1 (5,3)/1	3 (15,0)/3
Дыхательная недостаточность	0	4 (20,0)/4

Возникающие в ходе лечения серьезные нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании, представлены в табл. 5. В исследовании не наблюдалось дисбаланса по отношению к соединению 17уа в контексте серьезных нежелательных явлений.

Исследование COVID-19: Наблюдаемые серьезные нежелательные явления по классу системы органов и предпочтительному термину

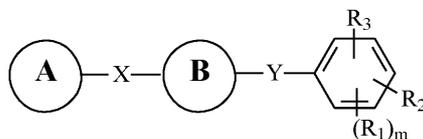
Класс систем органов Предпочтительный термин	Соединение 17уа 18 мг (n=19) N (%)/ явления	Плацебо (n=20) N (%)/ явления
Любое	3 (15,8)/3	4 (20,0)/4
Нарушения со стороны сердца	1 (5,3)/1	0
Остановка сердца	1 (5,3)/1	0
Инфекции и инвазии COVID-19	1 (5,3)/1	2 (10,0)/2
Септический шок	0	1 (5,0)/1
Нарушения со стороны нервной системы	1 (5,3)/1	1 (5,0)/1
Энцефалопатия	0	1 (5,0)/1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0	1 (5,0)/1
Острое поражение почек	0	1 (5,0)/1
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	1 (5,3)/1	2 (10,0)/2
Носовое кровотечение	1 (5,3)/1	0
Дыхательная недостаточность	0	2 (10,0)/2

В целом, соединение 17уа хорошо переносилось этой совокупностью пациентов без каких-либо клинически значимых наблюдений за безопасностью в группе, получавшей соединение 17уа.

Все признаки, описанные в данном документе (включая любой пункт прилагаемой формулы изобретения, реферат и графические материалы), и/или все этапы любого описанного таким образом способа, могут быть объединены с любым из вышеупомянутых аспектов в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или этапов являются взаимоисключающими. Хотя предпочтительные варианты осуществления были изображены и подробно описаны в данном документе, специалистам в соответствующей области техники будет очевидно, что различные модификации, добавления, замены и т.п. могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения, и поэтому считается, что они входят в объем изобретения, как определено в нижеследующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



где А представляет собой фенил, индолил или индазолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

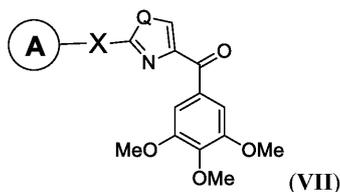
В представляет собой имидазол или бензимидазол, необязательно замещенный по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-гало(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, гидроксил или NO₂;

R₁, R₂ и R₃ независимо представляют собой по меньшей мере один из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, OC(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

X представляет собой связь или NH;

Y представляет собой -C=O и

6. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII



где X представляет собой связь или NH;

Q представляет собой NH и

A представляет собой фенильное, индолильное или индазолильное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, ОС(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂;

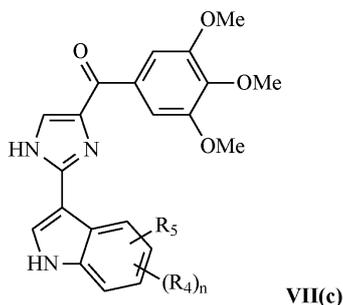
или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или стереоизомер.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что X представляет собой связь.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что X представляет собой NH.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что X представляет собой связь; Q представляет собой NH и A представляет собой индольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним из следующих элементов: (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, ОС(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или стереоизомер.

10. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы VII(c)

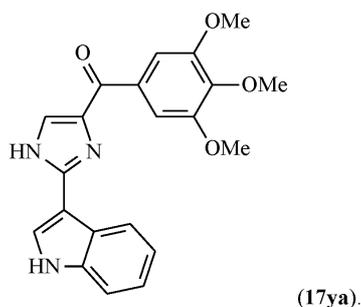


где R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)алкил, O-(C₁-C₄)галоалкил, (C₁-C₄)алкиламино, амино(C₁-C₄)алкил, F, Cl, Br, I, CN, -CH₂CN, NH₂, гидроксил, ОС(O)CF₃, -OCH₂Ph, -NHCO-(C₁-C₄)алкил, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-(C₁-C₄)алкил, C(O)H, -C(O)NH₂ или NO₂; и

n равно 1-4,

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или стереоизомер.

11. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения 17а, представленного



12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что коронавирусная инфекция вызвана SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2.

13. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что коронавирусная инфекция вызвана SARS-CoV-2.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что субъект с инфекцией SARS-CoV-2 подвержен высокому риску развития острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) или тяжелого острого респираторного синдрома (SARS).

15. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанный способ снижает смертность по сравнению с совокупностью пациентов, получавших плацебо.

16. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанный способ снижает заболеваемость по сравнению с совокупностью пациентов, получавших плацебо.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный способ уменьшает дыхательную недостаточность, количество дней в отделении интенсивной терапии, количество дней на механической вентиляции легких или улучшает оценку по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ по сравнению с совокупностью пациентов, получавших плацебо.

18. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанный способ снижает смертность или дыхательную недостаточность у субъектов старше 60 лет по сравнению с совокупностью пациентов, получавших плацебо.

19. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанный способ снижает смертность или дыхательную недостаточность при введении в комбинации с ремдесивиром и/или дексаметазоном по сравнению с совокупностью пациентов, получавших плацебо.

20. Способ по любому из пп.13, 14, дополнительно включающий второй терапевтический препарат.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что второй терапевтический препарат представляет собой ремдесивир, дексаметазон или другой кортикостероид, или ремдесивир плюс кортикостероид.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что второй терапевтический препарат представляет собой лекарственный препарат, модулирующий иммунную систему, или факторы клетки-хозяина, такой как дексаметазон или другой кортикостероид, ингибитор IL-6, такой как тоцилизумаб, интерфероны, ингибитор IL-1 или ингибитор киназы, такой как барицитиниб.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что второй терапевтический препарат представляет собой препарат антител, такой как плазма реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром, IVIG, препарат моноклональных антител, такой как казирививимаб плюс имдевимаб, бамланививимаб или бамланививимаб плюс этесевимаб.

24. Способ по п.20, отличающийся тем, что второй противовирусный терапевтический препарат представляет собой второй противовирусный препарат, который представляет собой по меньшей мере один из следующих: фавипиравир, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, ингибиторы янус-киназы, гидроксихлорохин, азитромицин, ингибитор нейраминидазы, амантадин, римантадин, ингибитор гемагглютинина, рибавирин, идоксуридин, трифлуридин, видарабин, ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, зидовудин, диданозин, перамивир, залцитабин, ставудин, фамцикловир, осельтамивир, занамивир или валацикловир.

25. Способ по п.20, отличающийся тем, что второй препарат представляет собой по меньшей мере один из следующих: витамин С или D, цинк, фамотидин, ивермектин или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI) или агент, связывающий рецептор ангиотензина (ARB).

26. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве от около 1 до около 100 мг.

27. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве от около 4 до около 90 мг.

28. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве от около 4 до около 45 мг.

29. Способ по любому из пп.1-14, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

