(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0151181
(43) 공개일자 2022년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 11/02 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 38/15 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 11/02 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7034222
(22) 출원일자(국제) 2021년03월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/055137
(87) 국제공개번호 WO 2021/175826
국제공개일자 2021년09월10일
(30) 우선권주장
20382152.5 2020년03월02일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

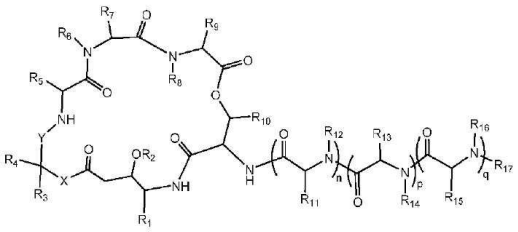
(71) 출원인
파르마 마르, 에스.에이.
스페인 마드리드 이-28770 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라미나
(72) 발명자
페르난데즈 소사-파로 호세 마리아
스페인 이-28770 마드리드 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라미나 파르마 마르, 에스.에이.
아빌레스 마린 파블로
스페인 이-28770 마드리드 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라미나 파르마 마르, 에스.에이.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 **코로나바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물**

(57) 요 약

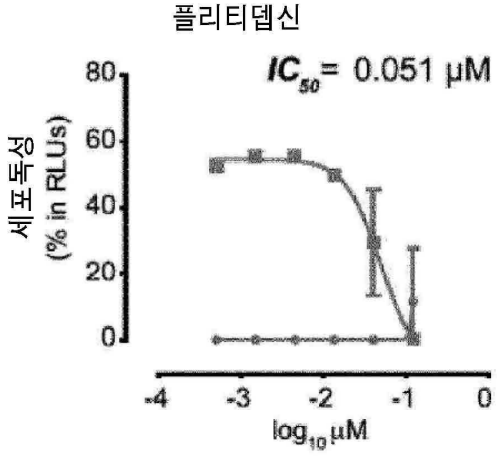
코로나바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물:



(I)

상기에서 X, Y, n, p, q, 및 R_1-R_{17}은 다양한 의미를 갖는다.

대 표 도 - 도33



(52) CPC특허분류
A61K 38/15 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
로사다 곤잘레스 알레한드로
스페인 이-28770 마드리드 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라 미나 파르마 마르, 에스.에이.
푸디오 무뇨스 살바도르
스페인 이-28770 마드리드 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라 미나 파르마 마르, 에스.에이.

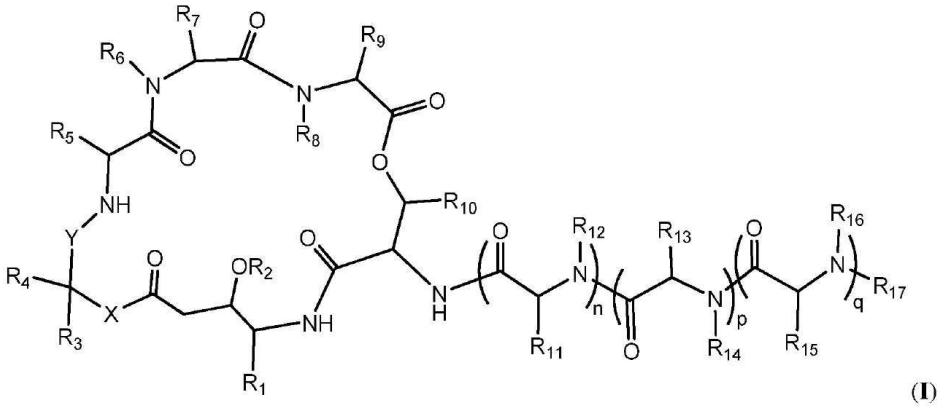
(30) 우선권주장
20382192.1 2020년03월13일 유럽특허청(EPO)(EP)
20382266.3 2020년04월02일 유럽특허청(EPO)(EP)
20382339.8 2020년04월27일 유럽특허청(EPO)(EP)
20382815.7 2020년09월16일 유럽특허청(EPO)(EP)
20382816.5 2020년09월16일 유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

코로나바이러스 (coronavirus: CoV) 감염의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체:



(I)

상기에서

X는 O 및 NH로부터 선택되고;

Y는 CO 및 -COCH(CH_3)CO-로부터 선택되며;

각 n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고, q는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

각 R_1, R_3, R_5, R_9, R_{11}, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되고;

R_2는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되며;

각 R_4, R_8, R_{10}, R_{12}, 및 R_{16}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

각 R_7 및 R_{13}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되며;

각 R_6 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R_6 및 R_7 및/또는 R_{13} 및 R_{14}는 이들이 부착되는 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기를 형성할 수 있고;

R_{17}은 수소, COR_a, $COOR_a$, $CONHR_b$, $COSR_c$, $(C=NR_b)OR_a$, $(C=NR_b)NHR_b$, $(C=NR_b)SR_c$, $(C=S)OR_a$, $(C=S)NHR_b$, $(C=S)SR_c$, SO_2R_c, SO_3R_c, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택되고, 단, n, p 및 q가 0인 경우, R_{17}은 수소가 아니며;

각 R_a, R_b 및 R_c는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_3은 이소프로필이고, R_4는 수소인 것인 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 R_3 및 R_4는 메틸인 것인 화학식 II의 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 항에 있어서, 상기 R_{11}은 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_{11}은 메틸 또는 이소부틸인 것인 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 항에 있어서, 상기 R_{11}은 메틸이고, n=1인 것인 화학식 III의 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 항에 있어서, 상기 R_1, R_5, R_9, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_1은 sec-부틸 및 이소프로필로부터 선택되며, R_5는 이소부틸이고, R_9는 p-메톡시벤질이며, R_{15}는 메틸 및 벤질로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 항에 있어서, 상기 R_8, R_{10}, R_{12}, 및 R_{16}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_8, R_{10} 및 R_{12}는 메틸이며, R_{16}은 수소인 것인 화합물.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 항에 있어서, 상기 R_6 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_6은 수소 및 메틸로부터 선택되며, 상기 R_{14}는 수소인 것인 화합물.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 항에 있어서, 상기 R_7 및 R_{13}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 상기 R_7은 메틸이며, R_{13}은 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸 및 3-아미노-3-옥소프로필로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

청구항 1 내지 7 중 어느 항에 있어서, 상기 R_6 및 R_7 및/또는 R_{13} 및 R_{14}는 이들이 부착된 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 피롤리딘 기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 항에 있어서, 상기 R_2는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 및 COR_a로부터 선택되고, 상기 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이며; 바람직하게는 상기 R_2는 수소인 것인 화합물.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 항에 있어서, 상기 R_{17}은 수소, COR_a, $COOR_a$, $CONHR_b$, $(C=S)NHR_b$, 및 SO_2R_c로부터 선택되고, 상기 각 R_a, R_b, 및 R_c는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐,

치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택되며; 바람직하게는 상기 R_{17}은 수소, COO벤질, CO벤조[b]티오펜-2-일, SO_2(p-메틸페닐), $COCOCH_3$ 및 $COOC(CH_3)_3$으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 항에 있어서, 상기 X는 NH인 것인 화합물.

청구항 14

청구항 1 내지 12 중 어느 항에 있어서, 상기 X는 O인 것인 화합물.

청구항 15

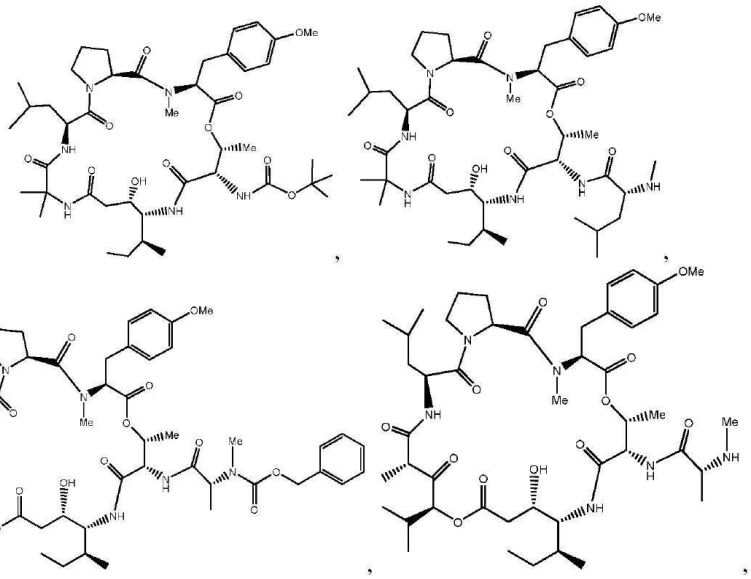
청구항 1 내지 14 중 어느 항에 있어서, 상기 Y는 CO인 것인 화합물.

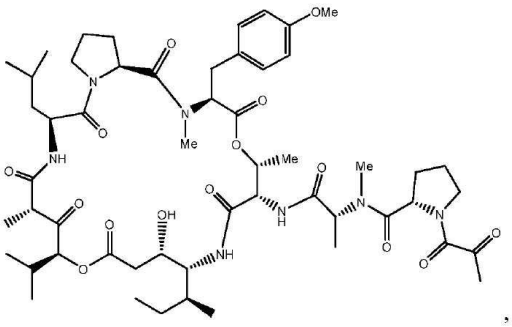
청구항 16

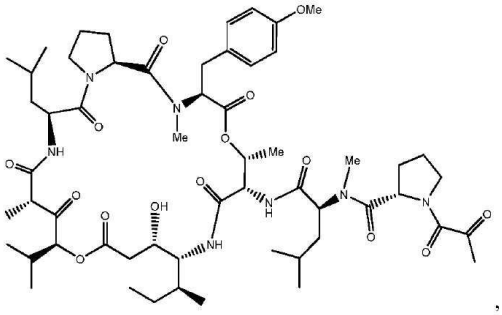
청구항 1 내지 14 중 어느 항에 있어서, 상기 Y는 $-COCH(CH_3)CO-$인 것인 화합물.

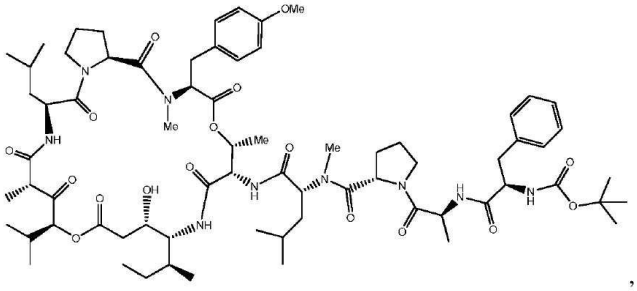
청구항 17

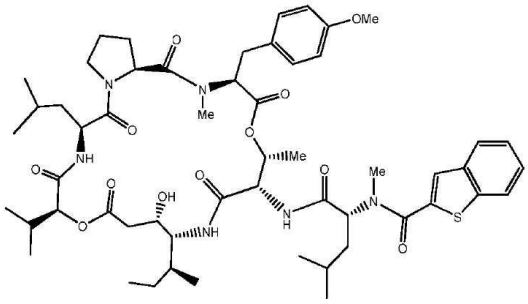
청구항 1에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체:

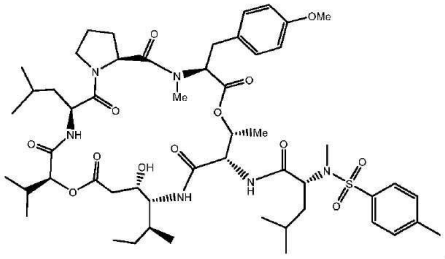


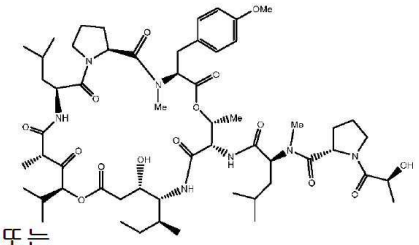



,


,


,


,또는


.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 PLD, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체인 것인 화합물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 디뎀닌B (didemninB), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체인 것인 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 항에 있어서, CoV 감염의 치료에 사용하기 위한 것이고, 상기 CoV는 SARS-CoV-2인 것인 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, COVID-19의 치료에 사용하기 위한 및/또는 COVID-19로 인한 폐렴의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 항에 있어서, 상기 CoV 감염은 경증 감염이고; 및/또는 상기 CoV 감염은 중등도 감염이며; 및/또는 상기 CoV 감염은 중증 감염인 것인 화합물.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 항에 있어서, 상기 CoV 감염은 급성 CoV 감염이고, 바람직하게는 상기 CoV 감염은 급성 COVID-19 감염이며; 및/또는 상기 CoV 감염은 진행 중인 증상 CoV 감염이고, 바람직하게는 상기 CoV 감염은 진행 중인 증상 COVID-19 감염이며; 및/또는 상기 CoV 감염은 포스트-CoV 증후군, CoV 지속 또는 장기 CoV이고; 바람직하게는 상기 CoV 감염은 포스트-COVID-19 증후군, COVID 지속 또는 장기 COVID인 것인 화합물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 포스트-CoV 증후군, CoV 지속 또는 장기 CoV는 심혈관, 호흡기, 위장관, 신경, 근골격, 대사, 신장, 피부과, 이비인후과, 혈액학 및 자율신경계; 정신과적 문제, 전신 통증, 피로 및/또는 지속되는 발열로부터 발생하는 하나 이상의 증상을 포함하는 것인 화합물.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 항에 있어서, 최대 4주 동안 CoV 감염 (바람직하게는 COVID-19)의 징후 및 증상을 가진 환자의 치료에 사용하기 위한; 및/또는 4주 내지 12주 동안 CoV 감염 (바람직하게는 COVID-19)의 징후 및 증상을 가진 환자의 치료에 사용하기 위한; 및/또는 12주 초과 동안 CoV 감염, 바람직하게는 COVID-19의 징후 및 증상을 가진 환자의 치료에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 항에 있어서, COVID 지속, 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군의 예방, 감소 또는 치료에 사용하기 위한 것이고; 바람직하게는 상기 예방, 감소 또는 치료는 환자가 COVID 지속, 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군 증상을 앓을 가능성을 최소화하고; 및/또는 이러한 증상의 중증도를 감소시키고; 더 바람직하게는 상기 치료는 CoV 감염의 증상을 최소화하는 것인 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자가 무증상이거나 또는 그다지 증상이 없지만, 높은 바이러스 부하를 갖는 경우를 포함하여, CoV 환자의 감염력 (infectivity)을 감소시키는 것인 화합물.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 항에 있어서, 상기 화합물은 코르티코스테로이드, 바람직하게는 덱사메타손과 조합하여 투여되는 것인 화합물.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 화합물 및 코르티코스테로이드는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 30

청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일; 바람직하게는 2-5일, 3-5일, 또는 3, 4 또는 5일; 가장 바람직하게는 3일 또는 5일; 가장 바람직하게는 3일 동안 1일 용량의 용법에 따라 투여되는 것인 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 1일 5 mg 이하, 1일 4.5 mg 이하, 1일 4 mg 이하, 1일 3.5 mg 이하, 1일 3 mg 이하, 1일 2.5 mg 이하 또는 1일 2 mg 이하; 0.5 mg/day, 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day, 2.5 mg/day, 3 mg/day, 3.5 mg/day, 4 mg/day, 4.5 mg/day, 또는 5 mg/day; 바람직하게는 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day 또는 2.5 mg/day; 더 바람직하게는 1.5-2.5 mg/day; 가장 바람직하게는 1.5 mg/day, 2.0 mg/day 또는 2.5 mg/day의 용량으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 1-50 mg, 1-40 mg, 1-30 mg, 1-20 mg, 1-15 mg, 3-15 mg, 3-12 mg, 4-12 mg, 4-10 mg, 또는 4.5-10 mg; 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg 또는 10mg; 바람직하게는 4.5mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 8mg, 9mg 또는 10mg; 더 바람직하게는 4.5-7.5 mg/day의 총 용량으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 주입 (infusion)에 의해 투여되는 것인 화합물.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 주입은 1시간 주입, 1.5시간 주입, 2시간 주입 또는 3시간 주입, 바람직하게는 1.5시간 주입인 것인 화합물.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 1.5 mg의 플리티뎁신 (plitidepsin)이 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여되거나; 또는 2 mg의 플리티뎁신이 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여되거나; 또는 2.5 mg의 플리티뎁신이 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여되거나; 또는 1 mg의 플리티뎁신이 연속 5일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여되거나; 또는 2 mg의 플리티뎁신이 연속 5일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 로딩 용량 (loading dose) 및 유지 용량 (maintenance dose)을 사용하여 투여되는 것인 화합물.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 투여 용법 (dosage regimen)은 하기인 것인 화합물:

로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 2 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day; 또는

로딩 용량 1일차에 1 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day.

청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 코르티코스테로이드와 조합하여 투여되고, 상기 코르티코스테로이드는 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물의 투여와 동일한 일자들에 투여되는 것인 화

합물.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 또한 1일 이상의 후속 일수들에 투여될 수 있고; 바람직하게는 상기 코르티코스테로이드는 1-3일차에 상기 화합물과 투여되고, 상기 코르티코스테로이드는 4-10일차 중 1일 이상의 일수에 추가로 투여되는 것인 화합물.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 상기 화합물이 투여되는 일자에 정맥내로 투여되지만, 후속 일수들에는 경구 투여 또는 IV로 투여되는 것인 화합물.

청구항 41

청구항 38 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손이고; 바람직하게는 상기 덱사메타손은 본 발명에 따른 화합물이 투여되는 일자에 6.6 mg/day의 용량으로 IV 투여되는 것인 화합물.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 덱사메타손은 후속 일수들, 바람직하게는 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10일차 중 1일 이상에 6 mg/day의 용량으로 경구 투여 또는 IV 투여되는 것인 화합물.

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서,

PLD를 1.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여하거나; 또는

PLD를 2.0 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여하거나; 또는

PLD를 2.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 (PO)/IV 투여하는 것인 화합물.

청구항 44

청구항 38 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물로 치료를 시작하기 20 내지 30분 전에 투여되는 것인 화합물.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바람직하게는 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물로 치료를 시작하기 20 내지 30분 전에, 하기 약물을 추가로 투여받는 것인 화합물:

온단세트론 8 mg IV (또는 등가물);

디펜하이드라민 염산염 25 mg IV (또는 등가물); 및

라니티딘 50 mg IV (또는 등가물).

청구항 46

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 있어서, 4일 및 5일차에, 환자는 온단세트론 (또는 등가물) 4 mg을 1일 2회 PO로 투여받는 것인 화합물.

청구항 47

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 단일 용량 (1일차)으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 단일 용량은 1-10 mg, 4-10 mg, 4.5-10 mg, 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg 또는 10mg, 바람직하게는 4.5mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 8mg, 9mg 또는 10mg, 더 바람직하게는 5-9 mg, 6.5-8.5 mg, 7-8 mg 또는 가장 바람직하게는 7.5 mg인 것인 화합물.

청구항 49

청구항 47 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 1.5-시간 주입으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 50

청구항 47 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 청구항 38 내지 44 중 어느 한 항에 따른 요법에 따라 투여되는 것인 화합물.

청구항 51

청구항 47 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 하기 예방 약물은 본 발명의 화합물이 투여되기 20-30분 전에 투여되는 것인 화합물:

온단세트론 8 mg IV (또는 등가물), 구체적으로 15분의 저속 주입;

디펜하이드라민 염산염 25 mg IV (또는 등가물);

라니티딘 50 mg IV (또는 등가물).

청구항 52

청구항 47 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, 상기 온단세트론 4 mg은 본 발명의 화합물을 투여한 후 3일 동안 12시간 마다 경구로 제공되는 것인 화합물.

청구항 53

청구항 1 내지 52 중 어느 항에 있어서, 상기 덱사메타손은 덱사메타손 포스페이트이고, 본 발명의 화합물이 투여되는 일자에 투여되는 경우 8 mg의 용량 (염기 6.6 mg의 용량과 동일함)으로 투여되고, 이 후에 투여되는 경우 7.2 mg의 용량 (염기 6 mg의 용량과 동일함)으로 투여되는 것인 화합물.

청구항 54

코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서; 바람직하게는 상기 CoV는 SARS-CoV-2인 것인 약학적 조성물.

청구항 55

CoV 감염의 치료를 위한 의약 (medicament)의 제조에 있어서, 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 용도로서, 바람직하게는 상기 CoV는 SARS-CoV-2인 것인 용도.

청구항 56

CoV 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 개체에게 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 CoV는 SARS-CoV-2인 것인 방법.

청구항 57

CoV 지속, 장기 CoV 또는 포스트-CoV 증후군의 예방, 감소 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이

성질체를 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하고; 바람직하게는 상기 CoV는 SARS-CoV-2이고; 선택적으로, 상기 치료는 환자가 COVID 지속, 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군 증상을 앓을 가능성을 최소화하고; 및/또는 이러한 증상의 중증도를 감소시키는 것인 방법.

청구항 58

CoV 환자의 감염력을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하고; 바람직하게는 상기 CoV는 SARS-CoV-2이고; 선택적으로 상기 환자는 무증상이거나 또는 그다지 증상이 없지만 높은 바이러스 부하를 갖는 것인 방법.

청구항 59

CoV 감염의 증상을 최소화하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하고; 바람직하게는 상기 CoV는 SARS-CoV-2인 것인 방법.

청구항 60

CoV 감염의 치료에 사용하기 위한 코르티코스테로이드로서, 상기 코르티코스테로이드는 청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 따른 화합물과 조합하여 투여되는 것인 코르티코스테로이드.

청구항 61

CoV 감염의 치료에 사용하기 위한 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 코르티코스테로이드로서, 상기 사용은 청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 따른 것인 화합물 및 코르티코스테로이드.

청구항 62

CoV 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 코르티코스테로이드의 병용 요법을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 이에 의해 CoV 감염을 치료하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 정의된 것인 방법.

청구항 63

CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 용도로서, 상기 치료는 코르티코스테로이드의 투여를 포함하는 것인 용도.

청구항 64

CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 코르티코스테로이드의 용도로서, 상기 치료는 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 투여를 포함하는 것인 용도.

청구항 65

CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체 및 코르티코스테로이드의 용도.

청구항 66

청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함하고, 선택적으로 청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 따른 설명서를 추가로 포함하는 약학적 패키지 (pharmaceutical package).

청구항 67

CoV 감염을 치료하기 위한 설명서와 함께 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물을 포함하는 키트.

청구항 68

CoV 감염을 치료하기 위한 설명서와 함께 청구항 1 내지 53 중 어느 항에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 코로나바이러스 (Coronavirus) 감염의 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 코로나바이러스 (Coronaviruses: CoVs)는 26.2-31.7 kb 범위의 게놈을 가진 외피가 있는 단일가닥의 포지티브-센스 RNA 바이러스이다. 이러한 크고 캡핑되고 폴리아데닐화된 게놈에는 하기 보존된 순서로 7개의 공통 코로나바이러스 유전자를 함유한다: 5'-ORF1a-ORF1b-S-ORF3-E-M-N-3'. ORF1a/b는 다단백질 1a (pp1a) 및 pp1ab의 형태로 2개의 중복되는 바이러스 복제효소 단백질을 코딩하는 게놈-길이의 mRNA (mRNA1)를 생성한다. 이들 다단백질은 바이러스로 코딩된 프로테아제에 의해 성숙한 비구조 단백질 (nsp1 내지 nsp16)로 단백질분해 처리되며, 이는 조립되어 막-관련 바이러스 복제효소-전사효소 복합체 (RTC)를 형성한다. 상기 게놈의 마지막 세번째는 4개의 구조 단백질인 스파이크 (S), 외피 (E), 막 (M) 및 뉴클레오캡시드 (N)뿐만 아니라 다수의 부속 단백질을 코딩하는 서브게놈 (sg) mRNA를 생성한다. CoV는 니도비랄레스 (Nidovirales) 목 코로나비리데 (Coronaviridae) 과 코로나비리네 (Coronavirinae) 아과에 속한다. 상기 과에는 4개의 속을 포함한다: α-코로나바이러스 (α-coronavirus), β-코로나바이러스 (β-coronavirus), γ-코로나바이러스 (γ-coronavirus) 및 δ-코로나바이러스 (δ-coronavirus). SARS (중증 급성 호흡기 증후군)-CoV-2 및 SARS-CoV는 β-코로나바이러스 속에 속하며, 이들 게놈의 약 80%를 공유한다. 코로나바이러스 N 단백질은 감염된 세포 내에서 풍부하게 생성된다. N 단백질은 나선형 리보뉴클레오캡시드를 형성하기 위해 바이러스 RNA에 결합하는 것을 포함하여 여러 기능을 가지며, 코로나바이러스 조립에서 구조적 역할을 한다. N 단백질은 또한 바이러스 복제, 전사 및 번역에서 역할을 하는 것으로 제시되었다.

[0003] 코로나바이러스 (CoV)는 다양한 인간 및 동물 숙주를 감염시켜서, 동물의 위장관 감염, 뇌염 및 탈수초화로부터 인간의 비교적 경증인 상부 호흡기 감염에 이르는 다양한 질병을 유발한다. 그러나, 인수공통 코로나바이러스 (zoonotic coronaviruses), SARS-CoV, MERS CoV 및 우한 코로나바이러스 (Wuhan coronavirus, 2019-nCoV, 최근 SARS-CoV-2로 개명됨)는 심각한 질병 및 사망을 유발할 수 있다. SARS-CoV-2로 인한 질병은 코로나바이러스 질병 2019 또는 COVID-19라고 한다.

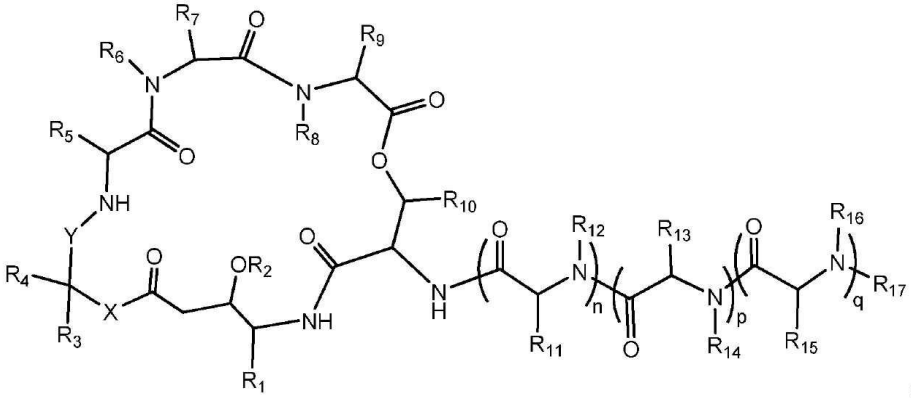
[0004] WHO는 2019-2020년 코로나바이러스 발병을 PHEIC (Public Health Emergency of International Concerns)로 선언하였다. 2021년 2월 12일 기준으로, WHO에 따르면, SARS-CoV-2는 107,252,265건의 사례가 있었고, 사망자 2,355,339명을 포함한다. SARS-CoV (SARS 유발) 및 SARS-CoV-2 (COVID-19 유발)를 포함한 SARS-CoV 감염에 대한 특정 치료법은 없다. 많은 백신이 개발되었으며, 2020년 12월 이래로, COVID-19 예방을 위한 개인 면역화가 승인되었다. 그러나 바이러스 돌연변이, 백신 사용 및/또는 기타 요인으로 인해, COVID-19 환자의 입원율은 여전히 높다.

[0005] 따라서, CoV 감염에 대한 치료, 구체적으로 COVID-19에 대한 치료에 대한 긴급한 미충족된 의학적 필요성이 있다. 본 발명은 이러한 필요성을 다룬다. 또한, 바이러스 단백질을 표적으로 하지 않는 SARS-CoV의 변이체에 효과적인 치료법이 필요하다. 본 발명은 또한 이러한 필요성을 다룬다.

발명의 내용

[0006] **발명의 요약**

[0007] 일 양상에서, 본 발명은 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



(I)

[0008]

[0009] 상기에서

[0010] X는 O 및 NH로부터 선택되고;

[0011] Y는 CO 및 -COCH(CH3)CO-로부터 선택되며;

[0012] 각 n 및 p는 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고, q는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

[0013] 각 R1, R3, R5, R9, R11 및 R15는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐로부터 선택되고;

[0014] R2는 수소, CORa, COORa, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐로부터 선택되며;

[0015] 각 R4, R8, R10, R12 및 R16은 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

[0016] 각 R7 및 R13은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 및 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐로부터 선택되며;

[0017] 각 R6 및 R14는 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R6 및 R7 및/또는 R13 및 R14는 이들이 부착되는 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기를 형성할 수 있고;

[0018] R17은 수소, CORa, COORa, CONHRb, COSRc, (C=NRb)ORa, (C=NRb)NHRb, (C=NRb)SRc, (C=S)ORa, (C=S)NHRb, (C=S)SRc, SO2Rc, SO3Rc, 치환 또는 비치환된 C1-C12 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C12 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C12 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택되고, 단, n, p 및 q가 0인 경우, R17은 수소가 아니며;

[0019] 각 Ra, Rb 및 Rc는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C1-C12 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C12 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C12 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택된다.

[0020] 특정 일 양상에서, 화학식 I의 화합물은 PLD, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체이다.

[0021] 다른 양상에서, 본 발명은 또한 CoV 감염의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0022] 다른 양상에서, 본 발명은 CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0023] 다른 양상에서, 본 발명은 CoV 감염에 의해 영향을 받은 임의의 포유동물, 바람직하게는 인간을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본원에 정의된 화합물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 발명의 다른 양상에서, COVID-19의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공된다. 특히, 본 발명은 COVID-19의 치료에 사용하기 위한 PLD를 제공한다. COVID-19는 SARS-CoV-2에 감염으로 인한 질병이다.

[0025] 본 발명의 다른 양상에서, COVID-19로 인한 폐렴의 치료에 사용하기 위해, 본원에 정의된 화합물이 제공된다.

특히, 본 발명은 COVID-19로 인한 폐렴의 치료에 사용하기 위해 PLD를 제공한다. 본 발명의 다른 양상에서, COVID-19로 인한 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)의 치료에 사용하기 위해 본원에 정의된 화합물이 제공된다. 특히, 본 발명은 COVID-19로 인한 ARDS의 치료에 사용하기 위해 PLD를 제공한다.

[0026] 본 발명의 다른 양상에서, 입원, ICU 및 사망을 포함하는, CoV 감염과 관련된 합병증을 감소시키는데 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공된다.

[0027] 본 발명의 다른 양상에서, COVID 지속 (또한 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군으로 알려짐)의 예방, 감소 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공된다.

[0028] 본 발명의 다른 양상에서, CoV 환자의 감염력 (infectivity)을 감소시키는데 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공된다. 환자는 무증상이거나 또는 그다지 증상이 없는 환자일 수 있다. 본 발명의 다른 양상에서, 슈퍼전파자 (높은 바이러스 부하 (예: TC <25)를 갖는 무증상 또는 그다지 증상이 없는 환자)의 발생을 감소시키는데 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공된다.

[0029] 본 발명의 다른 양상에서, 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료 (COVID-19의 치료, COVID-19로 인한 폐렴의 치료 및 본원에 정의된 임의의 용도 포함)에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 코르티코스테로이드와 조합하여 투여된다. 특정 일 구체예에서, 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료 (COVID-19의 치료, COVID-19로 인한 폐렴의 치료 및 본원에 정의된 임의의 용도 포함)에 사용하기 위한 PLD가 제공되며, 상기 화합물은 덱사메타손과 조합하여 투여된다. 상기 화합물 및 코르티코스테로이드는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0030] 본 발명의 다른 양상에서, 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료 (COVID-19의 치료, COVID-19로 인한 폐렴의 치료 및 본원에 정의된 임의의 용도 포함)에 사용하기 위한, 코르티코스테로이드가 제공되며, 상기 코르티코스테로이드는 본 발명에 따른 화합물과 조합하여 투여된다.

[0031] 본 발명의 다른 양상에서, 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료 (COVID-19의 치료, COVID-19로 인한 폐렴의 치료 및 본원에 정의된 임의의 용도 포함)에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드가 제공된다.

[0032] 다른 양상에서, 코로나바이러스 (CoV) 감염의 치료 (COVID-19의 치료, COVID-19로 인한 폐렴의 치료 및 본원에 정의된 임의의 용도 포함) 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 발명에 따른 화합물 및 코르티코스테로이드의 조합을 투여하는 단계를 포함한다.

[0033] 다른 양상에서, 본원에 개시된 투여 용법은 본 발명에 따른 치료 방법에 사용된다.

[0034] 다른 양상에서, 본원에 개시된 투여 용법은 본원에 정의된 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물의 용도에 사용된다.

[0035] 다른 양상에서, CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 화합물의 용도가 제공되고; 상기 치료는 코르티코스테로이드의 투여를 포함한다.

[0036] 다른 양상에서, CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 코르티코스테로이드의 용도가 제공되며; 상기 치료는 본원에 정의된 화합물의 투여를 포함한다.

[0037] 다른 양상에서, CoV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드의 용도가 제공된다.

[0038] 다른 양상에서, 본원에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함하고, 선택적으로 설명서를 추가로 포함하는 약학적 패키지가 제공된다.

[0039] 다른 양상에서, CoV 감염을 치료하기 위한 설명서와 함께 본원에 정의된 화합물을 포함하는 키트가 제공된다. 다른 양상에서, CoV 감염을 치료하기 위한 설명서와 함께 본원에 정의된 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함하는 키트가 제공된다.

[0040] 하기 구체예는 본 발명의 모든 양상에 적용된다.

[0041] R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_3은 이소프로필일 수 있고, R_4는 수소일 수 있다. R_3 및 R_4는 메틸일 수 있다 (이 화합물은 또한 화학식 II의 화합물로 지정된다).

[0042] R_{11}은 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_{11}은 메틸 또는 이소부틸일 수 있다. R_{11}은 메틸일 수 있고, n=1일 수 있다 (이 화합물은 또한 화학식 III의 화합물로 지정된다).

[0043] R_1, R_5, R_9, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_1은 sec-부틸 및 이소프로필로부터 선택될 수 있고, R_5는 이소부틸일 수 있으며, R_9는 p-메톡시벤질일 수 있고, R_{15}는 메틸 및 벤질로부터 선택될 수 있다.

[0044] R_8, R_{10}, R_{12}, 및 R_{16}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_8, R_{10} 및 R_{12}는 메틸일 수 있고, R_{16}은 수소일 수 있다.

[0045] R_6 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_6은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고, R_{14}는 수소일 수 있다.

[0046] R_7 및 R_{13}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택될 수 있다. R_7은 메틸일 수 있고, R_{13}은 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸 및 3-아미노-3-옥소프로필로부터 선택될 수 있다.

[0047] R_6 및 R_7 및/또는 R_{13} 및 R_{14}는 이들이 부착된 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 피롤리딘기를 형성할 수 있다.

[0048] R_2는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 및 COR_a로부터 선택될 수 있으며, 여기서 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R_2는 수소일 수 있다.

[0049] R_{17}은 수소, COR_a, $COOR_a$, $CONHR_b$, $(C=S)NHR_b$, 및 SO_2R_c로부터 선택될 수 있고, 여기서 각 R_a, R_b, 및 R_c는 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택될 수 있다. R_{17}은 수소, COO벤질, CO벤조[b]티오펜-2-일, SO_2(p-메틸페닐), $COCOCH_3$ 및 $COOC(CH_3)_3$으로부터 선택될 수 있다.

[0050] X는 NH일 수 있다. X는 O일 수 있다. Y는 CO일 수 있다. Y는 -$COCH(CH_3)CO$-일 수 있다.

[0051] 상기 화합물은 PLD, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체일 수 있다. 상기 화합물은 PLD일 수 있다.

[0052] 상기 화합물은 디뎀닌B (didemninB), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체일 수 있다. 상기 화합물은 디뎀닌B일 수 있다.

[0053] 상기 사용은 COVID-19의 치료 및/또는 COVID-19로 인한 폐렴의 치료에 사용할 수 있다.

[0054] 상기 CoV 감염은 경미한 감염; 및/또는 중등도 감염; 및/또는 중증 감염일 수 있다.

[0055] 상기 CoV 감염은 급성 CoV 감염일 수 있으며, 바람직하게는 상기 CoV 감염은 급성 COVID-19 감염이고; 및/또는 진행 중인 증상 CoV 감염일 수 있으며, 바람직하게 상기 CoV 감염은 진행 중인 증상 COVID-19 감염이고; 및/또는 포스트-CoV 증후군, CoV 지속 또는 장기 CoV일 수 있으며, 바람직하게는 상기 CoV 감염은 포스트-COVID-19 증후군, COVID 지속 또는 장기 COVID이다. 포스트-CoV 증후군, CoV 지속 또는 장기 CoV는 심혈관, 호흡기, 위장관, 신경, 근골격, 대사, 신장, 피부, 이비인후과, 혈액 및 자율신경계에서 발생하는 하나 이상의 증상; 정신과적 문제, 전신 통증, 피로 및/또는 지속되는 발열을 포함할 수 있다.

[0056] 상기 사용은 최대 4주; 및/또는 4주 내지 12주; 및/또는 12주 초과 동안 CoV 감염 (바람직하게는 COVID-19)의 징후 및 증상이 있는 환자의 치료에 사용할 수 있다.

[0057] 상기 사용은 COVID 지속, 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군의 예방, 감소 또는 치료에 사용할 수 있고; 바람직하게는 상기 예방, 감소 또는 치료는 환자가 COVID 지속, 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군 증상을 앓을 가능성을 최소화하고; 및/또는 이러한 증상의 중증도를 감소시키고; 더 바람직하게는 상기 치료는 CoV 감염의 증상을 최소화한다.

[0058] 상기 치료는 상기 환자가 무증상이거나 또는 그다지 증상이 없지만 높은 바이러스 부하를 갖는 경우를

포함하여, CoV 환자의 감염력을 감소시킬 수 있다.

[0059] 상기 화합물은 코르티코스테로이드, 바람직하게는 덱사메타손과 조합하여 투여될 수 있다. 상기 화합물 및 코르티코스테로이드는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0060] 상기 화합물은 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 동안; 바람직하게는 2-5일, 3-5일, 또는 3, 4 또는 5일; 가장 바람직하게는 3일 또는 5일; 가장 바람직하게는 3일 동안 1일 1회 용량의 용법에 따라 투여될 수 있다.

[0061] 상기 화합물은 1일 5 mg 이하, 1일 4.5 mg 이하, 1일 4 mg 이하, 1일 3.5 mg 이하, 1일 3 mg 이하, 1일 2.5 mg 이하 또는 1일 2 mg 이하; 0.5 mg/day, 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day, 2.5 mg/day, 3 mg/day, 3.5 mg/day, 4 mg/day, 4.5 mg/day, 또는 5mg/day; 바람직하게는 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day 또는 2.5 mg/day; 바람직하게는 1.5-2.5 mg/day; 더 바람직하게는 1.5 mg/day, 2 mg/day 또는 2.5 mg/day의 용량으로 투여될 수 있다.

[0062] 상기 화합물은 1-50 mg, 1-40 mg, 1-30 mg, 1-20 mg, 1-15 mg, 3-15 mg, 3-12 mg, 4-12 mg, 4-10 mg, 또는 4.5-10 mg; 4 mg, 4.5 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg 또는 10 mg; 바람직하게는 4.5 mg, 5 mg, 6 mg, 7.5 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg; 더 바람직하게는 4.5-7.5 mg/day의 총 용량으로 투여될 수 있다. 상기 총 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일, 바람직하게는 3일 또는 5일; 가장 바람직하게는 3일에 걸쳐 분할될 수 있다.

[0063] 상기 화합물은 1.5-2.5 mg/day의 용량으로 3일 동안 1일 1회 용량으로 투여될 수 있다. 투여량은 1.5 mg/day일 수 있다. 투여량은 2.5 mg/day일 수 있다.

[0064] 상기 화합물은 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여된 PLD일 수 있다. 1.5 mg의 PLD는 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여될 수 있다. 2 mg의 PLD는 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여될 수 있다. 2.5 mg의 PLD는 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여될 수 있다. 1 mg의 PLD는 연속 5일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여될 수 있다. 2 mg의 PLD는 연속 5일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 투여될 수 있다.

[0065] 상기 용법은 단일 용량 (1일)일 수 있다. 상기 화합물은 1-10 mg, 4-10 mg, 4.5-10 mg; 4 mg, 4.5 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg 또는 10 mg; 바람직하게는 4.5 mg, 5 mg, 6 mg, 7.5 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg; 더 바람직하게는 5-9 mg, 6.5-8.5 mg, 7-8 mg 또는 7.5 mg의 단일 용량으로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 단일 용량 1.5-시간 주입으로 투여되는 PLD일 수 있다.

[0066] 단일 용량 용법은 본 발명에 제시된 모든 요법에 사용될 수 있다. 경증 감염 사례에 단일 용량 용법이 사용될 수 있다. 그러나 단일 용량 용법이 중등도 및/또는 중증 감염 사례에 사용될 수 있다. 코르티코스테로이드와의 조합 사용 (후속하는 코르티코스테로이드 투여 포함)이 구체예에서 단일 용량 용법으로 사용될 수 있다.

[0067] 다중-일수 용법 (multi-day regimen)은 본 발명에 제시된 모든 요법에 사용될 수 있다. 다중-일수 용법은 중등도 및/또는 중증 감염 사례에 사용될 수 있다. 그러나 다중-일수 용법이 경증 감염 사례에 사용될 수 있다.

[0068] 코르티코스테로이드는 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것과 동일한 일자(들)에 매일 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 1일 이상의 후속 일에 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 또는 초과의 후속 일에 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 본 발명에 따른 화합물이 동일한 일자에 투여되는 경우 더 높은 용량으로 투여될 수 있고, 후속 일(들)에는 더 적은 용량으로 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 덱사메타손일 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 화합물은 투여 용법의 1-3일에 본 발명에 따른 용량으로 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 투여 용법의 1-3일에 정맥내로 투여될 수 있다. 그 후 코르티코스테로이드는 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따름) 경구 투여 또는 IV 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 덱사메타손일 수 있다. 용량은 1일차 내지 3일차에 6.6 mg/day IV (예: 덱사메타손 포스페이트 8 mg), 이어서 4일차부터 최대 10일차까지 덱사메타손 6 mg/day (예: 덱사메타손 포스페이트 7.2 mg 또는 덱사메타손 염기 6 mg) 경구 투여 또는 IV 투여될 수 있다.

[0070] 구체예에서, 덱사메타손은 덱사메타손 포스페이트이고, 예를 들어, 1일차 내지 3일차에 8 mg/day의 용량으로 IV 투여된 다음에, 4일차부터 최대 10일차까지 덱사메타손 7.2 mg/day의 용량으로 경구 투여 또는 IV 투여된다.

[0071] 본 발명에 따른 화합물은 주입, 바람직하게는 1시간 주입, 1.5시간 주입, 2시간 주입, 3시간 주입 또는 그

이상; 특히 바람직하게는 1.5시간 주입으로 투여될 수 있다.

[0072] 상기 용법은 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로 투여된 1.5 mg의 플리티뎁신 (plitidepsin); 또는 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로 투여된 2 mg의 플리티뎁신; 또는 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로 투여된 2.5 mg의 플리티뎁신; 또는 연속 5일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로 투여된 1 mg의 플리티뎁신; 또는 연속 5일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로 투여된 2 mg의 플리티뎁신일 수 있다.

[0073] 상기 용법은 1일차에 단일 용량으로 1.5-시간 주입으로 투여된 7.5 mg의 플리티뎁신일 수 있다.

[0074] 본 발명에 따른 화합물은 로딩 용량 (loading dose) 및 유지 용량 (maintenance dose)을 사용하여 투여될 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 용법은 하기일 수 있다:

[0076] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 2 mg/day;

[0077] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

[0078] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0079] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

[0080] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

[0081] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0082] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

[0083] 로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0084] 로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day; 또는

[0085] 로딩 용량 1일차에 1 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day.

[0086] 본 발명에 따른 화합물은 코르티코스테로이드와 조합하여 투여될 수 있다. 코르티코스테로이드는 화합물의 투여와 동일한 일자에 투여될 수 있다.

[0087] 코르티코스테로이드는 또한 1일 이상의 후속 일에 투여될 수 있으며; 예를 들어, 코르티코스테로이드는 1-3일차에 화합물과 투여되고, 코르티코스테로이드는 4-10일차 중 1일 이상의 일수에 추가로 투여된다.

[0088] 코르티코스테로이드는 화합물이 투여되는 일자에 정맥내로 투여될 수 있지만, 이후 일수에는 경구 투여 또는 IV 투여될 수 있다.

[0089] 코르티코스테로이드는 덱사메타손일 수 있다. 덱사메타손은 화합물이 투여되는 일자에 6.6 mg/day의 용량으로 IV 투여될 수 있다.

[0090] 덱사메타손은 후속 일수, 바람직하게는 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10일 중 1일 이상의 일수에 6 mg/day의 용량으로 경구 투여 또는 IV 투여될 수 있다.

[0091] 본원에 정의된 덱사메타손 용량은 염기 중량을 의미한다. 그러므로 염의 형태로 사용하는 경우 용량은 조정될 수 있다. 예를 들어, 덱사메타손은 덱사메타손 포스페이트일 수 있고, 이는 8 mg/day는 덱사메타손 염기 6.6 mg과 동등하고, 7.2 mg/day는 덱사메타손 염기 6 mg과 동등하다.

[0092] 본 발명에 따른 화합물, 특히 PLD는 1.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1일차 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 다음에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따름) 덱사메타손 6 mg/day의 용량을 경구 투여 (PO)/IV 투여할 수 있다.

[0093] 본 발명에 따른 화합물, 특히 PLD는 2.0 mg/day 정맥내 (IV)로 1일차 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 다음에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따름) 덱사메타손 6 mg/day을 경구 투여 (PO)/IV 투여할 수 있다.

[0094] 본 발명에 따른 화합물, 특히 PLD는 2.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1일차 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 다음에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따름) 덱사메타손 6 mg/day을 경구 투여 (PO)/IV 투여할 수 있다.

[0095] 코르티코스테로이드는 본원에 정의된 화합물로 치료를 시작하기 20 내지 30분 전에 투여될 수 있다.

[0096] 본 발명에 따른 용법에서, 환자는 바람직하게는 본 발명에 따른 화합물로 치료를 시작하기 20 내지 30분 전에, 하기 약물을 추가로 투여받을 수 있다:

[0097] 온단세트론 (Ondansetron) 8 mg IV (또는 등가물);

[0098] 디펜하이드라민 염산염 (Diphenhydramine hydrochloride) 25 mg IV (또는 등가물); 및

[0099] 라니티딘 (Ranitidine) 50 mg IV (또는 등가물).

[0100] 본 발명에 따른 용법에서, 4일 및 5일차에, 환자는 온단세트론 (또는 등가물) 4 mg을 1일 2회 PO 투여받을 수 있다.

[0101] 단일 용량으로 투여되는 경우, 환자는 플리티뎁신 주입 20-30분 전에 하기 예방 약물을 투여받을 수 있다:

[0102] - 디펜하이드라민 염산염 25 mg i.v.;

[0103] - 라니티딘 50 mg i.v.;

[0104] - 덱사메타손 6.6 mg 정맥내;

[0105] - 온단세트론 8 mg i.v. 15분의 저속 주입.

[0106] 온단세트론 4 mg을 플리티뎁신 투여 후 3일 동안 12시간마다 경구로 제공하여 약물로 인한 오심 및 구토를 완화할 수 있다. 플리티뎁신을 아침에 투여하는 경우, 환자는 오후에 온단세트론의 제1 용량을 투여받을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0107] 본 발명은 하기의 비-제한적인 도면에서 추가로 설명된다:

도 1 - 재조합 바이러스 (NL4.3 Luc)에 감염된, MT-2 세포 (**도 1a**) 및 전활성화된 (preactivated) PBMC (**도 1b**)에서 화합물 3의 여러 농도들 (μM)에 대한 항바이러스 활성 (-◆- RLU) 및 독성 (-●- 생존율)을 나타내는 그래프. 그래프는 MT-2 세포에 대한 2개의 독립적인 실험 및 PBMC에 대한 4개의 독립적인 실험의 최소 평균이다.

도 2 - 재조합 바이러스 (NL4.3 Luc)에 감염된, MT-2 세포 (**도 2a**) 및 전활성화된 PBMC (**도 2b**)에서 화합물 8의 여러 농도들 (μM)에 대한 항바이러스 활성 (-◆- RLU) 및 독성 (-●- 생존율)을 나타내는 그래프. 그래프는 MT-2 세포에 대한 2개의 독립적인 실험 및 PBMC에 대한 4개의 독립적인 실험의 최소 평균이다.

도 3 - 재조합 바이러스 (NL4.3 Luc)에 감염된, MT-2 세포 (**도 3a**) 및 전활성화된 PBMC (**도 3b**)에서 화합물 9의 여러 농도들 (μM)에 대한 항바이러스 활성 (-◆- RLU) 및 독성 (-■- 생존율)을 나타내는 그래프. 그래프는 MT-2 세포에 대한 2개의 독립적인 실험 및 PBMC에 대한 4개의 독립적인 실험의 최소 평균이다.

도 4 - 재조합 바이러스 (NL4.3 Luc)에 감염된, MT-2 세포 (**도 4a**) 및 전활성화된 PBMC (**도 4b**)에서 화합물 10의 여러 농도들 (μM)에 대한 항바이러스 활성 (-◆- RLU) 및 독성 (-■- 생존율)을 나타내는 그래프. 그래프는 MT-2 세포에 대한 2개의 독립적인 실험 및 PBMC에 대한 4개의 독립적인 실험의 최소 평균이다.

도 5 - 재조합 바이러스 (NL4.3 Luc)에 감염된, MT-2 세포 (**도 5a**) 및 전활성화된 PBMC (**도 5b**)에서 화합물 11의 여러 농도들 (μM)에 대한 항바이러스 활성 (-◆- RLU) 및 독성 (-■- 생존율)을 나타내는 그래프. 그래프는 MT-2 세포에 대한 2개의 독립적인 실험 및 PBMC에 대한 4개의 독립적인 실험의 최소 평균이다.

도 6-10은 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포 (표 1의 A1, A2, A3, A4, A5)에 대한 DMSO 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 세포는 생존 가능한 상태로 남아 있지만, 항바이러스 효과는 보이지 않음을 알 수 있다.

도 11-14는 50 nM, 5 nM 및 0.5 nM 농도 (각각 표 1의 B1, B2, B3, B4)에서 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포에 대한 화합물 240 (디뎀닌B) 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 세포는 고농도를 포함하여 모든 농도에서 생존 가능한 상태로 남아 있고; 놀라운 항바이러스 특성이 모든 농도, 심지어 나노몰 이하 농도에서도 볼 수 있음을 알 수 있다.

도 15-18은 50 nM, 5 nM 및 0.5 nM 농도 (각각 표 1의 C1, C2, C3, C4)에서 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포에 대

한 PLD 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 다시, 세포는 고농도를 포함하여 모든 농도에서 생존 가능한 상태로 남아 있고; 놀라운 항바이러스 특성이 모든 농도, 심지어 나노몰 이하 농도에서도 볼 수 있음을 알 수 있다.

도 19-21은 50 nM, 5 nM 및 0.5 nM 농도 (각각 표 1의 D1, D2, D3)에서 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포에 대한 화합물 9 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 다시, 세포는 고농도를 포함하여 모든 농도에서 생존 가능한 상태로 남아 있고; 놀라운 항바이러스 특성이 모든 농도, 심지어 나노몰 이하 농도에서도 볼 수 있음을 알 수 있다.

도 22-24는 50 nM, 5 nM 및 0.5 nM 농도 (각각 표 1의 E1, E2, E3)에서 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포에 대한 화합물 10 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 다시, 세포는 고농도를 포함하여 모든 농도에서 생존 가능한 상태로 남아 있고; 놀라운 항바이러스 특성이 모든 농도, 심지어 나노몰 이하 농도에서도 볼 수 있음을 알 수 있다.

도 25-28은 50 nM, 5 nM 및 0.5 nM 농도 (각각 표 1의 F1, F2, F3, F4)에서 HCoV-229E 감염된 Huh-7 세포에 대한 PLD (제2 수행) 24 hpi에 대한 a) 세포 성장 및 b) 항바이러스 활성을 보여주는 형광 이미지를 보여준다. 다시, 세포는 고농도를 포함하여 모든 농도에서 생존 가능한 상태로 남아 있고; 놀라운 항바이러스 특성이 모든 농도, 심지어 나노몰 이하 농도에서도 볼 수 있음을 알 수 있다.

도 29 및 30은 본 발명에 따른 투여 일정 및 투여에 대해 예측된 시간에 대한 총 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도 31은 본 발명에 따른 추가 투여 일정 및 투여에 대해 예측된 시간에 대한 총 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도 32는 vero 세포 (vero cells)에서 SARS-CoV-2에 대한 플리티뎁신의 항바이러스 효과를 나타내는 용량 반응 곡선을 보여준다.

도 33은 vero 세포에서 SARS-CoV-2에 대한 플리티뎁신의 항바이러스 효과를 나타내는 용량 반응 곡선을 보여준다.

도 34는 양측성 폐렴 (bilateral pneumonia) 환자에 대한 PLD 투여의 효과를 나타내는 x-선을 보여준다.

도 35는 편측성 폐렴 (unilateral pneumonia) 환자에 대한 PLD 투여의 효과를 나타내는 x-선을 보여준다.

도 36은 PLD로 치료한 환자에 대한 C-반응성 단백질 테스트 (C-reactive protein tests)를 보여준다.

도 37은 환자 4 (도 37a), 환자 5 (도 37b), 환자 6 (도 37c) 및 환자 7 (도 37d)의 바이러스 부하 로그 (viral load log)를 보여준다. 환자는 연속 3일 (일 1-3) 동안 매일 90분 IV 주입으로 PLD를 투여받았고, 기준선, 4일차, 7일차, 15일차 및 31일차에 PCR로 바이러스 부하를 평가하였다.

도 38은 1일 내지 3일차에 1.5시간 주입을 사용하여, 단일 용량의 플리티뎁신 7.5 mg 및 1.5, 2.0 및 2.5 mg에 대한 전체 대 혈장 농도 프로파일을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108] **상세한 설명**

[0109] 본 발명은 더 설명될 것이다. 다음 구절에서, 본 발명의 상이한 양상이 보다 상세하게 정의된다. 이와 같이 정의된 각 양상은 명백하게 반대로 표시되지 않는 한 임의의 다른 양상 또는 양상들 또는 구체예 또는 구체예들과 조합될 수 있다. 구체적으로, 바람직하거나 또는 유리한 것으로 표시된 임의의 특징은 바람직하거나 또는 유리한 것으로 표시된 임의의 다른 특징 또는 특징들과 조합될 수 있다.

[0110] 본 출원에서, 다수의 일반적인 용어 및 문구가 사용되며, 이는 하기와 같이 해석되어야 한다.

[0111] 본원에서 사용된, 용어 "치료하는"은 달리 지시되지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 약화, 완화 또는 억제하는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 치료하는은 또한 예방적 치료를 포함할 수 있고, 즉 질병이 발생하는 것을 방지하거나 또는 질병 발생 가능성을 최소화하도록 디자인된 치료이다.

[0112] 바이러스 감염과 관련하여 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 하기 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 1) 감염

된 세포 수의 감소; 2) 바이러스 역가 (qPCR에 의해 측정될 수 있음)의 감소를 포함하여, 혈청에 존재하는 비리온 수의 감소; 3) 바이러스 복제율의 억제 (즉, 어느 정도로 감속, 바람직하게는 정지); 4) 바이러스 RNA 부하의 감소; 5) 바이러스 감염 역가 (숙주 세포를 침범할 수 있는 바이러스 입자의 수)의 감소; 및 6) 바이러스 감염과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감 또는 감소. 본원에는 바이러스 감염과 관련된 염증을 포함할 수 있다.

[0113] 상기 치료는 CoV 감염을 치료하는 것일 수 있다. 상기 치료는 SARS-CoV-2 감염을 치료하는 것일 수 있다. 상기 치료는 COVID-19 감염을 치료하는 것일 수 있다. 상기 치료는 COVID-19의 치료일 수 있다. 상기 치료는 CoV에 의한 감염으로 인한 질병의 치료일 수 있다. 상기 치료는 SARS-CoV-2에 의한 감염으로 인한 질병의 치료일 수 있다. 상기 치료는 CoV에 의한 감염으로 인한 폐렴의 치료일 수 있다. 상기 치료는 SARS-CoV-2에 의한 감염으로 인한 폐렴의 치료일 수 있다. 상기 치료는 COVID-19에 의한 감염으로 인한 폐렴의 치료일 수 있다. 상기 치료는 COVID-19로 인한 폐렴의 치료일 수 있다. 유사하게, 상기 치료는 SARS-CoV-2 또는 COVID-19에 의한 감염으로 인한 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)의 치료일 수 있다.

[0114] 상기 감염은 중등도 감염일 수 있다. 상기 감염은 중증 감염일 수 있다. 상기 감염은 경증 감염일 수 있다.

[0115] 상기 치료는 입원, ICU 및 사망을 포함하여, CoV 감염과 관련된 합병증을 감소시킬 수 있다.

[0116] 본 발명은 급성 COVID-19 감염 (최대 4주 동안 COVID-19의 징후 및 증상)의 치료; 진행 중인 증상 COVID-19 (4주에서 최대 12주까지 COVID-19의 징후 및 증상)의 치료 (또는 최소화); 또는 포스트-COVID-19 증후군 (COVID-19와 일치하는 감염 중에 또는 이후에 발생하는 징후 및 증상이 12주 이상 지속되고, 대체 진단으로 설명되지 않는 징후 및 증상)의 치료 또는 최소화에 유용할 수 있다. 이는 통상 여러 증상이 겹치며 경시적으로 변동 및 변경될 수 있고 신체의 임의의 시스템에 영향을 미칠 수 있는 증상들의 클러스터로 제시된다. 포스트-COVID-19 증후군은 대체 기저 질병의 가능성이 또한 평가하면서 12주 이전에 고려될 수 있다. 본 발명의 화합물은 최대 4주 동안 COVID-19의 징후 및 증상이 있는 환자를 치료할 수 있다. 본 발명의 화합물은 4주 내지 12주에 COVID-19의 징후 및 증상이 있는 환자를 치료할 수 있다. 본 발명의 화합물은 12주 초과 동안 COVID-19의 징후 및 증상이 있는 환자를 치료할 수 있다.

[0117] 상기 치료는 COVID 지속 (또한 장기 COVID 또는 포스트-COVID 증후군으로 알려짐)의 예방, 감소 또는 치료일 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 환자가 COVID 지속 증상을 앓을 가능성을 최소화할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 대안으로서 이러한 증상의 중증도를 감소시킬 수 있고, 바람직하게는 CoV 감염의 증상을 최소화할 수 있다.

[0118] 포스트-COVID 증후군은 12주 이상 지속되고 대체 진단으로 설명되지 않는 COVID-19와 일치하는 감염 중에 또는 이후에 발생하는 징후 및 증상으로 간주될 수 있다. 상기 병태는 종종 증상들이 중복될 수 있고, 이는 경시적으로 변경될 수 있으며, 체내의 임의의 시스템에 영향을 미칠 수 있는 증상들의 클러스터로 제시된다. 포스트-COVID 증후군을 가진 많은 사람들은 또한 전신 통증, 피로, 지속되는 고온 및 정신과적 문제를 경험할 수 있다. 증상에는 심혈관, 호흡기, 위장관, 신경, 근골격, 대사, 신장, 피부과, 이비인후과, 혈액 및 자율신경계에서 발생하는 증상뿐만 아니라 정신과적 문제, 전신 통증, 피로 및 지속되는 발열을 포함한다 (이에 한정되지 않는다).

[0119] 상기 치료는 CoV 환자의 감염력을 감소시킬 수 있다. 본 발명은 바이러스 부담의 신속하고 유의미한 감소를 달성한다. 바이러스 부담을 감소시키면 환자의 감염성을 줄일 수 있다. 이는 무증상이거나 또는 증상이 그다지 없지만 바이러스 부하가 높은 (예: TC <25) 환자에게 특히 유익하다. 이러한 환자는 슈퍼전파자 (supercontagators) 또는 슈퍼확산자 (superspreaders)일 수 있다. 감염의 검출 시에 본 발명에 따른 화합물의 투여는 바이러스 부담을 감소시킬 수 있으므로, 환자의 감염성을 감소시킬 수 있다.

[0120] 상기 치료는 바이러스 부하를 감소시킬 수 있다. 이는 투여 후 6일차에 복제 주기 역치 (Ct) 값이 30 초과 (Ct >30)로 표시될 수 있다. 상기 치료는 기준선으로부터 바이러스 부하를 감소시킬 수 있다. 이는 투여 후 입원이 필요한 환자의 퍼센트의 감소로 표시될 수 있다. 이는 투여 후 침습적 기계적 환기 및/또는 ICU 입원이 필요한 환자의 퍼센트의 감소로 표시될 수 있다. 이는 지속 질병 (persistent disease)과 관련된 후유증이 발생하는 환자의 감소로서 표시될 수 있다. 이는 좋지 않은 예후 기준 (예: 림프구감소증, LDH, D-이량체 또는 PCR 포함)으로 선택된 분석 파라미터가 정상화된 환자의 퍼센트의 증가로 표시될 수 있다. 이는 예를 들어 두통, 발열, 기침, 피로, 호흡곤란 (짧은 호흡), 근관절통 또는 설사를 포함하는 임상 기준이 정상화된 (증상의 소실) 환자의 퍼센트의 증가로 표시될 수 있다.

[0121] "환자"는 인간, 비-인간 포유동물 (예: 개, 고양이, 토끼, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 사슴 등) 및 비-포유동물 (예: 조류 등)을 포함한다. 상기 환자는 감염 관리를 위해 입원이 필요할 수 있다.

[0122] 플리티뎁신 (PLD)은 원래 해양 멍게 (tunicate) *아플리디움 알비칸스* (*Aplidium albicans*)로부터 단리된 사이클릭 뎁시펩티드 (cyclic depsipeptide)이다. PLD는 또한 아플리딘 (Aplidin)으로 알려져 있다. PLD 유사체는 화학식 I, II 또는 III의 화합물로서 본원에 정의된 유사체이다. 바람직한 일 구체예에서, 본 발명은 PLD의 용도에 관한 것이다.

[0123] 인간/진핵생물 번역 신장 인자 eEF1A는 진핵생물 번역 신장 1 복합체 (eEF1)의 서브유닛이다. 이 복합체는 단백질 합성 중에 아미노아실화된 tRNA를 신장하는 리보솜에 전달한다. 그러나, eEF1A는 주요 번역 인자일 뿐만 아니라 새로 합성된 단백질의 품질 감시, 유비퀴틴-의존성 분해 및 아폽토시스 촉진에 역할을 하는 가장 중요한 다관능성 단백질 중 하나이다.

[0124] CoV, 예컨대 SARS-CoV 및 TGEV (transmissible gastroenteritis coronavirus)의 N 단백질은 진핵생물 신장 인자 1A (eEF1A)에 직접 결합하는 것으로 밝혀졌다. 또한, eEF1A의 녹다운 (knockdown)은 바이러스 수의 유의미한 감소로 이어지는 것으로 나타났으며, 이는 N 단백질과 eEF1A의 상호작용이 바이러스 복제에 필수적인 것으로 나타났다.

[0125] PLD는 높은 친화도 및 낮은 해리율로 인간 번역 신장 인자 eEF1A에 결합하는 것으로 나타났다. FLIM-phasor FRET 실험은 PLD가 살아있는 세포에서 약물-단백질 복합체의 형성을 제시할 정도로 eEF1A에 충분히 가까운 종양 세포에 위치하는 것을 보여준다. PLD-저항성 세포주는 또한 eEF1A 단백질 수준의 감소를 보여주며, 이들 저항성 세포에서 eEF1A의 이소성 발현은 PLD에 대한 감수성을 회복시켜서, eEF1A가 PLD의 작용 기전에 직접 관여하는 것을 나타낸다.

[0126] 상기 설명한 바와 같이, CoV의 N 단백질은 또한 eEF1A에 결합하고, 이러한 결합은 바이러스 복제에 필수적이다. 또한, N 단백질은 CoV 내에서 고도로 보존되며, 구체적으로 SARS-CoV-2는 SARS-CoV의 N 단백질과 약 90%의 아미노산 동일성을 공유한다. 그러나, PLD의 투여 및 후속하는 eEF1A에 대한 결합은 CoV N-단백질이 eEF1A에 결합하는 것을 금지한다. 이는 결국 바이러스 복제를 방지한다. 그러므로 PLD 및 eEF1A 간의 상호작용은 새로운 바이러스 캡시드 합성의 효율을 감소시키고, 결과적으로 바이러스 부하를 감소시킨다.

[0127] 상기에 추가하여, eEF1A에 대한 PLD 결합은 eEF1A가 이의 통상적인 결합 파트너와 상호작용하는 것을 방지한다. 이러한 결합-파트너 중 하나는 dsRNA-활성화 단백질 키나제 (PKR 또는 EIF2AK2)이다. PLD가 eEF1A에 결합하면 eEF1A와의 복합체로부터 PKR이 방출되어 PKR이 활성화된다. PKR은 선천성 면역 반응의 활성인자 및 항바이러스 면역 반응의 핵심 역할자로서 알려져 있다. 구체적으로,

[0128] (i) 활성화된 PKR은 개시 인자 eIF2의 알파 서브유닛을 인산화하여, 불활성 eiF2 복합체를 형성하고;

[0129] (ii) 활성화된 PKR은 IκB의 분해, NF-κB의 핵 전위 및 NF-κB 경로의 활성화를 유도한다. NF-κB는 T-세포 발생, 성숙 및 증식에 관여하는 유전자와 같은 선천성 및 적응 면역 반응을 모두 담당하는 유전자를 조절하는 주요 전사 인자이며;

[0130] (iii) PKR의 활성화는 Fas 클러스터링 및 NF-κB 전위를 포함하는 기전을 통해 아폽토시스를 유도하여 감염된 세포를 제거한다.

[0131] 참고로, CoV의 단백질 4a는 dsRNA의 격리를 통해 PKR의 활성화를 강력하게 억제한다. PLD는 이러한 바이러스 반응을 우회하여, 바이러스 감염의 부재하에 PKR의 활성화로부터 알 수 있는 바와 같이, eEF1A 복합체로부터 PKR을 방출하여 PKR을 활성화한다.

[0132] 마지막으로 - 상기에 추가하여, PLD의 eEF1A에의 결합은 ER-스트레스 유도된 언폴딩된 단백질 반응 (UPR)을 활성화하여, 결국 eIF2α의 인산화를 포함하여 여러 항바이러스 반응을 유도한다.

[0133] (i) CoV N-단백질/eEF1A 상호작용의 억제; (ii) PKR의 활성화 및 (iii) UPR의 활성화와 같은 이들 기전들의 조합을 통해; PLD는 CoV 복제를 방지하고, 숙주 반응을 활성화하여 CoV를 제거한다. 이들 모두는 효과적인 바이러스 치료에 기여한다. eEF1A를 표적으로 하는 추가의 이점은 그것이 인간 표적이기 때문에 바이러스 단백질이 하는 방식으로 PLD를 회피하기 위해 돌연변이를 일으키지 않는다는 것이다.

[0134] 따라서, 본 발명의 화합물 (PLD 포함)은 CoV 감염의 치료에 사용될 수 있다.

[0135] 이들 화합물에서, 하기 지침에 따라 기가 선택될 수 있다:

[0136] 알킬기는 분지형 또는 비분지형일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는다. 하나의 더 바람직한 부류의 알킬기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기가 훨씬 더 바람직하다. 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 및 부틸 예컨대 n-부틸, tert-부틸, sec-부틸 및 이소부틸이 본 발명의 화합물에서 특히 바람직한 알킬기이다. 본원에서 사용된, 용어 알킬은 달리 명시되지 않는 한 사이클릭 및 비사이클릭 기 모두를 지칭하지만, 사이클릭 기는 적어도 3개의 탄소 고리 구성원을 포함할 것이다.

[0137] 본 발명의 화합물에서 바람직한 알케닐 및 알키닐 기는 분지형 또는 비분지형일 수 있고, 하나 이상의 불포화 결합 및 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는다. 알케닐 및 알키닐 기의 더욱 바람직한 부류는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 및 알키닐 기가 훨씬 더 바람직하다. 본원에서 사용된 알케닐 및 알키닐이라는 용어는, 달리 언급하지 않는 한, 사이클릭 및 비사이클릭 기 모두를 지칭하지만, 사이클릭 기는 적어도 3개의 탄소 고리 구성원을 포함할 것이다.

[0138] 본 발명의 화합물에서 적합한 아릴기는 개별 및/또는 융합된 아릴기를 함유하는 다중 고리 화합물을 포함한, 단일 및 다중 고리 화합물을 포함한다. 전형적인 아릴기는 1 내지 3개의 개별 또는 융합된 고리 및 6 내지 약 18개의 탄소 고리 원자를 함유한다. 바람직하게는 아릴기는 6 내지 약 10개의 탄소 고리 원자를 함유한다. 특히 바람직한 아릴기는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 바이페닐, 치환 또는 비치환된 페난트릴, 및 치환 또는 비치환된 안트릴을 포함한다.

[0139] 적합한 헤테로사이클릭 기는 1 내지 3개의 개별 또는 융합된 고리 및 5 내지 약 18개의 고리 원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로지환족 기를 포함한다. 바람직하게는 헤테로방향족 및 헤테로지환족 기는 5 내지 약 10개의 고리 원자, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 함유한다. 본 발명의 화합물에서 적합한 헤테로방향족 기는 N, O 또는 S 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 예를 들어 8-쿠마리닐을 포함하는 쿠마리닐, 8-퀴놀릴을 포함하는 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리딜, 피라지닐, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일 및 피라졸-5-일을 포함하는 피라졸릴, 피리미디닐, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 푸란-4-일 및 푸란-5-일을 포함한 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 및 티아졸-5-일을 포함하는 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸-4-일 및 티아디아졸-5-일을 포함하는 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일 및 이속사졸-5-일을 포함하는 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조[b]티오펜-2-일 및 벤조[b]티오펜-3-일을 포함하는 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일 및 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일을 포함하는 이미다조[1,2-a]피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리딜을 포함한다. 본 발명의 화합물에서 적합한 헤테로지환족 기는 N, O 또는 S 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 예를 들어 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일 및 피페리딘-5-일을 포함하는 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딜, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 디하이드로피롤릴, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥실, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵틸, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 포함한다.

[0140] 상기 언급된 기에서, 하나 이상의 수소 원자는 하나 이상의 적절한 기 예컨대 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 치환될 수 있고, 여기서 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 치환기가 이중 결합으로 끝나는 경우 (예: =O 및 =N-R'), 이는 동일한 탄소 원자에 있는 2개의 수소 원자를 대체한다.

[0141] 본 발명의 화합물에서 적합한 할로겐 치환기는 F, Cl, Br 및 I를 포함한다.

[0142] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 환자에게 투여 시에 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능하지 않은 염이 또한 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용할 수 있기 때문에 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해될 것이다. 염의 제조는 당해 기술 분야에 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모체 화합물로부터 합성된다. 일반적으로, 이러한 염은 예를 들어, 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 이들 화합물들의 유리 산 또는 염기 형태를 반응시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 산 부가 염의 예는 미네랄 산 부가 염, 가령 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염, 및 유기 산 부가 염, 가령 예를 들어 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 및 *p*-톨루엔설포네이트를 포함한다. 알칼리 부가 염의 예는 무기 염, 가령 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 암모늄 염, 및 유기 알칼리 염, 가령 예를 들어 에틸렌디아민, 에탄올아민, *N,N*-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민 및 염기성 아미노산 염을 포함한다.

[0143] 본 발명의 화합물은 유리 화합물로서 또는 용매화물 (예: 수화물, 알코올레이트, 구체적으로 메탄올레이트)로서 결정형일 수 있고, 이들 형태 모두 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 용매화 방법은 일반적으로 당해 기술 분야에 알려져 있다. 본 발명의 화합물은 상이한 다형체 형태를 나타낼 수 있으며, 본 발명은 이러한 모든 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0144] 본원에 언급된 임의의 화합물은 이러한 특정 화합물 뿐만 아니라 특정 변형 또는 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 구체적으로, 본원에 언급된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 그러므로 상이한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 언급된 임의의 주어진 화합물은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 및 이들의 혼합물 중 어느 하나를 나타내는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 이중 결합에 대한 입체이성질체 또는 기하 이성질체가 또한 가능하고, 그러므로 일부 경우에 분자는 (*E*)-이성질체 또는 (*Z*)-이성질체 (*트란스* 및 *시스* 이성질체)로 존재할 수 있다. 분자가 여러 개의 이중 결합을 함유하는 경우, 각 이중 결합은 이의 고유한 입체이성질체를 가지며, 이는 분자의 다른 이중 결합의 입체 이성질체와 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 또한, 본원에 언급된 화합물은 회전장애 이성질체 (atropisomers)로 존재할 수 있다. 본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체 및 회전장애 이성질체를 포함하는 모든 입체이성질체, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

[0145] 화학식 **I** 및 **II**의 화합물에서, 구체적으로 바람직한 R_1, R_5, R_9, R_{11}, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_1, R_5, R_9, R_{11}, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 n-프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 및 치환 또는 비치환된 부틸 (치환 또는 비치환된 n-부틸, 치환 또는 비치환된 tert-부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 수소, 메틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 4-아미노부틸, 3-아미노-3-옥소프로필, 벤질, p-메톡시벤질, p-하이드록시벤질, 및 사이클로헥실메틸이 가장 바람직한 R_1, R_5, R_9, R_{11}, 및 R_{15} 기이다. 구체적으로, 특히 바람직한 R_1은 sec-부틸 및 이소프로필로부터 선택되고, sec-부틸이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_5는 이소부틸 및 4-아미노부틸로부터 선택되고, 이소부틸이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_{11}은 메틸 및 이소부틸이다. 특히 바람직한 R_9는 p-메톡시벤질, p-하

이드록시벤질 및 사이클로헥실메틸로부터 선택되고, p-메톡시벤질이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_{15}는 메틸, n-프로필 및 벤질로부터 선택되고, 메틸 및 벤질이 가장 바람직하다.

[0146] 화학식 III의 화합물에서, 특히 바람직한 R_1, R_5, R_9, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_1, R_5, R_9, 및 R_{15}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 n-프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 및 치환 또는 비치환된 부틸 (치환 또는 비치환된 n-부틸, 치환 또는 비치환된 tert-부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 수소, 메틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 4-아미노부틸, 3-아미노-3-옥소프로필, 벤질, p-메톡시벤질, p-하이드록시벤질 및 사이클로헥실메틸이 가장 바람직한 R_1, R_5, R_9, 및 R_{15} 기이다. 구체적으로, 특히 바람직한 R_1은 sec-부틸 및 이소프로필로부터 선택되고, sec-부틸이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_5는 이소부틸 및 4-아미노부틸로부터 선택되고, 이소부틸이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_9는 p-메톡시벤질, p-하이드록시벤질 및 사이클로헥실메틸로부터 선택되고, p-메톡시벤질이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 R_{15}는 메틸, n-프로필 및 벤질로부터 선택되고, 메틸 및 벤질이 가장 바람직하다.

[0147] 화학식 I, II 및 III의 화합물에서, 특히 바람직한 R_8, R_{10}, R_{12}, 및 R_{16}은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_8, R_{10}, R_{12}, 및 R_{16}은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 부틸 (n-부틸, tert-부틸, 이소부틸 및 sec-부틸 포함)로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 이들은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다. 구체적으로, 특히 바람직한 R_8, R_{10}, 및 R_{12}는 메틸이고, 특히 바람직한 R_{16}은 수소이다.

[0148] 화학식 I 및 III의 화합물에서, 특히 바람직한 R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 n-프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 및 치환 또는 비치환된 부틸 (치환 또는 비치환된 n-부틸, 치환 또는 비치환된 tert-부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 수소, 메틸, 이소프로필 및 sec-부틸이 가장 바람직한 R_3 및 R_4 기이다. 구체적으로, 특히 바람직한 R_3은 메틸 및 이소프로필로부터 선택되고, 특히 바람직한 R_4는 메틸 또는 수소이다.

[0149] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 일 구체예에서, 특히 바람직한 R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_7은 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 n-프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 및 치환 또는 비치환된 부틸 (치환 또는 비치환된 n-부틸, 치환 또는 비치환된 tert-부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 sec-부

틸 포함)로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 보다 바람직한 R_6은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 부틸 (n-부틸, tert-부틸, 이소부틸 및 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 가장 바람직한 R_6은 수소 및 메틸로부터 선택되고, 가장 바람직한 R_7은 메틸이다.

[0150] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 다른 구체예에서, R_6 및 R_7은 이들이 부착된 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하는 것이 특히 바람직하다. 이와 관련하여, 바람직한 헤테로사이클릭 기는 N, O 또는 S 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자, 가장 바람직하게는 1개의 N 원자를 함유하고 5 내지 약 10개의 고리 원자, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로지환족 기이다. 피롤리딘 기가 가장 바람직하다.

[0151] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 일 구체예에서, 특히 바람직한 R_{13} 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 보다 바람직한 R_{13}은 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 n-프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 및 치환 또는 비치환된 부틸 (치환 또는 비치환된 n-부틸, 치환 또는 비치환된 tert-부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 보다 바람직한 R_{14}는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 부틸 (n-부틸, tert-부틸, 이소부틸 및 sec-부틸 포함)로부터 선택된다. 가장 바람직한 R_{13}은 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸 및 3-아미노-3-옥소프로필로부터 선택되고, 가장 바람직한 R_{14}는 수소이다.

[0152] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 다른 구체예에서, R_{13} 및 R_{14}는 이들이 부착된 해당하는 N 원자 및 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하는 것이 특히 바람직하다. 이와 관련하여, 바람직한 헤테로사이클릭 기는 N, O 또는 S 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자, 가장 바람직하게는 1개의 N 원자를 함유하고 5 내지 약 10개의 고리 원자, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로지환족 기이다. 피롤리딘 기가 가장 바람직하다.

[0153] 화학식 I, II 및 III의 화합물에서, 특히 바람직한 R_2는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 및 COR_a로부터 선택되고, 여기서 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 더욱 바람직한 R_a는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 부틸 (n-부틸, tert-부틸, sec-부틸 및 이소부틸 포함)이다. 보다 바람직하게는 R_2는 수소이다.

[0154] 화학식 I, II 및 III의 화합물에서, 특히 바람직한 R_{17}은 수소, COR_a, $COOR_a$, $CONHR_b$, $(C=S)NHR_b$, 및 SO_2R_c로부터 선택되고, 여기서 각 R_a, R_b, 및 R_c는 바람직하고, 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로부터 선택된다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-

R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서, 각 R' 기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭 기로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 기가 그 자체로 치환되는 경우, 치환기는 상기 목록으로부터 선택될 수 있다. 수소, COR_a, $COOR_a$, 및 SO_2R_c가 가장 바람직한 R_{17} 기이고, 수소, COO벤질, CO벤조[b]티오펜-2-일, SO_2(p-메틸페닐), $COCOCH_3$ 및 $COOC(CH_3)_3$이 가장 바람직하다.

[0155] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 다른 구체예에서, Y가 CO인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, Y가 $-COCH(CH_3)CO-$인 것이 특히 바람직하다.

[0156] 화학식 I, II 및 III의 화합물의 다른 구체예에서, X가 O인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, X가 NH인 것이 특히 바람직하다.

[0157] 화학식 I 및 II의 화합물의 다른 구체예에서, n, p 및 q가 0인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, n이 1이고, p 및 q가 0인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, n 및 p가 1이고, q가 0인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, n, p 및 q가 1인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, n 및 p가 1이고, q가 2인 것이 특히 바람직하다.

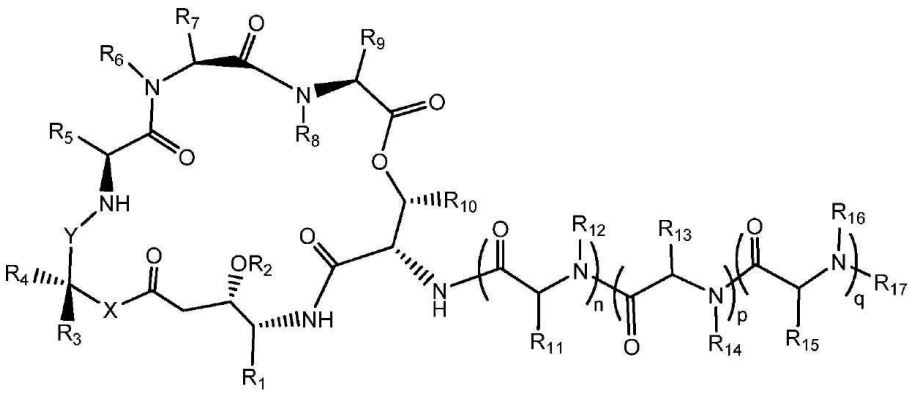
[0158] 화학식 III의 화합물의 다른 구체예에서, p 및 q가 0인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, p가 1이고, q가 0인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, p 및 q가 1인 것이 특히 바람직하다. 다른 구체예에서, p가 1이고, q가 2인 것이 특히 바람직하다.

[0159] 추가의 바람직한 구체예에서, 상이한 치환기에 대해 상기 기재된 선호도가 조합된다. 본 발명은 또한 상기 화학식 I, II 및 III의 바람직한 치환들의 이러한 조합에 관한 것이다.

[0160] 본 설명 및 정의에서, 본 발명의 화합물에 존재하는 여러 개의 R_a, R_b, 및 R_c 기가 존재하는 경우, 그렇게 명시적으로 언급하지 않는 한, 이들은 주어진 정의 내에서 각각 독립적으로 상이할 수 있음을 이해해야 하며, 즉, R_a는 본 발명의 주어진 화합물에서 동시에 반드시 동일한 기를 나타내는 것은 아니다.

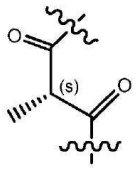
[0161] 화학식 I, II 및 III의 화합물에서, q가 2의 값을 채택하는 경우, 화합물에는 2개의 R_{15} 기 및 2개의 R_{16} 기가 존재한다. 이에 의해 주어진 화합물에서 각 R_{15} 및 각 R_{16} 기는 독립적으로 이러한 기에 대해 상기 기재된 상이한 가능성 중에서 선택될 수 있음이 명백하다.

[0162] 화학식 I의 화합물에 대한 특히 바람직한 입체화학은 하기이고:

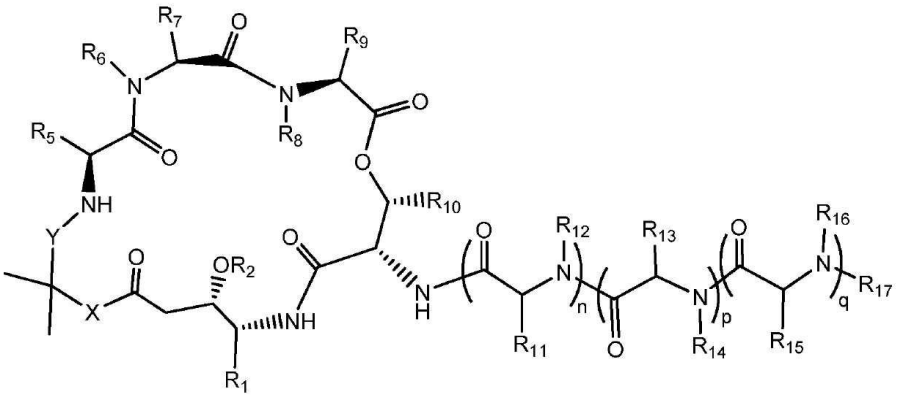


[0163]

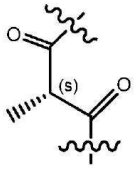
[0164] 상기에서 X, Y, n, p, q, 및 R_1-R_{17}은 상기 정의된 바와 같고, Y가 $-COCH(CH_3)CO-$인 경우, 이는 하기 입체화학을 갖는다:

[0165] 
.

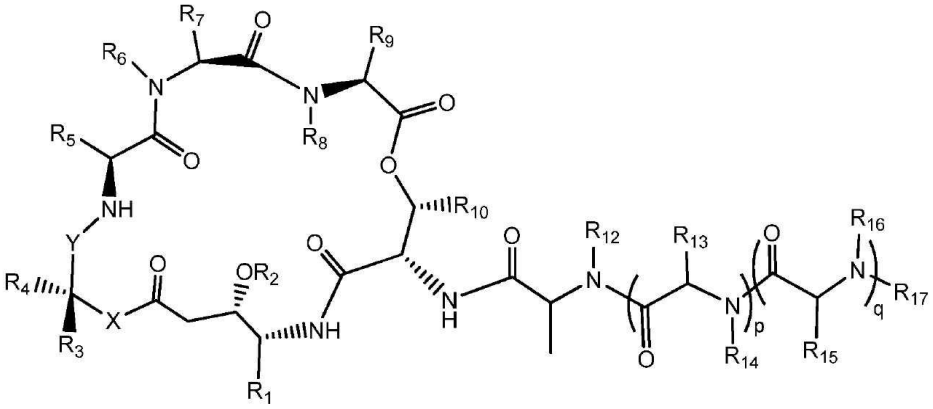
[0166] 화학식 II의 화합물에 대한 특히 바람직한 입체화학은 하기이며:

[0167] 

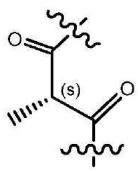
[0168] 상기에서 X, Y, n, p, q, R_1, R_2, 및 R_5-R_{17}은 상기 정의된 바와 같고, Y가 -COCH(CH_3)CO-인 경우, 이는 하기 입체화학을 갖는다:

[0169] 
.

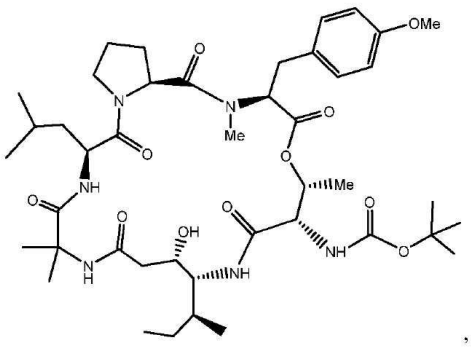
[0170] 화학식 III의 화합물에 대한 특히 바람직한 입체화학은 하기이며:

[0171] 

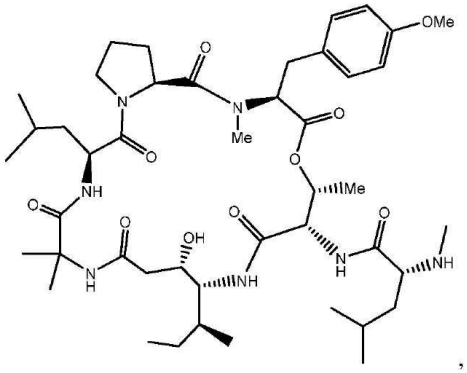
[0172] 상기에서 X, Y, p, q, R_1-R_{10}, 및 R_{12}-R_{17}은 상기 정의된 바와 같고, Y가 -COCH(CH_3)CO-인 경우, 이는 하기 입체화학을 갖는다:

[0173] 
.

[0174] 본 발명의 특히 바람직한 화합물들은 하기이다:

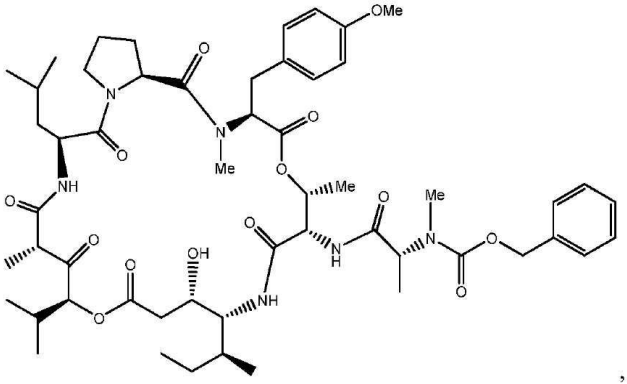


,

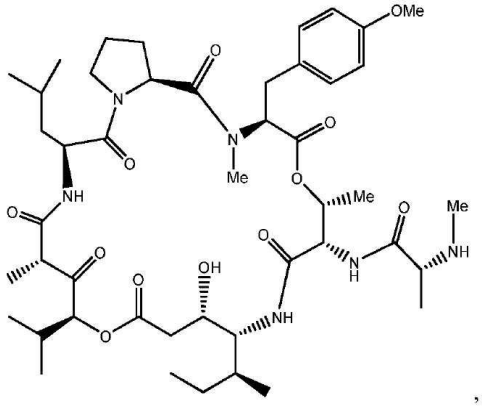


,

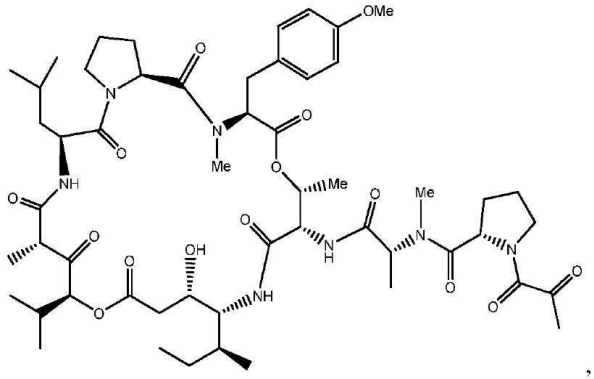
[0175]



,

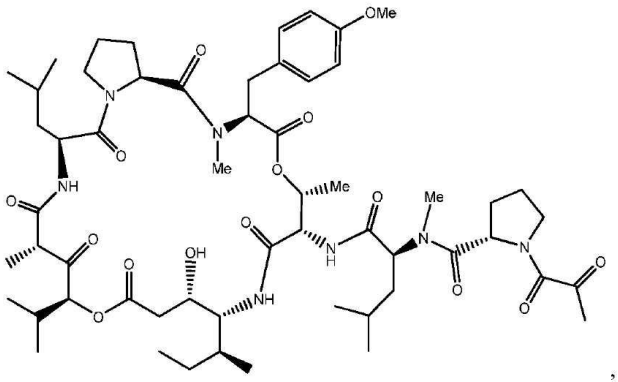


,

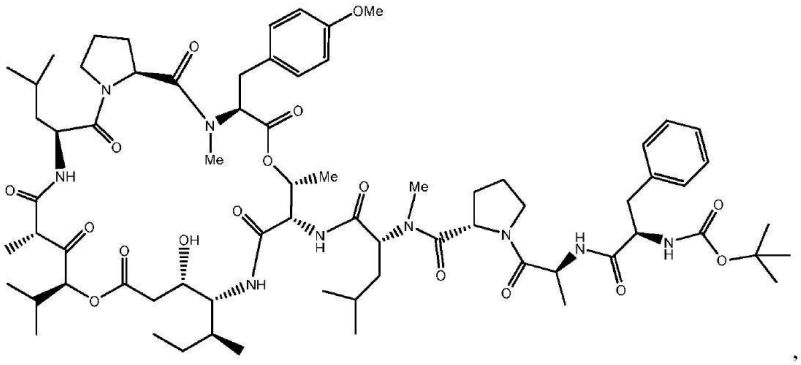


,

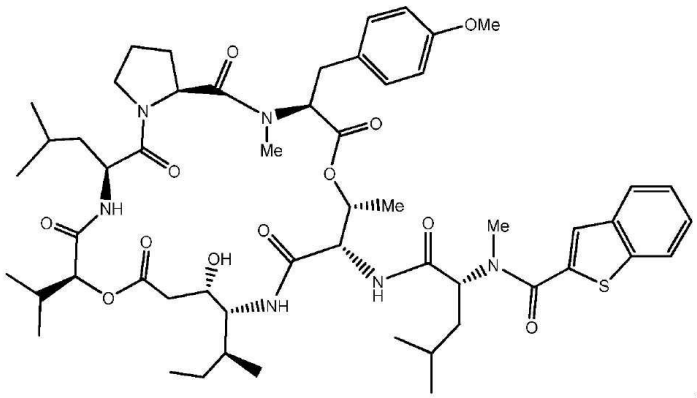
[0176]



,

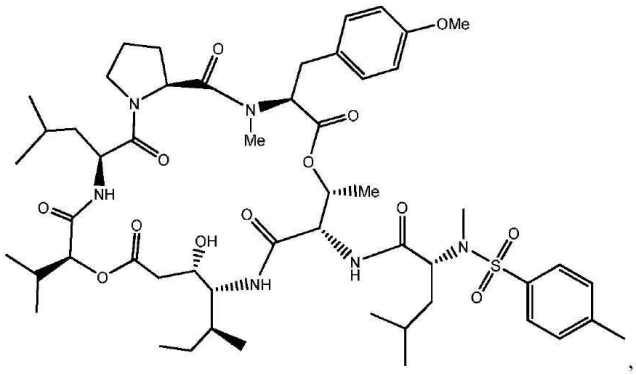


,



, 및

[0177]



,

[0178]

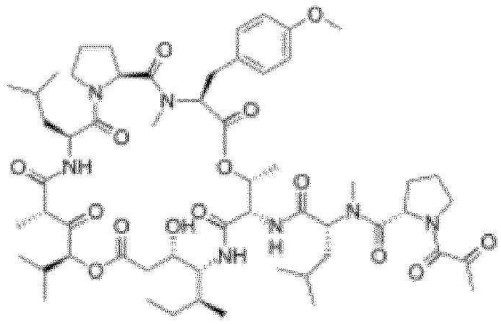
[0179] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.

[0180] 화학식 I, II 및 III의 화합물은 Vera et al. Med. Res. Rev. 2002, 22(2), 102-145, WO 2011/020913 (구체적으로 실시예 1-5 참조), WO 02/02596, WO 01/76616, 및 WO 2004/084812에 개시된 합성 방법에 따라 제조될 수

있으며, 이들은 본원에 참조로 통합된다.

[0181] 바람직한 화합물은 PLD 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체이다. 가장 바람직한 것은 PLD이다.

[0182] 플리티뎁신의 화학명은 (-)-(3S,6R,7S,10R,11S,15S,17S,20S,25aS)-11-하이드록시-3-(4-메톡시벤질)-2,6,17-트리메틸-15-(1-메틸에틸)-7-[[(2R)-4-메틸-2-[메틸[[(2S)-1-(2-옥소프로파노일)피롤리딘-2-일]카보닐]아미노]펜타노일]아미노]-10-[(1S)-1-메틸프로필]-20-(2-메틸프로필)테트라데카하이드로-15H-피롤로[2,1-f]-[1,15,4,7,10,20]디옥사테트라아자사이클로트리코신-1,4,8,13,16,18,21(17H)-헵톤이고, 분자식은 $C_{57}H_{87}N_7O_{15}$에 해당한다. 이는 1110.34 g/mol의 상대 분자량을 가지며, 하기 구조를 갖는다:

[0183] 
.

[0184] 플리티뎁신은 원래 지중해 해양 멍게 (tunicate) (*아플리디움 알비칸스*)로부터 단리된 사이클릭 뎁시펩티드이며, 현재 전체 화학 합성에 의해 제조된다. 이는 다발성 골수종 치료를 위해 브랜드명 플리티뎁신(plitidepsin)으로 호주에서 허가 및 판매되고 있다.

[0185] 진핵 세포에서, 플리티뎁신은 이 중 일부가 바이러스 복제에 필수적인 것으로 믿어지는 다른 단백질과의 상호작용을 조절하는 핵심 역할을 하는 eEF1A (eukaryotic elongation factor)를 표적으로 하는 것으로 밝혀졌다. 상기 언급한 단백질들 중 하나가 코로나바이러스 N 단백질로, 이는 감염된 세포 내에서 풍부하게 생성되며, 신장 인자 EF1A와 상호작용하는 것으로 알려져 있다. 상기 언급한 바와 같이, 그러므로 플리티뎁신 및 EF1A 간의 상호작용은 새로운 바이러스 캡시드 합성의 효능을 감소시키고, 결과적으로 바이러스 부하의 감소를 유도할 수 있다.

[0186] 본 발명은 CoV 감염의 치료에서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 CoV 감염의 치료에서 PLD의 용도를 제공한다. 용어 "CoV" 감염은 코로나비리데 (Coronaviridae) 과 및 *오르토코로나비리네* (*Orthocoronavirinae*) 아과의 바이러스 유래의 임의의 감염을 의미한다. 일 구체예에서, 감염은 *베타코로나바이러스* (*Betacoronavirus*) 속의 바이러스로부터 유래되며, 이는 베타코로나바이러스 1, 인간 코로나바이러스 HKU1, 뮤린 (Murine) 코로나바이러스, 집박쥐속 박쥐 (Pipistrellus bat) 코로나바이러스 HKU5, 루세트 박쥐 (Rousettus bat) 코로나바이러스 HKU9, 중증 급성 호흡기 증후군-관련 코로나바이러스 (SARS-CoV), 틸로니크테리스 박쥐 (Tylonycteris bat) 코로나바이러스 HKU4, 중동 호흡기 증후군-관련 코로나바이러스 (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus), 인간 코로나바이러스 OC43 및 고슴도치 (Hedgehog) 코로나바이러스 1 (EriCoV)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 바이러스는 SARS-CoV, 또는 SARS-CoV-2이고, 가장 바람직한 것은 SARS-CoV-2이다. SARS-CoV-2는 이전에 2019-nCoV로 불렸으며, 이러한 용어는 본원에서 혼용하여 사용될 수 있다.

[0187] 특정 구체예에서, 상기 바이러스는 SARS-CoV-2 및 관련 COVID-19 질병이다. COVID-19 질병과 관련된 사망률은 a) 호흡 곤란으로 인한 중증 호흡 부전 및 b) 사이토카인 폭풍으로 인한 염증 상태와 관련이 있는 것으로 보인다. 따라서, 중국의 초기 시리즈에서 고유량 산소 보충제 (high-flow oxygen supplements) 유무와 관계없이 입원이 필요한 중증 질환 환자 및 기계적 환기 지원이 필요한 환자의 비율이 각각 15% 및 5%에 가까운 것으로 추정되었다. 그러나, 유럽에서는 보건 당국이 보고한 수치가 더 높으며, 기계적 환기를 필요로 하지 않는 입원이 필요한 중증 사례 (마드리드 시에서)가 30%에 이르며, 기계적 환기가 필요한 환자는 10%에 가깝다. 마찬가지로, 중국 시리즈에서 기계적 환기가 필요한 기간은 마드리드와 같은 도시에서 보고된 것보다 훨씬 짧기 때문에, 중환자실로 가는 환자의 일반적인 흐름은 환자의 장기 체류로 인해 변경되고 있다. 이로 인해 병원 서비스에 막대한 부담이 가중되고 있어, 전례 없는 이례적인 조치가 필요하였다. 초기 단계의 COVID-19 폐렴 환자에서 본 발명의 사용을 통해 초기에 설명된 합병증의 규모를 피하거나 또는 감소시킬 수 있다고 믿어지며, 이는 일단 사이토카인 폭풍 및 호흡 곤란이 발생하면, 전형적으로 항바이러스 약물이 유익한 치료 효과를 갖는 것이 더 어렵기

때문이다. 그러나, 구체예에서, 본 발명의 화합물은 또한 바이러스 감염의 후기 단계에서, 예를 들어 사이토카인 폭풍 및 호흡 곤란이 발생한 환자에서 유용하다.

[0188] 상기 언급한 바와 같이, 진핵 세포에서, FLIM-FRET 실험은 플리티뎁신이 eEF1A에 충분히 가깝게 위치하여 약물-단백질 복합체의 형성을 시사하는 것으로 나타났다. 토끼 근육으로부터 정제된 14C-플리티뎁신 및 eEF1A로 수행된 실험의 개별 세트는 플리티뎁신이 eEF1A에 높은 친화도 및 낮은 해리 속도로 결합하는 것을 보여주었다.

[0189] SARS-CoV-2에 대한 인 비트로 플리티뎁신 활성

[0190] SARS-CoV-2에 대한 플리티뎁신의 효과를 결정하기 위한 여러 인 비트로 실험을 수행하였고, 본원에 개시된다. 플리티뎁신-유도 항바이러스 활성의 기전에 명확하게 관여하는, SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 (N) 단백질의 직접 정량화 및 SARS-CoV-2에 감염된 Vero E6 세포를 사용한 2가지 연구에서, 플리티뎁신은 IC_{50}이 0.7 내지 3.0 nM인 인 비트로 SARS-CoV-2 성장의 강력한 억제제인 것을 보여주었다. 다른 연구에서, 인간 줄기세포-유래 폐세포 유사 세포를 10 nm 플리티뎁신에 1시간 동안 예방적으로 노출시킨 다음에, SARS-CoV-2 (4×10^4개의 플라크 형성 단위)에 감염시켰다. 48시간의 인큐베이션 기간 후에, 항바이러스 및 세포독성 플리티뎁신 효과 모두를 결정하였다. 결과는 플리티뎁신이 SARS-CoV-2의 복제를 완전히 제거하였으며, 폐세포 유사 세포에 대해 관찰 가능한 세포 독성이 없음을 보여주었다.

[0191] SARS-CoV-2에 대한 인 비보 플리티뎁신 효과

[0192] 플리티뎁신은 SARS-CoV-2에 감염된 아데노바이러스-매개된 hACE2의 이전에 설명한 마우스 모델을 사용하여, 인 비보에서 강력한 항바이러스 효과를 나타내었다. 플리티뎁신은 또한 SARS-CoV-2에 감염된 사이토케라틴-18 유전자 프로모터 (K18-hACE2)에 의해 유도되는 hACE2를 발현하는 유전자이식 마우스의 이전에 기재된 모델을 사용하여 인 비보에서 강력한 항바이러스 효과를 나타내었다.

[0193] 숙주 염증 반응에 대한 플리티뎁신 효과

[0194] SARS CoV와 유사하게, SARS-CoV-2로 감염되면 질병이 진행됨에 따라 혈장 수준이 증가하는 여러 사이토카인의 과분비를 유발하며, 이는 사이토카인 방출 및 질병 중증도 사이의 가능한 관계를 시사한다.

[0195] 선천성 면역은 침입하는 병원체에 대한 1차 방어선이다. SARS-CoV-2의 경우, 숙주 상피 세포로의 바이러스 유입은 바이러스 외피 스파이크 (S) 단백질 및 세포 표면 수용체 ACE2 간의 상호작용에 의해 매개된다. 병원체와 관련된 분자 패턴인 바이러스 RNA는 톨 유사 수용체 패밀리를 포함하는 숙주 패턴 인식 수용체에 의해 검출된다. 톨 유사 수용체는 전사 인자 핵 인자 카파 B (NF-κB)의 활성화를 통해 인터루킨 (IL) 6, IL 8 및 인터페론 (IFN)-γ와 같은 항바이러스 및 염증유발 매개체를 상향 조절한다. 특히 폐에서 염증유발 유전자 발현에 대한 NF-κB의 중요성은 비임상 종 및 환자에서 SARS CoV 감염을 조사하는 연구에 의해 강조되었다. SARS CoV에 감염된 마우스에서, NF-κB의 약리학적 억제는 생존율을 높이고 폐에서 종양 괴사 인자 알파 (TNFα), CCL2 및 CXCL2의 발현을 감소시켰다.

[0196] 초기 인 비트로 연구에서 플리티뎁신은 종양 세포에서 NFκB의 하향-조절을 유도하는 것으로 나타났다. 그 후에, 면역 세포에 대한 플리티뎁신의 효과를 평가하기 위해 인 비트로 및 인 비보 연구를 모두 수행하였다.

[0197] 단핵구 구조 및 기능을 조사하는데 널리 사용되는, 급성 단핵구 백혈병의 유아 사례의 말초 혈액으로부터 유래한 자발적 불멸화된 단핵구-유사 세포주인 THP-1 세포를 사용하여 인 비트로 연구를 수행하였다. 결과는 모든 병원체-관련 분자 패턴-모방 화합물이 THP-1 세포에서 염증유발 사이토카인의 생성을 유도하고, 플리티뎁신의 부가가 염증유발 사이토카인의 분비를 유의미하게 감소시키는 것으로 나타났다.

[0198] 엑스 비보 연구에서 마우스의 폐에서 사이토카인 IL 6, IL 10 및 TNFα의 발현에 대한 플리티뎁신의 효과를 평가하였다. 결과는 플라시보 처리한 마우스 유래의 분화 클러스터 (CD)45+ 세포가 LPS-B5 자극 시에 IL 6, IL 10 및 TNFα를 생성할 수 있음을 보여주었다. 그러나, 플리티뎁신 처리한 마우스 유래의 CD45+ 세포는 비자극된 대조군과 비교하여, IL 6, IL 10 및 TNFα의 현저한 증가를 나타내지 못하였다. 이러한 결과는 플리티뎁신에 대한 인 비보 노출이 기관지 폐포 세척액으로부터 단리된 CD45+ 세포에서 LPS-B5에 의해 매개되는 염증유발 사이토카인의 생성 증가를 방지하였음을 시사한다.

[0199] 본 발명의 화합물은 상기 언급된 감염 및 관련 병태의 치료를 위한 생물학적/약리학적 활성을 갖는 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 이들 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다. 용어 "담체"는 활성 성분과 함께 투여되는 희석제, 아쥬반트, 부형제 또는 비히클을 의미한다. 적합

한 약학적 담체는 "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, 1995에 기재되어 있다. 약학적 조성물의 예는 경구, 국소 또는 비경구 투여를 위한 임의의 고체 (정제, 환제, 캡슐, 과립 등) 또는 액체 (용액, 현탁액, 에멀젼 등) 조성물을 포함한다. 본 발명의 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 리포솜 또는 나노스피어 캡슐화에 의해, 지속 방출 제제로 또는 다른 표준 전달 수단에 의해 전달될 수 있다.

[0200] 예시되는 조성물은 주입을 위한 용액용 분말의 형태이다. 예를 들어, WO9942125에 기재된 바와 같은 조성물. 예를 들어, 수-용해성 물질을 포함하는 본 발명의 화합물의 동결건조된 제제 및 두 번째로 혼합 용매들의 재구성 용액. 특정 예는 PLD 및 만니톨의 동결건조 제제 및 혼합 용매들의 재구성 용액, 예를 들어 PEG-35 캐스터 오일, 에탄올 및 주사용수이다. 예를 들어 각 바이알에는 2 mg의 PLD를 함유할 수 있다. 재구성 후에, 재구성된 용액의 각 mL에는 하기를 함유할 수 있다: 0.5 mg의 PLD, 158 mg의 PEG-35 캐스터 오일, 및 에탄올 0.15 mL/mL.

[0201] 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 용법은 다양할 수 있으며, 사용된 특정 화합물의 활성, 사용되는 특정 제제, 적용 방식, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 반응 감수성 및 치료되는 특정 질병 또는 병태의 중증도를 포함한 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0202] 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 1일 용량의 투여 용법에 따라 투여될 수 있다.

[0203] 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 투여될 수 있다.

[0204] 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 동안 1일 용량의 투여 용법에 따라 투여될 수 있다. 바람직한 용법은 2-5일, 또는 3-5일, 또는 3, 4 또는 5일, 가장 바람직하게는 3일 또는 5일이다.

[0205] 상기 용량은 1일 5 mg 이하, 1일 4.5 mg 이하, 1일 4 mg 이하, 1일 3.5 mg 이하, 1일 3 mg 이하, 1일 2.5 mg 이하, 또는 1일 2 mg 이하의 용량일 수 있다.

[0206] 특정 용량에는 0.5 mg/day, 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day, 2.5 mg/day, 3 mg/day, 3.5 mg/day, 4 mg/day, 4.5 mg/day, 또는 5mg/day를 포함한다. 바람직한 용량은 1 mg/day, 1.5 mg/day, 2 mg/day 및 2.5 mg/day이다.

[0207] 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 1-50 mg, 1-40 mg, 1-30 mg, 1-20 mg, 1-15 mg, 3-15 mg, 3-12 mg, 4-12 mg, 4-10 mg, 또는 4.5-10 mg의 총 용량에 따라 투여될 수 있다. 총 용량은 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg 또는 10mg일 수 있다. 바람직한 총 용량은 4.5mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 8mg, 9mg 또는 10mg이다. 상기 총 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일, 바람직하게는 3일 또는 5일에 걸쳐 분할될 수 있다.

[0208] 특정 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 5일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2.5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[0209] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 5일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[0210] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 1.5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[0211] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[0212] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2.5 mg 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[0213] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 1.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0214] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2.0 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0215] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 2.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0216] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 3일 동안 1일 1회 용량의 투여 용법에 따라 1일 1.5 내지 2.5 mg의

용량으로 투여될 수 있다.

[0217] 대체 용법은 1일차에 단일 투여하는 것이다. 단일 용량 용법은 하기 치료에 특히 적합할 수 있다: 경증 감염; 입원, ICU 및 사망을 포함하여 CoV 감염과 관련된 합병증 감소; COVID 지속, 장기 COVID, 포스트-COVID 증후군의 예방, 감소, 회피 또는 치료; 및/또는 CoV 환자의 감염력 감소. 단일 용량은 1-10 mg, 4-10 mg, 4.5-10 mg; 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg 또는 10mg; 바람직하게는 4.5mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 8mg, 9mg 또는 10mg; 더 바람직하게는 5-9 mg, 6.5-8.5 mg, 7-8 mg 또는 7.5 mg일 수 있다.

[0218] 추가의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본 발명에 따라 투여될 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은 코르티코스테로이드와 투여된다. 바람직하게는 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

[0219] 상기 코르티코스테로이드는 본 발명의 화합물과 매일 투여될 수 있다. 투여는 순차적, 동시적 또는 연속적일 수 있다. 코르티코스테로이드는 본 발명에 따른 화합물의 투여 후의 일자에 추가로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3일 투여 용법의 경우, 코르티코스테로이드는 1-3일차에 투여될 수 있고, 그 다음에 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 또는 초과의 추가 일수 동안 매일 추가로 투여될 수 있다.

[0220] 특정 일 구체예에서, 코르티코스테로이드는 1-3일차에 정맥내로 투여로 투여된 다음에 6-10일차에 경구 투여로 투여될 수 있다. 추가의 일 구체예에서, 코르티코스테로이드의 투여량은 본 발명의 화합물과의 공동-투여 단계 중에 더 높을 수 있고, 이후 일수 동안 적어질 수 있다.

[0221] 특정 투여 일정에는 하기를 포함한다:

[0222] • 플리티뎁신은 1.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여.

[0223] • 플리티뎁신은 2.0 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여.

[0224] • 플리티뎁신은 2.5 mg/day 정맥내 (IV)로 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여.

[0225] 일 구체예에서, 투여-관련 주입 반응을 피하기 위해, 환자는 본 발명에 따른 화합물로 주입을 시작하기 20 내지 30분 전에 하기 약물을 투여받을 수 있다:

[0226] • 온단세트론 8 mg IV (또는 등가물)

[0227] • 디펜하이드라민 염산염 25 mg IV (또는 등가물)

[0228] • 라니티딘 50 mg IV (또는 등가물)

[0229] • 덱사메타손 6.6 mg IV (상기 일정에 포함됨)

[0230] 추가로, 4일 및 5일차에 본 발명에 따른 화합물로 치료한 환자는 온단세트론 4 mg을 1일 2회 PO 투여받을 수 있다.

[0231] 덱사메타손, 온단세트론 및 라니티딘의 용량은 염기 형태를 기준으로 본원에서 정의된다. 디펜하이드라민 염산염의 용량은 염산염을 기준으로 제공된다. 본 발명의 화합물의 용량은 염기 형태를 기준으로 제공된다.

[0232] 1일 용량은 주입으로 투여될 수 있다. 상기 주입은 1시간 주입, 1.5시간 주입, 2시간 주입, 3시간 주입 또는 그 이상일 수 있다. 바람직하게는, 상기 주입은 1.5시간이다.

[0233] 특정 구체예에서, 상기 용량은 로딩 용량 및 유지 용량을 사용하는 용법에 따라 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 로딩/유지 용량은 하기를 포함한다:

[0234] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 2 mg/day;

[0235] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

[0236] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0237] 로딩 용량 1일차에 2.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

[0238] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1.5 mg/day;

[0239] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0240] 로딩 용량 1일차에 2 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day;

[0241] 로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 1 mg/day;

[0242] 로딩 용량 1일차에 1.5 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day; 및

[0243] 로딩 용량 1일차에 1 mg, 그 다음에 유지 용량 후속 일수 동안 0.5 mg/day.

[0244] 추가의 일 구체예에 따르면, 1일 용량은 용법의 마지막 날 또는 몇일 동안 감소될 수 있다.

[0245] 추가의 일 구체예에 따르면, 1일 용량이 2 mg인 경우, 용량은 4일 및 5일차에 1 mg으로 감소될 수 있다.

[0246] 특정 용법에는 하기를 포함한다:

[0247] - 연속 5일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 1 mg의 플리티뎁신 투여 (총 용량 5 mg);

[0248] - 연속 5일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 2 mg의 플리티뎁신 투여. 연구자의 판단에 따라, 4일 및 5일차에 용량을 1 mg/day로 감소시킬 수 있다 (총 용량 8-10 mg).

[0249] - 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 1.5 mg의 플리티뎁신 투여 (총 용량 4.5 mg);

[0250] - 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 2 mg의 플리티뎁신 투여 (총 용량 6 mg); 및

[0251] - 연속 3일 동안 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 2.5 mg의 플리티뎁신 투여 (총 용량 7.5 mg).

[0252] 단일 용량 용법에는 하기를 포함한다:

[0253] • 1-10 mg, 4-10 mg, 4.5-10 mg, 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg 또는 10mg, 바람직하게는 4.5mg, 5mg, 6mg, 7.5mg, 8mg, 9mg 또는 10mg, 더 바람직하게는 5-9 mg, 6.5-8.5 mg, 7-8 mg, 또는 가장 바람직하게는 7.5 mg의 용량으로 1일 1회, 1.5-시간 주입으로, 플리티뎁신 투여.

[0254] • 단일 용량 용법은 플리티뎁신 주입 20-30분 전에 하기 예방 약물을 추가로 포함할 수 있다:

[0255] - 디펜하이드라민 염산염 25 mg i.v.,

[0256] - 라니티딘 50 mg i.v.

[0257] - 덱사메타손 6.6 mg 정맥내.

[0258] - 온단세트론 8 mg i.v. 15분의 저속 주입

[0259] • 온단세트론 4 mg을 플리티뎁신 투여 후 3일 동안 12시간마다 경구로 제공하여 약물-유발 오심 및 구토를 완화시킬 수 있다. 플리티뎁신을 아침에 투여하는 경우, 환자는 오후에 온단세트론의 제1 용량을 투여받을 수 있다.

[0260] 추가의 구체예에 따르면, 임상 파라미터 및/또는 환자 특성에 기반하여 플리티뎁신을 사용한 치료를 위해 환자가 선택될 수 있다. 적합한 파라미터는 본 출원에 개시된 측정일 수 있다.

[0261] 상기 약술된 용법 및 용량은 본 발명에 따른 치료 방법, 용도, 및 본원에 정의된 의약의 제조에서 본원에 정의된 화합물의 용도 모두에 적용된다.

[0262] 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 하기 예방 약물들 중 하나 이상과 조합하여 투여된다: 디펜하이드라민 염산염, 라니티딘, 덱사메타손, 온단세트론. 구체적으로, 디펜하이드라민 염산염 25 mg iv 또는 등가물; 라니티딘 50 mg iv 또는 등가물; 덱사메타손 8 mg 정맥내; 온단세트론 8 mg i.v. 15분의 저속 주입 또는 등가물 중 하나 이상. 환자는 플리티뎁신 주입 20-30분

전에 상기 예방 약물들을 투여받을 수 있다. 덱사메타손 8 mg 정맥 주사는 덱사메타손 포스페이트일 수 있고, 6.6 mg의 덱사메타손 염기일 수 있다.

[0263] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 본원에 제공된 일부 정량적 표현은 용어 "약"으로 한정되지 않는다. 용어 "약"은 명시적으로 사용되는지와 무관하게, 본원에 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하는 것을 의미하고, 또한 이러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 등가 및 근사치를 포함하는, 당업자에 기반하여 합리적으로 추론될 수 있는 주어진 값에 대한 근사값을 지칭하는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

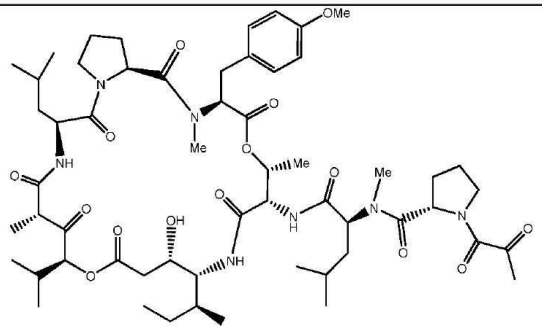
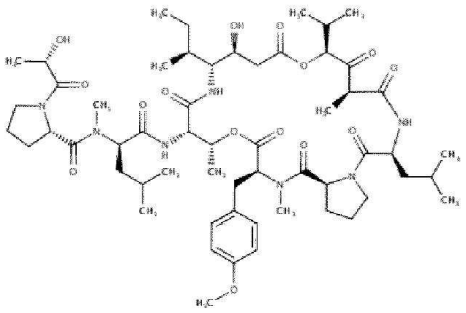
[0264] 전술한 개시내용은 본 발명을 제조하고 사용하는 방법뿐만 아니라 이의 최선의 방식을 포함하여, 본 발명의 범위내에 포함된 주제의 일반적 설명을 제공하고, 당업자가 본 발명을 실시하고 이에 대한 완전한 서면 설명을 제공하기 위해 하기 실시예가 추가로 제공된다. 그러나, 당업자는 이들 실시예의 세부사항이 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이의 범위는 본 개시내용에 첨부된 청구범위 및 이의 등가물로부터 해석되어야 함을 이해할 것이다. 본 발명의 다양한 추가 양상 및 구체예는 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 명백할 것이다.

[0265] **실시예**

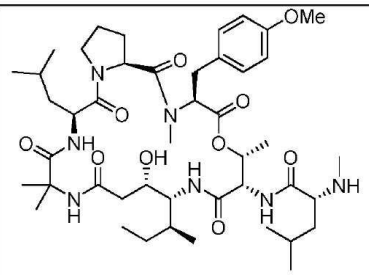
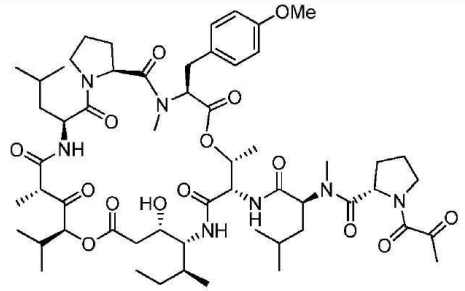
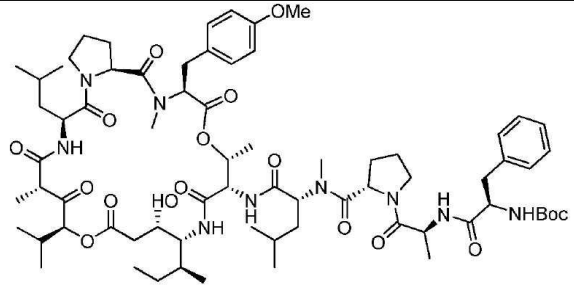
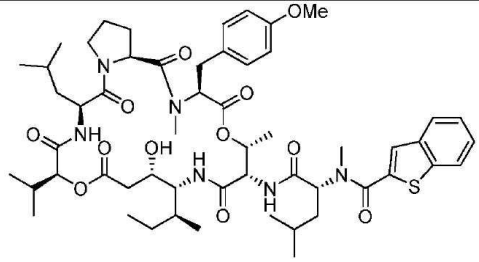
[0266] 본 발명의 화합물은 문헌, 예를 들어 Vera et al. Med. Res. Rev. 2002, 22(2), 102-145, WO 2011/020913 (구체적으로 실시예 1-5 참조), WO 02/02596, WO 01/76616, 및 WO 2004/084812에 제시된 방법에 따라 수득될 수 있으며, 이들의 내용은 본원에 참조로 통합된다.

[0267] 본 발명의 실험에 사용된 특정 화합물은 하기와 같다:

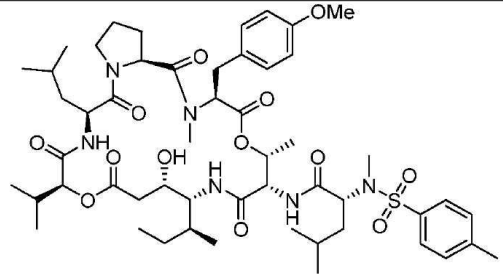
[0268]

화합물	구조
PLD	
디뎀닌 B (화합물 240)	

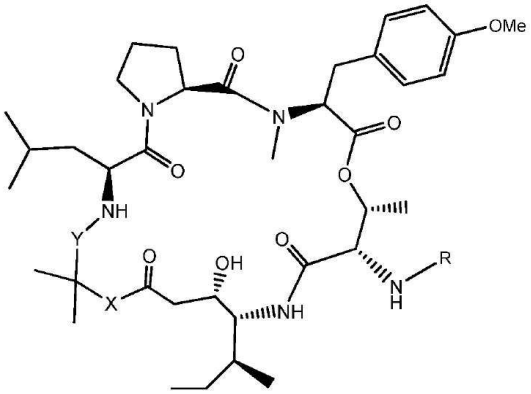
[0269]

화합물 3	
화합물 8	
화합물 9	
화합물 10	

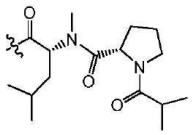
[0270]

화합물 11	

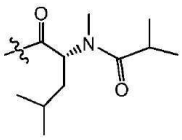
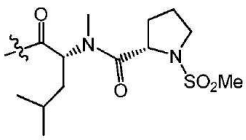
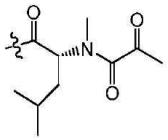
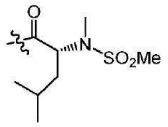
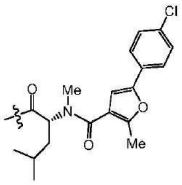
[0271] WO 02/02596 및 명세서에 기재되고, 이전 실시예에 추가로 개시된 절차에 따라, 하기 화합물을 수득할 수 있다:



[0272]

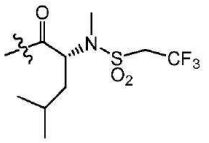
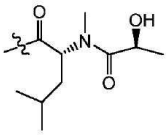
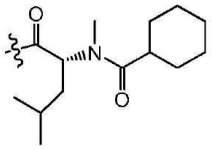
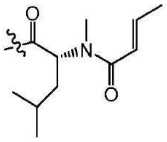
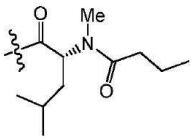
화합물	X	Y	R
12	O	CO	
13	NH	CO	
14	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
15	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0273]

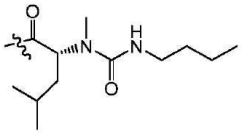
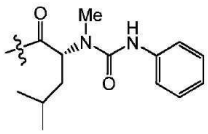
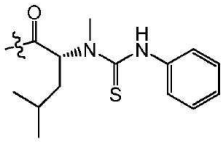
화합물	X	Y	R
16	O	CO	
17	NH	CO	
18	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
19	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
20	O	CO	
21	NH	CO	
22	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
23	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
24	O	CO	
25	NH	CO	
26	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
27	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
28	O	CO	
29	NH	CO	
30	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
31	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
32	O	CO	
33	NH	CO	
34	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
35	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0274]

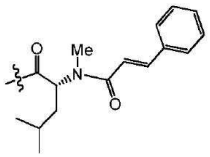
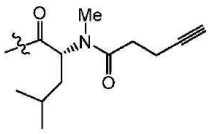
[0275]

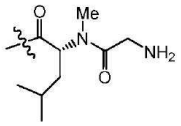
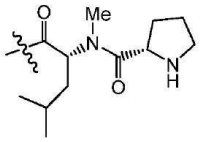
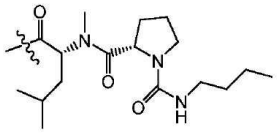
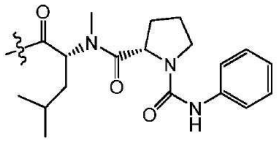
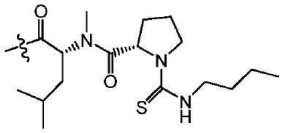
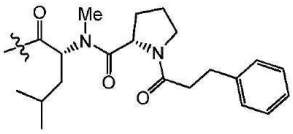
화합물	X	Y	R
36	O	CO	
37	NH	CO	
38	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
39	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
40	O	CO	
41	NH	CO	
42	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
43	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
44	O	CO	
45	NH	CO	
46	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
47	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
48	O	CO	
49	NH	CO	
50	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
51	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
52	O	CO	
53	NH	CO	
54	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
55	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0276]

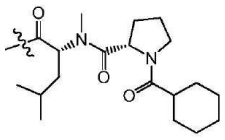
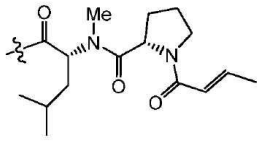
화합물	X	Y	R
56	O	CO	
57	NH	CO	
58	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
59	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
60	O	CO	
61	NH	CO	
62	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
63	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
64	O	CO	
65	NH	CO	
66	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
67	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0277]

화합물	X	Y	R
68	O	CO	
69	NH	CO	
70	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
71	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
72	O	CO	
73	NH	CO	
74	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
75	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

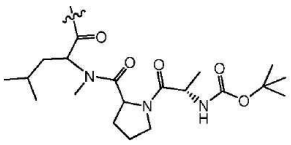
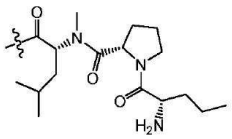
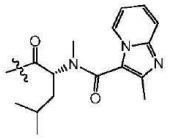
76	O	CO	
77	NH	CO	
78	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
79	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
80	O	CO	
81	NH	CO	
82	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
83	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
84	O	CO	
85	NH	CO	
86	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
87	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
88	O	CO	
89	NH	CO	
90	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
91	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
92	O	CO	
93	NH	CO	
94	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
95	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
96	O	CO	
97	NH	CO	
98	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
99	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0278]

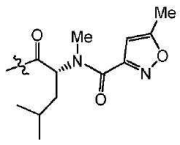
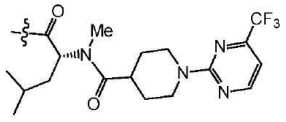
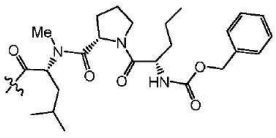
100	O	CO	
101	NH	CO	
102	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
103	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
104	O	CO	
105	NH	CO	
106	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
107	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0279]

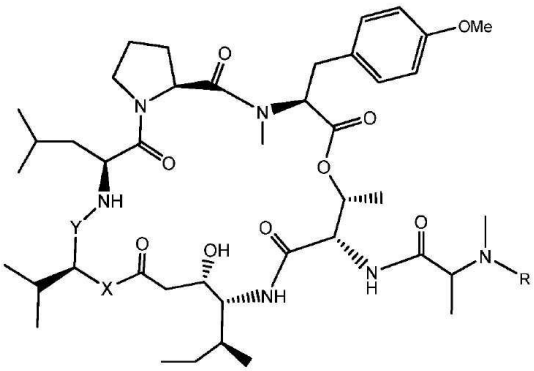
[0280]

화합물	X	Y	R
108	O	CO	
109	NH	CO	
110	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
111	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
112	O	CO	
113	NH	CO	
114	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
115	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
116	O	CO	
117	NH	CO	
118	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
119	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

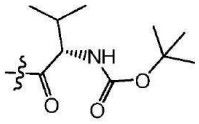
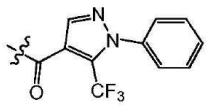
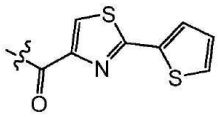
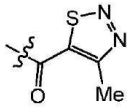
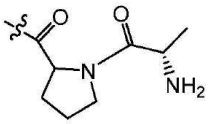
[0281]

120	O	CO	
121	NH	CO	
122	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
123	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
124	O	CO	
125	NH	CO	
126	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
127	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
128	O	CO	
129	NH	CO	
130	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
131	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

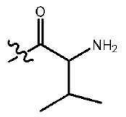
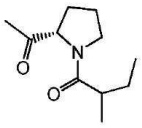
[0282] WO 02/02596 및 명세서에 기재되고, 이전 실시예에 추가로 개시된 절차에 따라, 하기 화합물을 수득할 수 있다:

[0283] 

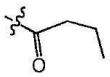
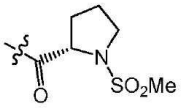
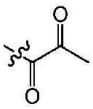
[0284]

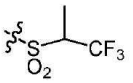
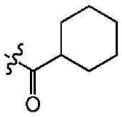
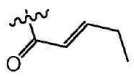
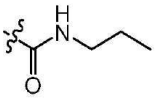
화합물	X	Y	R
132	O	CO	
133	NH	CO	
134	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
135	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
136	O	CO	
137	NH	CO	
138	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
139	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
140	O	CO	
141	NH	CO	
142	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
143	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
144	O	CO	
145	NH	CO	
146	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
147	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
148	O	CO	
149	NH	CO	
150	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
151	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0285]

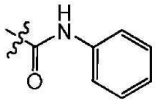
화합물	X	Y	R
152	O	CO	
153	NH	CO	
154	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
155	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
156	O	CO	
157	NH	CO	
158	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
159	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0286]

화합물	X	Y	R
160	O	CO	
161	NH	CO	
162	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
163	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
164	O	CO	
165	NH	CO	
166	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
167	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
168	O	CO	
169	NH	CO	
170	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
171	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
화합물	X	Y	R

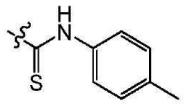
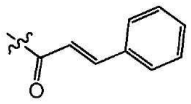
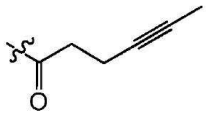
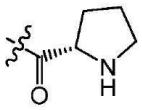
172	O	CO	
173	NH	CO	
174	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
175	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
176	O	CO	-SO$_2$Me
177	NH	CO	
178	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
179	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
180	O	CO	
181	NH	CO	
182	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
183	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
184	O	CO	
185	NH	CO	
186	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
187	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
188	O	CO	
189	NH	CO	
190	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
191	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
192	O	CO	
193	NH	CO	
194	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
195	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

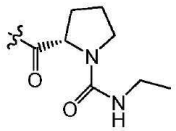
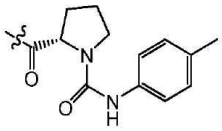
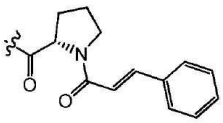
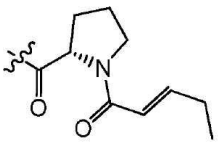
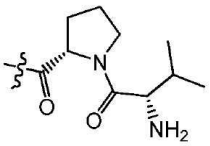
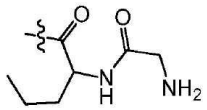
[0287]

196	O	CO	
197	NH	CO	
198	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
199	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0288]

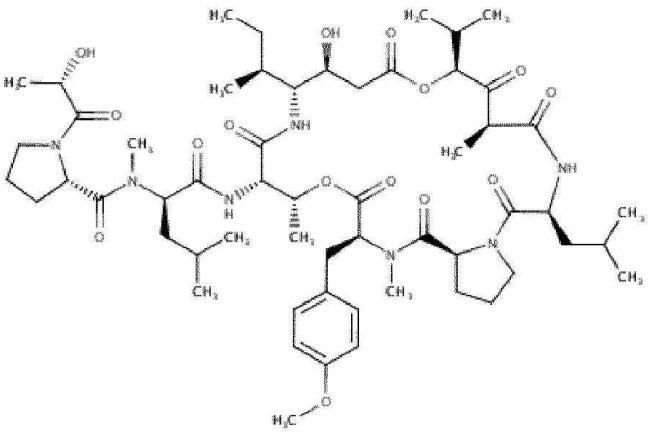
[0289]

화합물	X	Y	R
200	O	CO	
201	NH	CO	
202	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
203	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
204	O	CO	
205	NH	CO	
206	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
207	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
208	O	CO	
209	NH	CO	
210	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
211	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
화합물	X	Y	R
212	O	CO	
213	NH	CO	
214	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
215	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

216	O	CO	
217	NH	CO	
218	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
219	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
220	O	CO	
221	NH	CO	
222	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
223	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
224	O	CO	
225	NH	CO	
226	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
227	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
228	O	CO	
229	NH	CO	
230	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
231	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
232	O	CO	
233	NH	CO	
234	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
235	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	
236	O	CO	
237	NH	CO	
238	O	–COCH(CH$_3$)CO-	
239	NH	–COCH(CH$_3$)CO-	

[0290]

[0291] 추가 화합물은 디뎀닌B (DidemninB)로 알려져 있고, 하기 구조로 표시되는 화합물 240이다:



[0292] .

[0293] 실시예 1

[0294] 사전에 PHA + IL-2로 활성화된 MT-2 세포 및 PBMC 모두에서 재조합 바이러스 분석 (Recombinant virus assay)을 수행하였다. 전장 감염성 HIV-1 플라스미드 pNL4.3-Luc (X4 tropic virus), pNL4.3-Renilla (복제를 1회 초과로 발생시킬 수 있는 X4 tropic virus), pNL4.3-Δenv-Luc 플러스 pVSV-env (VSV의 G 단백질을 가진 슈도타입 HIV) 또는 pJR-Renilla (복제를 1회 초과로 발생시킬 수 있는 R5 tropic virus)로 형질감염시킨 293t 세포로부터 수득된 상등액으로 세포를 감염시켰다. 상이한 감염된 공여자로부터 바이러스의 *pol* 유전자를 NL4.3-Renilla에서 클로닝하여 저항성 바이러스를 수득하였다. 바이러스 9D는 하기 돌연변이를 갖는다: 41L,67N,70R,98G,118I,184V,215F,219Q,74I 및 바이러스 4D: K65R, K70R, V75I, F77L, F116Y, Q151M, M184I, L10I. 그 다음에 250,000개 (PBMC) 또는 100,000개 (MT-2) 세포/웰을 함유하는 100 μl로 시딩된 96웰 마이크로플레이트에서 상기 분석을 수행하였다. 테스트할 화합물을 50 내지 0.0016 μg/ml 범위의 농도로 배양물에 부가하였다 (100 μl/웰). 마지막으로, 세포 배양물을 상기 기재된 상이한 플라스미드의 형질감염으로부터 수득된 상등액으로 감염시켰다. 48시간 후에, 세포 배양물 상등액을 제거하고, 루시퍼라제 분석 시스템 또는 Renilla 분석 시스템 (모두 Promega에서 제조)으로 제조사의 사양에 따라 세포를 용해시키고, 발광계 (luminometre) (Berthold Detection systems)에서 루시퍼라제-레닐라 활성 (luciferase-renilla activity)을 측정하였다. 모든 실험은 비히클 (DMSO) 처리된 세포 및 비-처리된 세포를 대조하였다.

[0295] HIV-1 복제 억제는 발광계에서 루시퍼라제-레닐라 활성 또는 RLU (Relative light unit)의 감소를 측정하여 평가하였고, 비-처리된 세포는 감염 100%이다.

[0296] 화합물 3 (도 1a 및 1b)은 MT-2 세포 및 PBMC 모두에서 항바이러스 활성을 나타내었다 (각각 IC_{50} 1.39 μM 및 0.16 μM). 이 화합물은 도 1에 도시된 바와 같이 PBMC에서 더 독성이었다. 독성 농도가 MT-2 세포에서 57.3 μM에 도달하지 않은 반면에, PBMCS에서 CC_{50} 값은 약 27 μM이었다.

[0297] 화합물 8 (도 2a 및 2b)은 또한 MT-2 세포 및 PBMC 모두에서 항바이러스 활성을 나타내었다. 50 μM의 농도에서는 비-특이적이었지만, 10 μM에서는 특이적이었고, IC_{50} 값은 100배 더 적었다.

[0298] 화합물 9 (도 3a 및 3b), 10 (도 4a 및 4b) 및 11 (도 5a 및 5b)은 모든 테스트한 화합물들 중 가장 강력한 화합물이었다. 화합물 9, 10 및 11은 PBMC에서 나노몰 범위의 IC_{50} 값을 나타내었으며 (각각 0.63, 0.86 및 69.4 nM), 이는 문헌에 존재하는 인 비트로 항바이러스 화합물 중 가장 강력한 화합물이다.

[0299] 실시예 2

[0300] 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성을 HCoV-229E로 감염된 Huh-7 세포 (인간 간암 세포주)에서 테스트하였다. HCoV-229E는 SARS-COV-2와 매우 유사한 증식 및 전파 기전을 가지고 있다. 실제로, HCoV-229E의 N 단백질은 SARS-CoV-2의 상동성 N 단백질과 90% 초과의 단백질 상동성을 갖는다. 모든 코로나바이러스는 효과적으로 복제하고 바이러스 단백질을 합성하기 위해 EF1A에 결합하는 이의 N (뉴클레오캡시드) 단백질이 필요하다고 여겨진다. EF1A에 대한 N의 결합을 줄이거나 또는 없애면 바이러스 확산에 대한 생존율을 감소시킨다.

[0301] 하기 표 1에 제시된 본 발명의 화합물들을 DMSO에 재구성하고, -20℃에서 저장하였다.

[0302] M96 웰 플레이트에서 합류하도록 성장한 Huh-7 세포 (인간 간암 세포주)를 HCoV-229E-GFP 바이러스로 0.01 pfu의 moi (multiplicity of infection)로 감염시켰다. 바이러스 스톡은 $3x10^7$ pfu/ml의 HCoV-229E-GFP (2013년 1월 31일부터)이었다.

[0303] 8 hpi (hours post infection)에서, 하기 계획에 따라 적절한 화합물 희석물 (DMSO 최종 농도 2%)을 가진 배지로 배지를 교체하였다:

표 1

[0304]

	1	2	3	4	5
A (도 6-10)	50nM	5nM	0.5nM	5nM	0.5nM
B (도 11-14)	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	
C (도 15-18)	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	
D (도 19-21)	50nM	5nM	0.5nM		
E (도 22-24)	50nM	5nM	0.5nM		
F (도 25-28)	50nM	5nM	0.5nM	0.5nM	

[0305] A = DMSO (대조군); B = 화합물 240 (디뎀닌B); C = PLD; D = 화합물 9; E = 화합물 10; F = PLD

[0306] 형광 세포를 24 hpi에서 관찰하였다. 자동 시스템을 사용하여 사진을 수득하였다. 세포를 PFA 4%로 30분 동안 고정하고, PBS로 세척하고, 세포 핵을 PBS에서 1:200의 DAPI로 20분 RT에서 염색하였다. 녹색 이미지는 GFP 태그된 바이러스 입자를 보여준다. 청색 이미지는 DAPI 염색된 핵을 보여준다.

[0307] 잠시 동안, Huh-7의 융합 배양물을 0.01 pfu/cell의 MOI (multiplicity of infection)로 $3x10^7$ pfu/ml의 바이러스 접종물로 감염시키고, 8시간 후에 플리티뎁신을 0.5 nM 내지 50 μM 범위의 농도로 부가하였다. 플리티뎁신이 포함된 배양물을 48시간 동안 인큐베이션한 다음에, 바이러스 생존율을 형광에 의해 측정하였다. 수득된 결과는 0.5 nM (0.555 μg/l)의 낮은 농도의 플리티뎁신에 의해 유도된 항바이러스 효과를 보여주었고, 이는 다른 항바이러스제에서 보고된 농도보다 훨씬 더 낮았다.

[0308] 본 발명의 화합물은 세포 생존율을 유지하면서 테스트한 농도 범위에 걸쳐 효과적인 항바이러스제인 것으로 나타났다.

[0309] 실시예 3

[0310] 입원이 필요한 COVID-19 환자를 대상으로 한 3가지 용량의 플리티뎁신의 안전성 프로파일을 평가하기 위해, 다기관, 무작위, 병렬 및 개념 증명 연구 (multicenter, randomized, parallel and proof of concept study)를 수행하였다. 연구 세부 사항은 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04382066을 통해 이용 가능하다.

[0311] 연구의 1차 목적은 COVID-19로 입원한 환자에서 제안된 투여 계획에 따라 투여된 각 용량 수준의 플리티뎁신의 안전성 및 독성 프로파일을 결정하는 것이었다.

[0312] 2차 목적은 하기를 참조하여 제안된 용량 수준으로 COVID-19 환자에서 플리티뎁신의 효능을 평가하는 것이었다: 기준선으로부터 SARS-CoV-2 바이러스 부하의 변화; PCR에 의한 SARS-CoV-2의 음성 검출까지의 시간; 질병 중증도의 누적 발생률 (평가 기준: 사망률; 침습적 기계적 환기 및/또는 ICU 입원의 필요성; 비-침습적 기계적 환기의 필요성; 산소 요법의 필요성) 및 II/III상 효능 연구를 위한 플리티뎁신의 권장 용량 수준의 선택.

[0313] 연구에 포함된 환자는 1:1:1 비율로 무작위 배정하고 하기를 투여하였다:

[0314] - 그룹 (Arm) A) 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 플리티뎁신 1.5 mg 투여 (총 용량 4.5 mg).

[0315] - 그룹 B) 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 플리티뎁신 2.0 mg 투여 (총 용량 6.0 mg).

[0316] - 그룹 C) 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 주입으로 플리티뎁신 2.5 mg 투여 (총 용량 7.5 mg).

[0317] 모든 환자는 플리티뎁신 주입 20-30분 전에 하기 예방 약물을 투여받았다:

[0318] - 디펜하이드라민 염산염 25 mg iv 또는 등가물.

[0319] - 라니티딘 50 mg iv 또는 등가물.

[0320] - 덱사메타손 6.6 mg 정맥내.

[0321] - 온단세트론 8 mg i.v. 15분의 저속 주입 또는 등가물.

[0322] 연구에 포함된 환자는 3일 동안 치료를 받았다.

[0323] 플리티뎁신은 2 mg/vial의 농도로 주입용 용액을 위한 농축물에 대한 분말로 공급된다. 사용 전에, 바이알을 4 ml의 재구성 용액으로 재구성하여 0.5 mg/ml의 플리티뎁신, 25 mg/ml의 만니톨, 0.15 ml/ml의 마크로골글리세롤 리시놀레에이트 오일, 0.15 ml/ml의 에탄올 및 0.70 ml/ml의 주사용수를 함유하는 무색 내지 약간 황색인 용액을 수득하였다. 주입 전에 임의의 적절한 정맥내 용액으로 추가 희석을 수행해야 한다.

[0324] 플리티뎁신 2 mg을 알루미늄 씰로 커버한 브로모부틸 고무 마개가 있는 타입 I 투명 유리 바이알에 제공한다. 각 바이알에는 2 mg의 플리티뎁신을 함유한다.

[0325] 마크로골글리세롤 리시놀레에이트 (폴리옥실 35 캐스터 오일)/순수 에탄올/주사용수, 15%/15%/70% (v/v/v)의 재구성을 위한 용매를 타입 I 무색 유리 바이알에 공급한다. 앰플의 부피는 4 ml이다.

[0326] 플리티뎁신에는 연구 프로토콜 코드, 배치 번호, 내용물, 만료일, 저장 조건, 조사자 및 후원자의 이름이 표시될 것이다. 연구 약물은 the European Good Manufacturing Practices의 Annex 13에 따라 표시될 것이다. 플리티뎁신은 2℃ 내지 8℃ 사이에서 저장해야 하며, 바이알은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 상자에 보관해야 한다. 이러한 조건의 약물은 60개월 동안 안정하다.

[0327] 마크로골글리세롤 리시놀레에이트/에탄올/주사용수의 재구성을 위한 용액 4 ml로 2 mg 플리티뎁신 바이알을 재구성한 후에, 재구성된 용액을 희석하여 제조 직후에 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용까지의 저장 시간 및 조건은 사용자의 책임이다. 약물의 재구성된 농축 용액은 냉장 조건 (5℃±3℃)에서 24시간 동안 물리적, 화학적 및 미생물학적으로 안정한 것으로 나타났고, 실온의 실내 조명 아래 원래 바이알에 저장할 경우 6시간 동안 안정한 것으로 나타났다. 투여 전에 저장이 필요한 경우, 용액을 냉장 보관하고 빛으로부터 보호해야 하며, 재구성한 후 24시간 이내에 사용해야 한다.

[0328] 혈장 농도

[0329] 도 29는 1.0 mg 및 2.0 mg의 1일 용량 (D1-D5) 후 시간에 대한 총 혈장 플리티뎁신 농도 프로파일의 시뮬레이션을 도시한다. 검은색 수평선은 인 비트로 IC50, IC90 및 3xIC90에 해당하는 폐 농도와 관련된 총 혈장 농도를 나타낸다. 두 용량 수준 (1.0 mg 및 2.0 mg) 모두에서, IC50 이상의 혈장 농도가 치료 기간 내내 수득될 수 있고, 대부분의 투여 간격 동안 IC90 이상으로 유지될 것이다. 5회 반복 투여 후 축적이 최소화된다.

[0330] 추가 투여 용법은 5일 동안 매일 1.5 mg이다. 추가 용법은 1-시간 i.v. 주입으로 제공된 1 mg (1일차)의 초기 고정 용량 (initial flat dose), 그 다음에 0.5 mg의 1일 용량 (D2-D5)과 관련된 플리티뎁신 총 혈장 농도를 시뮬레이션하는 것을 도 30에 도시하였다. 이 용량 용법으로, 플리티뎁신 혈장 농도는 전체 치료 기간 동안 IC50 이상이며, 각각 1 mg 및 0.5 mg 용량 주입 후 18시간 및 14시간 동안 IC90 이상으로 유지된다. 특히, 반복 투여 후 최소한의 축적이 예상된다. 이러한 용법은 치료 제1 일에 1-h i.v. 주입으로 제공되는 1 mg의 플리티뎁신 로딩 용량, 그 다음에 4일 동안 1일 1회 0.5 mg의 유지 용량으로 제공한다.

[0331] 도 31은 1.5 mg, 2.0 mg 및 2.5 mg의 1일 용량 (D1-D3) 후 시간에 대한 총 혈장 플리티뎁신 농도 프로파일의 시뮬레이션을 도시한다. 검은색 수평선은 인 비트로 IC50, IC90 및 3xIC90에 해당하는 폐 농도와 관련된 총 혈장 농도를 나타낸다. 3가지 투여량 수준 (1.5 mg, 2.0 mg 및 2.5 mg) 모두에서, IC50 이상의 혈장 농도가 치료 기간 내내 수득될 수 있고, 대부분의 투여 간격 동안 IC90 이상으로 유지될 것이다. 3회 반복 투여 후 축적이 최소화된다.

[0332] 중간 결과

[0333] 현재까지 9명의 환자에 대한 데이터를 사용할 수 있다. PLD는 연속 3일 (1-3일차) 동안 매일 90분 IV 주입으로 투여하였고, 기준선, 4일, 7일 및 15일 및 31일에 PCR로 바이러스 부하를 평가하였다.

[0334] **환자 1:** 50세 남성, 양측성 폐렴. PLD 1.5 mg x 3 투여. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성, 4일차에 음성 (바이러스 부하 없음)으로 전환되었다. 급성 임상 개선. 7일차 퇴원. 이와 같이, PLD 1.5 mg x 3으로 4일차까지 바이러스 부하가 제거되었다. PLD는 모든 바이러스 부담을 제거하고 양측성 폐렴을 치료하여 7일차 퇴원할 수 있는 것을 포함한, 급성 임상 개선을 달성하였다.

[0335] **환자 2:** 40세 남성, 양측성 폐렴. PLD 1.5 mg x 3 투여. 6일차까지 개선되지 않았고, 렘데시비르 + TOL + 코르

티코이드 + 아편제 (Opiates)로 넘어갔다. PCR은 15일차에 음성으로 전환되었고, 19일차에 퇴원하였다.

[0336] **환자 3:** 53세 남성, 양측성 폐렴. PLD 1.5 mg x 3 투여. PLD는 임상 악화를 방지하였다. 10일차 퇴원, 31일차에 PCR 음성으로 전환.

[0337] **환자 4:** 42세 남성, 양측성 폐렴. PLD 2.0 mg x 3 투여. 코르티코이드 요법이 필요하였다. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성, 7일차에도 여전히 양성. 15일차에 환자는 도 37a에 도시된 바와 같이 PCR 음성이었다. 환자는 10일차에 퇴원할 수 있을 만큼 충분히 회복되었다.

[0338] **환자 5:** 33세 여성, 입원시 양측성 폐렴. PLD 1.5 mg x 3 투여. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성, 도 37b에 도시된 바와 같이 4일차에 음성으로 전환되었다 (바이러스 부하 없음). 양측성 폐렴은 6일차까지 치유되었다 (정상 Rx 폐). 주요 임상 개선. 8일차에 퇴원. 도 34a-c에 도시된 X-선은 폐렴 치유를 보여주었다. 양측성 폐렴이 도 34a에서 명확하다. PLD로 치료한 후에, 6일차에 개선을 보였다. 층류 무기폐 (Laminar atelectasis)가 도 34b에서 입증되었다. 15일차의 추적 x-선은 도 34c에서 정상으로 회복된 것을 보여주었다. PLD 1.5 mg x 3은 4일차까지 바이러스 부하를 제거하였다. PLD는 모든 바이러스 부담을 제거하고 양측성 폐렴을 치료하여 8일차 퇴원할 수 있는 것을 포함한, 주요 임상 개선을 달성하였다.

[0339] **환자 6:** 69세 여성, 고도 증상 COPD. 입원시 편측성 폐렴. PLD 1.5mg x 3 투여. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성, 도 37c에 도시된 바와 같이 7일차에 음성으로 전환되었다 (바이러스 부하 없음). 주요 임상 개선을 보였다. 8일차에 환자 퇴원. 도 35a-c에 도시된 바와 같이 X-선은 폐렴 진행을 보여주었다. 편측성 폐렴이 도 35a에서 명확하였고, 도 35b에서 양측성 폐렴으로 진행되었다. 도 35c에서, 개선을 보였다. PLD는 도 35d에 도시된 바와 같이 모든 바이러스 부담 제거 및 폐렴 치료를 포함하여 8일차에 퇴원을 가능하게 한, 주요 임상 개선을 달성하였다.

[0340] **환자 7:** 39세 여성, 폐 침윤. PLD 2.0 mg x 3 투여. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성, 도 37d에 도시된 바와 같이 7일차에 음성으로 전환되었다 (바이러스 부하 없음). PLD 치료 후에, 주요 임상 개선. 8일차에 퇴원.

[0341] **환자 8:** 32세 남성. PLD 1.5 mg x 3 투여. 효능 평가 불가, 4일차 퇴원.

[0342] **환자 9:** 34세 남성. PLD 2.0 mg x 3 투여. PCR COVID 19 테스트: 기준선에서 양성이고, 7일차에도 여전히 양성이었다. 그러나, 주요 임상 개선 및 8일차 퇴원.

[0343] C-반응성 단백질 테스트

[0344] 염증성 사이토카인에 대한 PLD의 효과는 또한 환자 5, 7 및 9에 대해 측정되었으며, C-반응성 단백질 테스트의 결과는 도 36에 도시하였다. 환자 5 (도 36a)의 경우, PLD 투여 후에 2일차에 급격한 하락을 관찰하였다. 환자 7 (도 36b) 및 9 (도 36c)의 경우, PLD 투여 후에 3일차에 급격한 하락을 관찰하였다. 이들 데이터는 PLD의 항-염증 특성을 보여준다.

[0345] 토의

[0346] COVID-19 환자에 대한 PLD 임상 시험의 예비 결과는 SARS-CoV-2 감염 및 COVID-19 치료에서 PLD의 놀라운 특성을 추가로 나타낸다.

[0347] 평가 가능한 환자 8명 중 6명은 SARS-CoV-2 PCR에서 음성으로의 전환을 나타내었고, PCR 전환의 중앙값 시간은 7일 (4-31일)이었다. CoV 감염, 즉 SARS-CoV-2에 대한 PLD의 항바이러스 특성은 바이러스 부담을 완전히 제거하는 것으로 임상적으로 입증되었다.

[0348] 놀랍게도, 현재 테스트를 받은 9명의 환자 중, PLD 투여로 인해, 기계적 환기 또는 ICU 입원이 필요한 환자는 없었고, 연구에서 사망한 환자도 없었다. PDL은 평가 가능한 환자 8명 중 6명에서 질병 제어 및 주요 임상 개선을 유도하였고, 여기서 8명 중 2명만이 PLD 후 특정 항 COVID 19 요법을 필요로 하였다. 병원 퇴원까지의 중앙값 시간은 8일 (7-19일)이었다. 이들 결과는 PLD가 SARS-CoV-2 감염 및 COVID-19, 및 SARS-CoV-2 감염으로 인한 폐렴에 효과적인 요법임을 입증하였다.

[0349] 1.5 mg 및 2 mg에서 제1 코호트의 에드혹 분석 (Ad hoc analysis)으로 투여한 용량에서의 PLD가 활성이었고, 급성 개선 및 완전 질병 제어를 달성하였음을 확인하였다. 바이러스 부담의 완전한 제거가 대다수의 환자에서 나타났다.

[0350] 결과

[0351] 연구 완료 시에, COVID 19로 입원한 환자 45명을 무작위로 배정하고, 3일 동안 매일 1.5, 2.0 및 2.5 mg 용량의 플리티텝신으로 치료하였다. 치료는 3가지 용량의 코호트 모두에서 내약성이 우수하였다. 병원 퇴원율로 평가된 치료 결과는 기준선에서의 질병 중증도 및 바이러스 부하에 의해 유도되었다. 용량 코호트 전체에서, 경증 질병 환자 100% (9/9), 중등도 질병 환자 82% (23/28), 및 중증 질병 환자 57% (4/7)가 15일차까지 퇴원하였다. 용량 코호트 전체에서, 기준선에서 바이러스 부하 중앙값은 6.2 (0 내지 10.6) log_{10} 카피/mL이었고, 바이러스 부하의 평균 감소는 7일차까지 -3.1 log_{10} 카피/mL을 달성하였고, 15일차까지 -4.5 log_{10} 카피/mL을 달성하였다.

[0352] 본 연구는 1상 다기관 공개-라벨 연구이었고, 여기서 COVID-19의 관리를 위해 입원한 환자 45명을 1.5, 2.0 및 2.5 mg의 플리티텝신을 포함하는 3가지 용량 그룹으로 무작위 배정하고, 이들에게 연속 3일 동안 1일 1회 1.5-시간 IV 주입으로 투여하였다. 본 연구의 1차 목적은 (1) National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 기준을 사용하여 3, 7, 15 및 31일차에 ≥3 등급 치료-응급 유해 사례 (treatment-emergent adverse events: TEAE)의 빈도; (2) 치료를 완료할 수 없는 환자의 퍼센트 및 이유; (3) 3, 7, 15 및 31일차에 TEAE 및 SAE를 갖는 환자의 퍼센트; (4) 3, 7, 15 및 31일차에 기준선 혈액학적 및 비-혈액학적 파라미터로부터의 변화; 및 (5) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15 및 31일차에 ECG 이상이 있는 환자의 퍼센트를 기반으로, 각 용량 수준에서 안전성 및 독성 프로필을 결정하는 것이었다. 2차 목적은 중추 연구 (pivotal study)를 위한 권장 용량을 선택하는 것이었다.

[0353] 프로토콜-지정 안전성 엔드포인트에 대한 결과를 하기와 같이 요약하였다:

[0354] • 등급≥3 AE: 환자의 31% (14/45) 만이 등급≥3 AE를 경험하였고, 환자 2명만이 치료-관련 등급≥3 AE를 경험하였다: 1건의 사례는 제1 플리티텝신 주입 동안 아나필락시스 반응으로 치료 중단되었고, 설사 사례는 플리티텝신 치료에 영향을 미치지 않았다. 주로 COVID-19 감염으로 인한 등급≥3 AE와 일치하게, 등급≥3 AE의 유병률은 각 코호트에서 중증 질환 환자의 퍼센트를 크게 반영하였고, 여기서 2.5-mg 코호트에서 최고 유병률 (중증 질병 26.7%, 40.0% 등급 ≥3 AE), 1.5-mg 코호트에서 더 낮은 퍼센트 (중증 질병 13.3%, 33.3% 등급 ≥3 AE), 2.0-mg 코호트에서 최저 퍼센트 (중증 질병 6.7% , 20.0% 등급 ≥3 AE). 등급 ≥3 ALT 상승 1건을 제외하고는, 특별한 관심 이벤트는 발생하지 않았다.

[0355] • 치료를 완료할 수 없는 환자: 1명의 환자만이 플리티텝신 치료를 완료할 수 없었다.

[0356] • SAE를 갖는 환자: 총 10명의 환자가 SAE를 경험하였고, 여기서 6명에게 1.5 mg을 투여하였고, 1명에게 2.0 mg을 투여하였으며, 3명에게 2.5 mg을 투여하였다. 아나필락시스 반응 1건을 제외하고는, 이들 이벤트 모두는 COVID-19 감염과 관련이 있었다.

[0357] • AE를 갖는 환자: 임의의 보고된 AE 및 가장 일반적으로 보고된 AE (감염 제외)에 대해 용량-관련 경향이 관찰되지 않았으며, 이는 단일-물질 플리티텝신을 투여한 진행성 혈액 악성 종양 및 고형 종양 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였고, 이는 변비 (암 및 COVID-19 환자의 경우 각각 29% 대 18%), 설사 (31% 대 18%), 오심 (64% 대 42%), 및 구토 (38% 대 18%)의 위장관 장애, 및 무력증/피로 (83% 대 13%) 및 발열 (28% 대 47%)의 전신 증상을 포함한다.

[0358] • 실험실 파라미터의 변화: 연구에서 환자의 약 절반 (51%)이 혈액학적 파라미터에서 ≥1 등급의 변화를 보였고, 대부분의 환자 (89%)는 화학적 파라미터에서 ≥1 등급의 변화를 보였지만, 소수의 환자는 >1 등급 변화를 보였다. 혈액학적 파라미터의 경우, 6명의 환자는 림프구감소증이 2에서 3등급까지 악화되었고, 2명은 호중구감소증이 2등급까지 악화되었다. 화학적 파라미터의 경우, 5명의 환자에서 ALT가 2에서 3등급까지 증가하고, 2명의 환자에서 AST가 2에서 3등급까지 증가하고, 2명의 환자에서 GGT가 2에서 3등급까지 증가하고, 1명의 환자에서 CPK가 2등급 증가하였다.

[0359] 이들 결과에 기반하여, 플리티텝신 치료는 내약성이 우수하였고, 연구한 3가지 용량들 간에 안전성 차이를 검출할 수 없다는 결론이었다.

[0360] *COVID-19 환자에서의 효능*

[0361] 총 44명의 환자를 효능에 대해 평가할 수 있었다; 1.5-mg 코호트에서 1명의 환자는 플리티텝신의 제1 주입 중에 아나필락시스 반응을 경험하여 치료를 중단하였고, 효능에 대해 평가할 수 없는 것으로 간주되었다. 프로토콜-지정 효능 엔드포인트에 대한 결과는 3가지 용량 코호트에서 동등한 결과를 보여주었다 (표 2). 치료 결과는 기

준선 질병 중증도 및 바이러스 부하에 의해 유도되었다. 이들 결과와 일치하게, 최근 연구로부터 SARS-CoV-2 바이러스 부하는 질병의 중증도 및 사망률 증가와 관련이 있음을 보여주었다. 용량 코호트 전체에서, 경증 질병 환자 100% (9/9)가 15일차까지 퇴원하였고, 중등도 질병 환자는 82% (23/28) 및 중증 질병 환자 57% (4/7)와 비교된다.

표 2

엔드포인트	용량 코호트			
	1.5 mg N=14[A]	2.0 mg N=15	2.5 mg N=15	Total N=44
하기 일까지 퇴원한 환자	n (%)			
Day 8	6 (42.9)	9 (60.0)	10 (66.7)	25 (56.8)
Day 15	11 (78.6)	14 (93.3)	11 (73.3)	36 (81.8)
Day 31	13 (92.9)	14 (93.3)	13 (86.7)	40 (90.9)
1일차부터 하기 일까지의 사망률				
Day 7	0	0	0	0

[0362]

Day 15	0	0	0	0
Day 31	1 (7.1)	0	1 (6.7)	2 (4.5)
1일차부터 하기 일까지 침습적 기계적 환기 및/또는 ICU 입원이 필요한 환자				
Day 7	2 (14.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (11.4)
Day 15	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
Day 31	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
1일차부터 하기 일까지 비침습적 기계적 환기가 필요한 환자				
Day 7	3 (21.4)	0	1 (6.7)	4 (9.1)
Day 15	3 (21.4)	0	2 (13.3)	5 (11.4)
Day 31	3 (21.4)	1 (6.7)	2 (13.3)	6 (13.6)
1일차부터 하기 일까지 ICU 입원이 필요한 환자				
Day 7	2 (14.3)	1 (6.7)	2(13.3)	5 (11.4)
Day 15	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
Day 31	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.6)
하기 일에 산소 치료가 필요한 환자				
Day 7	10 (71.4)	10 (66.7)	11 (73.3)	31 (70.5)
Day 15	4 (28.6)	1 (6.7)	4 (26.7)	9 (20.5)
Day 31	0	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (6.8)
기준선에서 하기 일까지 바이러스 부하의 평균 변화[B]		log_{10} copies/mL		
Day 4	-1.58	-1.92	-2.16	-1.90
Day 7	-3.39	-2.69	-3.21	-3.07

[0363]

Day 15	-5.47	-3.62	-4.40	-4.48
Day 31	-6.06	-4.71	-5.20	-5.27
기준선에서 검출할 수 없는 바이러스 부하까지의 평균 시간, 일수	7	13	12	11

[0364]

[0365] 표 2. 연구 APLICOV-PC에서 프로토콜-지정 효능 엔드포인트의 요약

[0366] 약어: ICU = 중환자실

[0367] A: 제1 플리티덴신 주입 중에 아나필락시스 반응을 경험한 환자는 치료를 중단하였으며, 효능을 평가할 수 없는 것으로 간주되었다.

[0368] B: 39명의 환자를 기반으로한 결과: 1명의 환자는 기준선 바이러스 부하 평가를 놓쳤고, 4명의 환자는 등록 전 48시간 이내에 중합효소 연쇄 반응 검사가 양성임에도 불구하고 기준선 바이러스 부하가 정량 한계 미만이었다.

[0369] 유익-위험 고려사항

[0370] APLICOV-PC 연구에서, 대부분의 환자 (84%)는 경증에서 중등도의 질병을 가졌고, 환자의 82%는 15일차까지 퇴원하였다. 호흡 기능의 점진적인 악화 및 사이토카인 방출 증후군의 발병은 전형적으로 증상 발병 후 평균 10일차에 발생하였으므로, 15일차의 퇴원율의 엔드포인트는 생명을 위협하는 합병증의 성공적인 개선을 반영하는 것으로 간주된다.

[0371] 포스트혹 분석 (Post-hoc analyses)은 퇴원율로 평가한 치료 반응이 기준선 질병 중증도 및 바이러스 부하와 상관관계가 있었음을 보여주었다. 용량 코호트 전체에서, 경증 질환 환자의 100% (9/9)가 15일차까지 퇴원하였고, 이는 중등도 질병 환자의 82% (23/28) 및 중증 질병 환자의 57% (4/7)와 비교된다.

[0372] APLICOV-PC 연구에서, 기준선 바이러스 부하 중앙값은 6.1 log_{10} 카피/mL이었고, 15일차까지 바이러스 부하의 평균 -4.2 log_{10} 감소가 관찰되었다. 이들 결과는 플리티뎁신이 바이러스 복제를 감소시킨다는 결론을 뒷받침한다.

[0373] 약물-관련 등급 ≥3 AE의 낮은 비율 및 15일차의 높은 퇴원율, 15일차까지의 기준선 바이러스 부하의 평균 4.2-log_{10} 감소 (중등도 질병 환자의 경우 -3.0-log 감소가 보고됨)를 고려하여, COVID 19 감염으로 입원한 환자의 치료의 경우 플리티뎁신의 긍정적인 유익 위험을 보여준다.

[0374] 실시예 4

[0375] SARS-CoV-2에 대한 플리티뎁신의 활성을 vero 세포 (vero cells)를 사용한 인 비트로 분석에서 추가로 확인하였다.

[0376] 바이러스 및 세포

[0377] SARS-CoV-2는 KCDC (Korea Centers for Disease Control and Prevention)로부터 입수하였다. Vero 세포는 American Type Culture Collection (ATCC CCL-81)로부터 구입하였다.

[0378] 면역형광에 의한 용량-반응 곡선 (DRC) 분석

[0379] 화합물은 각각 DMSO 및 Ampolla (Cremophor:에탄올:물 (15:15:70))를 사용하여 20-포인트 농도로 2배 계열 희석으로 제조하였다. 세포 시딩 24시간 후에, 화합물을 5 uM의 최고 농도로 세포에서 처리하였다. 1시간 후에, 플레이트는 바이러스 감염을 위해 BSL-3 격리 시설 (BSL-3 containment facility)로 옮겼고, SARS-CoV-2를 0.0125의 MOI (multiplicity of infection)로 부가하였다. 상기 플레이트를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 투과성을 위해 세포를 4% 파라포름알데하이드 (PFA)로 24 hpi에 고정시켰다. 세포에 항-SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 (N) 1차 항체 및 488-접합된 염소 항-토끼 IgG 2차 항체로 처리하고, 면역형광 분석을 위해 Hoechst 33342로 처리하여 세포를 염색하였다. Operetta (Perkin Elmer)로 획득한 이미지를 in-house 소프트웨어를 사용하여 분석하여 세포 수 및 감염 비율을 정량분석하고, 항바이러스 활성을 각 분석 플레이트에서 양성 (모의) 및 음성 (0.5% DMSO) 대조군에 대해 정규화하였다.

[0380] XLfit 4 소프트웨어 또는 Prism7을 사용하여, Y = Bottom + (Top Bottom)/(1 + (IC_{50}/X)Hillslope) 방정식으로 S자형 용량-반응 모델에 의해 DRC를 피팅하였다. IC_{50} 값은 정규화된 활성 데이터세트-피팅 곡선으로부터 산출하였다. 모든 IC_{50} 및 CC_{50} 값은 이중으로 측정하였고, 각 분석의 질은 Z'-인자 및 변동 계수 퍼센트 (%CV)로 대조하였다.

[0381] 용량-반응 곡선은 도 32a-c에 도시하였다 (3회 반복). 청색 사각형은 바이러스 감염 억제 (%)를 나타내고, 적색 삼각형은 세포 생존율 (%)을 나타낸다. 평균 ± SD는 중복 실험으로부터 산출하였다. 플리티뎁신은 모든 실험에서 약물의 세포독성 효과가 관찰되지 않은 농도 (원형)에서 바이러스-유발 세포변성 효과 (사각형)를 억제할 수 있었다. 본 실험에서, 플리티뎁신의 IC_{50} 0.0033-0.0039 μM 대 CC_{50} 0.178-0.431 μM이며, SI는 49.95-129.92이었다.

[0382] 실시예 5

[0383] SARS-CoV-2에 대한 플리티뎁신의 활성은 vero 세포를 사용한 다른 인 비트로 분석에서 추가로 확인하였다.

[0384] 세포 배양

[0385] Vero E6 세포 (ATCC CRL-1586)는 5% 우태아 혈청 (FCS; EuroClone), 100 U/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신 및 2 mM 글루타민 (모두 ThermoFisher Scientific)이 보충된 Dulbecco 변형 Eagle 배지 (DMEM; Lonza)에서 배양하였다.

[0386] 바이러스 단리, 적정 및 시퀀싱

[0387] SARS-CoV-2 바이러스는 사전 동의를 제공한 89세 남성 환자로부터 수집한 비인두 면봉으로부터 단리하였고, 샘플 수집전 2일 동안 베타페론 (Betaferon) 및 하이드록시클로로퀸 (hydroxychloroquine)으로 치료하였다. 상기 면봉을 3 mL 배지 (Deltaswab VICUM)에 수집하여 점도를 줄이고, 사용할 때까지 -80℃에서 저장하였다. Vero E6 세포를 1.5 x 10^6개의 세포로 세포 배양 플라스크 (25 cm^2)에서 밤새 배양한 후에, 37℃ 및 5% CO_2에서 1시간 동안, 처리된 샘플 1 mL로 접종하였다. 그 후에, 2% FCS-보충된 DMEM 4 mL를 공급하고, 세포를 48시간 동안 인큐베이션하였다. 상등액을 수확하고, 200 xg로 10분 동안 원심분리하여 세포 데브리스를 제거하고, -80℃에서 저장하였다. 세포는 세포변성 효과에 대해 매일 평가하였고, 상등액은 SARS-CoV-2 UpE, RdRp 및 N 분석을 사용하여 바이러스 RNA 추출 및 특정 RT-qPCR을 수행하였다 (Corman et al., 2020). 상기 바이러스를 두 계대 동안 증식시키고, 바이러스 스톡은 Vero E6으로부터 상등액을 수집하여 준비하였다.

[0388] Indimag Pathogen 키트 (Indical Biosciences)를 사용하여 바이러스 스톡으로부터 바이러스 RNA를 직접 추출하고, 올리고-dT 및 랜덤 헥사머를 사용하는 PrimeScript™ RT 시약 키트 (Takara)를 사용하여 제조자의 프로토콜에 따라 cDNA로 전사하였다. SWIFT 앰플리콘 SARS-CoV-2 패널 (Swift Biosciences)을 사용하여 DNA 라이브러리 제조를 수행하였다. Illumina MiSeq 플랫폼 및 300bp paired-end 시퀀싱 키트에 로딩되는 라이브러리를 시퀀싱하였다. 서열 판독은 품질 필터링하였고, 어댑터 프라이머 서열은 트리모매틱 (trimmomatic)을 사용하여 트리밍하였다. 증폭 프라이머 서열은 cutadapt (Martin, 2011)를 사용하여 제거하였다. 그 다음에 시퀀싱 판독은 bowtie2 tool -(Langmead, B. and Salzberg, S, 2012)을 사용하여 코로나바이러스 참조 (NC_045512.2)에 대해 맵핑하였다. 컨센서스 게놈 서열은 samtools (Li et al., 2009)을 사용하여 18x1800x879 평균 적용범위에서 수득된 정렬로부터 요청되었다. 게놈 서열은 GISAID repository (http://gisaid.org)에 기탁되었고, 기탁번호는 EPI_ISL_510689이다.

[0389] 화합물

[0390] 플리티뎁신은 1/5 계열 희석으로 100 μM 내지 0.0512 nM 범위의 농도로 사용하였고, 또한 1/3 희석으로 10 μM 내지 0.5 nM에서 분석하였다.

[0391] 항바이러스 활성

[0392] 증가하는 농도의 플리티뎁신을 $10^{1.8}$ $TCID_{50}$/mL의 SARS-CoV-2와 함께 Vero E6 세포에 부가하였고, 농도는 세포변성 효과의 50%를 달성하는 농도이다. 비-노출된 세포를 감염의 음성 대조군으로 사용하였다. 임의의 약물-관련 세포독성 효과를 검출하기 위해, Vero E6 세포를 증가하는 약물 농도의 존재하에, 그러나 바이러스의 부재하에 동등하게 배양하였다. 바이러스 또는 약물의 세포변성 또는 세포독성 효과는 감염 후 3일차에 CellTiter-Glo 발광 세포 생존율 분석 (Promega)을 사용하여 측정하였다. 발광은 Fluoroskan Ascent FL 발광계 (ThermoFisher Scientific)에서 측정하였다.

[0393] IC_{50} 산출 및 통계학적 분석

[0394] 반응 곡선을 가변 기울기가 있는 4-파라미터 로지스틱 곡선으로 산출된, 비-선형 적합 회귀 모델로 조정하였다. 바이러스에 노출되지 않은 세포를 감염의 음성 대조군으로 사용하였고, 생존율을 100%로 설정하고, 데이터를 정규화하고 세포변성 효과의 퍼센트를 산출하는데 사용하였다. 100%로부터의 통계적 차이는 하나의 샘플 t 테스트로 평가하였다. 모든 분석 및 수치는 GraphPad Prism v8.0b 소프트웨어로 생성되었다.

[0395] 증가하는 농도의 플리티뎁신의 존재하에 고정된 농도의 SARS-CoV-2에 노출된 Vero E6 세포에 대한 세포변성 효과를 도 33에 도시하였다. 약물은 1/3 희석으로 10 μM 내지 0.5 nM 범위의 농도로 사용하였다. 2회 반복한 하나의 대표적인 실험으로부터 가변 반응 곡선에 대한 비-선형 피팅이 표시된다 (사각형). 본 실험의 특정 IC_{50} 값

이 도면에 표시되어 있다. 바이러스의 부재하에 증가하는 농도의 플리티뎁신에 노출된 Vero E6 세포에 대한 세포독성 효과가 또한 표시된다 (원형).

[0396] 일정 농도의 SARS-CoV-2를 증가하는 농도의 플리티뎁신과 혼합하였고, Vero E6 세포에 부가하였다. 약물-유발 세포독성을 대조하기 위해, Vero E6 세포를 또한 SARS-CoV-2의 부재하에 증가하는 농도의 플리티뎁신과 배양하였다. 플리티뎁신은 약물의 세포독성 효과가 관찰되지 않은 농도 (회색 원형)에서 바이러스-유발 세포변성 효과 (적색 사각형)를 억제할 수 있었다. 각 2회 반복한 2개의 실험에서 플리티뎁신의 평균 IC_{50} 값 및 표준 편차는 0.06 ± 0.02 μM이었다.

[0397] 실시예 6 중등도 COVID 19 감염 관리를 위해 입원이 필요한 성인 환자에서 대조군에 대한 2가지 용량 수준의 플리티뎁신의 효능 및 안전성을 결정하기 위한 3상, 다기관, 무작위, 대조 시험

[0398] **적용:** 중등도 COVID 19 감염 관리를 위해 입원한 환자의 치료

[0399] **목적:**

[0400] 1차 목적:

[0401] • (i) 하기 11-포인트의 WHO (World Health Organization) 임상 진행 척도에서 카테고리 0 내지 2를 충족하고, (ii) 퇴원 시에 Barthel 지수 >90/100을 가지며, (iii) 31일차까지 COVID-19 감염에 대한 재입원이 없는 것으로 정의되는, 8일차 (±1)까지 완전한 회복을 달성한 환자의 퍼센트로 플리티뎁신 1.5 또는 2.5 mg 대 대조군 비교

[0402] 0: 감염되지 않음, 바이러스 RNA가 검출되지 않음

[0403] 1: 무증상, 바이러스 RNA 검출

[0404] 2: 유증상, 독립적

[0405] 3: 유증상, 도움이 필요함

[0406] 4: 입원, 산소 요법 없음 (격리를 위해 입원한 경우, 보행 환자로 상태 기록)

[0407] 5: 입원, 마스크 또는 코 삽입관 (nasal prongs)으로 산소 공급

[0408] 6: 입원, 비침습적 환기 (NIV) 또는 고유량으로 산소 공급

[0409] 7: 삽관 및 기계적 환기. $pO_2/FIO_2 \geq 150$ 또는 $SpO_2/FIO_2 \geq 200$

[0410] 8: 기계적 환기 $pO_2/FIO_2 < 150$ ($SpO_2/FIO_2 < 200$) 또는 혈압상승제

[0411] 9: 기계적 환기 $pO_2/FIO_2 < 150$ 및 혈압상승제, 투석 또는 ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)

[0412] 10: 사망

[0413] 본 연구의 주요 2차 목적은 하기에 대해 플리티뎁신 1.5 및 2.5 mg 대 대조군을 비교하는 것이다:

[0414] • 환자가 (i) 상기 11-포인트의 WHO 임상 진행 척도에서 카테고리 0 내지 2를 충족하고, (ii) 퇴원 시에 Barthel 지수가 >90/100이며, (iii) COVID-19 감염으로 인한 후속 재입원이 없는 경우, 제1 일로서 정의되는 1일차부터 후속 31일차까지, 완전 회복에 걸리는 시간 (일수)

[0415] • 8일차 (±1)에 11-카테고리 WHO 임상 진행 척도에 의해 평가한 임상 상태

[0416] 본 연구의 다른 2차 목적은 하기와 같다:

[0417] • 치료-발생 유해 사례 (TEAE), 등급 ≥3 TEAE, 중증 유해 사례 (SAE) 및 중증 유해 반응 (SAR)에 기반하는, 안전성 및 내약성

[0418] • 1차 엔드포인트에서 두 그룹이 대조군보다 유의미하게 더 양호한 경우에 플리티뎁신 그룹들 (1.5 mg 대 2.5 mg) 간의 효능 및 안전성/내약성 비교.

[0419] • 풀링된 (pooled) 플리티뎁신 그룹 대 대조군에 대해, 상기 정의한 바와 같이, 8일차 (±1)까지 완전한 회복

을 달성한 환자의 퍼센트 비교.

[0420] • COVID-19 감염으로 재입원을 필요로 하는 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0421] • 4, 15 및 31일차에 11-카테고리 WHO 임상 진행 척도로 평가한, 각 연구 그룹의 임상 상태

[0422] • 각 연구 그룹에 대한 산소 요법 기간 (일수)

[0423] • 4, 8, 15 및 31일차에 고유량 산소를 필요로 하는 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0424] • 4, 8, 15 및 31일차에 비침습적 기계적 환기를 필요로 하는 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0425] • 4, 8, 15 및 31일차에 침습적 기계적 환기 또는 ECMO를 필요로 하는 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0426] • 4, 8, 15 및 31일차에 중환자실 (ICU) 입원이 필요한 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0427] • 각 연구 그룹에 대한 ICU 입원 기간

[0428] • 4, 8, 15 및 31일차에 후속 항바이러스 요법 또는 면역조절 약물을 투여받는 환자의 퍼센트

[0429] • 원내 감염 (nosocomial infection)이 있는 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0430] • 4, 8, 15 및 31일차에 각 연구 그룹의 사망률

[0431] • 구강-비인두 삼출물 샘플로부터 정량적 중합효소 연쇄 반응 (qPCR)으로 측정한 바와 같이, 연구 약물 투여 전 1일차부터 8일차까지 각 연구 그룹의 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2) 바이러스 부하의 변화

[0432] • 구강-비인두 삼출물 샘플로부터 qPCR로 측정한 바와 같이, 8일차에 SARS-CoV-2 바이러스 부하가 검출되지 않은 각 연구 그룹의 환자의 퍼센트

[0433] 각 연구 그룹에서 염증유발 바이오마커 (C-반응성 단백질 [CRP], 락테이트 탈수소효소 [LDH], 페리틴, 인터루킨 [IL]-6, IL-1β, IL-10 및 종양 괴사 인자 알파 [TNFα])에 대한 기준선으로부터 2, 3, 4, 8, 15 및 31일차까지의 변화

[0434] 방법론/연구 디자인:

[0435] 이는 중등도의 COVID 19 감염의 관리를 위해 병원 입원 및 O2 보충이 필요한 성인을 1:1:1로 무작위로 배정하여 하기를 수행하는, 다기관, 공개 라벨, 대조된 3상 연구이다:

[0436] • 플리티덴신 1.5 mg 그룹: 환자에게 플리티덴신 1.5 mg/day 정맥내 (IV)를 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day 경구 투여 (PO)/IV 투여.

[0437] • 플리티덴신 2.5 mg 그룹: 환자에게 플리티덴신 2.5 mg/day IV를 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV와 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day PO/IV 투여.

[0438] • 대조군 그룹: 환자에게 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV를 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day PO/IV 투여. 또한, 지역 치료 지침에 따라, 환자에게 1일차에 렘데시비르 200 mg을 IV 투여한 다음에, 2 내지 5일차에 100 mg/day IV를 투여할 수 있다.

[0439] 무작위 배정은 2가지 요인에 대해 계층화될 것이다:

[0440] • 환자가 대조군 그룹으로 무작위 배정된 경우 렘데시비르를 투여할 의도 (예 대 아니오); 및

[0441] • Charlson 동반질환 지수 (Comorbidity Index)13,14 (0-1 대 >1)

[0442] 1일차의 치료 개시로부터, 환자는 적어도 4일 내지 31일차까지 병원에서 추적하거나, 또는 31일차까지 발생한 TEAE의 치유/안정화까지 추적할 것이다. 8일차 이전에 퇴원한 환자는 8일 및 31일차에 평가를 위해 외래 진료소를 방문할 것이다 (부록 5).

[0443] IDMC (Independent Data Monitoring Committee)는 시험 요건에 따른 요약 안전성 데이터 분석을 포함하여 연구 수행 (안전성 및 1차 엔드포인트)을 감독할 것이다.

[0444] 진단, 및 주요 포함 및 제외 기준:

[0445] 하기는 포함 기준이다:

[0446] 1. 임의의 연구 특정 절차 및 연구 치료를 개시하기 전에 얻어진 서명된 사전 동의서

[0447] 2. 연구실은 1일차 연구 치료 전 48시간 이내에 수집된 구강/비인두 삼출물 (또는 다른 호흡기 표본)로부터 지역 실험실에서 정성적 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 결정되는 SARS-CoV-2 감염을 확인하였다.

[0448] 3. 하기 기준에 따라 정의된, 중등도 SARS-CoV-2 (COVID 19) 감염의 관리를 위해 임상적으로 표시된 바와 같이 병원에 입원:

[0449] • SARS-CoV-2에 대한 PCR 테스트 양성

[0450] • 경증 질병의 증상 또는 운동 시 숨가쁨을 포함할 수 있는, COVID 19의 중등도 질병의 증상

[0451] • 호흡률 분당 ≥ 20회 호흡수, <30회인 호흡수, 해수면에서 실내 공기에서 SpO2 > 93%, < 95%, 심박수 분당 ≥ 90, <125회의 심박수, 및 O2 보충을 필요로 하는 COVID 19의 중등도 질병을 시사하는 임상 징후

[0452] • 휴식시 숨가쁨 또는 호흡 곤란을 포함할 수 있는, 중증 질병을 나타내는 임상 징후가 없음

[0453] 4. 1일차에 연구 치료의 개시 최소 6일 전에 COVID 19 증상의 발병

[0454] 5. 18세 이상의 남성 또는 여성

[0455] 6. 적절한 골수, 간, 신장 및 대사 기능 (지역 실험실에서 수행한 하기 테스트에 의해 정의됨):

[0456] • 절대 호중구 계수 ≥1000/mm3 (1.0 x 109/L)

[0457] • 림프구 계수 ≥500/mm3 (0.5 x 109/L)

[0458] • 혈소판 계수 ≥100 000/mm3 (100 x 109/L)

[0459] • 헤모글로빈 >9.0 g/dL

[0460] • 알라닌 트란스아미나제 (ALT), 아스파르테이트 트란스아미나제 (AST) ≤3 x 정상의 상한 (upper limit of normal: ULN)

[0461] • 혈청 빌리루빈 ≤1 x ULN (길버트 증후군이 기록된 경우 ≤3 x ULN)

[0462] • 산출된 크레아티닌 청소율 ≥30 mL/min (Cockcroft and Gault formula)

[0463] • 크레아틴 포스포키나제 ≤2.5 x ULN

[0464] 7. 31일차까지 다른 중재적 임상 시험에 참여하지 않기로 동의함.

[0465] 8. 생식 능력이 있는 여성은 연구 등록 시에 지역 실험실에서 혈청 임신 테스트 음성을 받아야 하며, 수유 중이 아니어야 함.

[0466] 9. 가임기 파트너가 있는 남성 및 여성은 연구 치료 중 및 플리티뎁신의 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 함.

[0467] 하기는 제외 기준이다:

[0468] 1. COVID 19를 제외한 모든 이유로 만성 산소 요법 또는 일상 생활 활동에 대한 도움이 필요한, 일반적인 건강 상태의 기준선 전 (즉, 이전 달) 장애가 있는 대상체

[0469] 2. COVID 19 감염의 치료를 위한 다른 임상 시험에 참여하거나, 또는 이전에 임상 시험에 등록되어 현재 추적 관찰 중인 환자, 또는 이전에 COVID 19 백신을 접종한 환자

[0470] 3. 하기 중 적어도 1가지를 필요로 하는 자원 활용을 기반으로, 무작위 배정 시에 호흡 부전의 증거: 기관내 삽관 및 기계적 환기, 고유량 비강 캐뉼러로 전달되는 산소, 비침습적 양압 환기, ECMO 또는 호흡 부전의 임상 진단 (즉, 선행 요법 중 하나에 대한 임상적 필요가 있지만, 자원 제한 설정으로 선행 요법을 투여할 수 없음)

[0471] 4. SARS-CoV-2 (COVID 19)의 관리를 위해 임상적으로 지시된 환자, 여기서 기준 질병 중증도가 중증으로 평가됨 (표준 RT PCR 분석 또는 동등한 테스트에서 양성 반응이 나온 경우, COVID 19의 중증 질환을 시사하는 증상, 이는 중등도의 질병의 임의의 증상 또는 휴식 시 숨가쁨, 또는 호흡 곤란, COVID 19의 중증 전신 질환을 나타내는 임상 징후, 예컨대 호흡수 분당 ≥30회, 심박수 분당 ≥125회, SpO2 해수면의 실내 공기에서 ≤93%, 또는 PaO2/FiO2 <300).

[0472] 5. 등록전 4주 이내에 COVID 19 감염에 대한 항바이러스제, IL 6 수용체 억제제, 코르티코스테로이드 또는 면역조절제로 치료를 받은 환자

[0473] 6. 연구 등록전 지난 4주 이내에 생백신 접종 이력; 등록전 4주 이내 또는 연구 기간 중에 약독화된 인플루엔자 생백신을 투여받아서는 안되는 대상체

[0474] 7. 등록전 8주 이내 또는 연구 기간 중에 클로로퀸 또는 유도체로 치료를 받은 환자

[0475] 8. 강력한 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 억제제 또는 유도제로 치료를 받고 있는 경우

[0476] 9. 치료를 받고 적절히 제어된 (검출할 수 없는) 인간 면역결핍 바이러스 감염 환자를 제외하고, 치료가 필요한 바이러스성 질병 (COVID 19 제외)

[0477] 10. 스크리닝 시에 3중 심전도 (ECG)를 기반으로, Fridericia 공식 연장 (Fridericia's formula prolongation)을 사용하여 수정된 QT 간격이 남성의 경우 >450 msec 또는 여성의 경우 >470 msec

[0478] 11. 임의의 타입의 기존 신경병증 등급 ≥2

[0479] 12. 활성 성분 또는 임의의 부형제 (만니톨, 마크로골글리세롤 하이드록시스테아레이트 및 에탄올)에 대한 과민증

[0480] 13. 임신한 여성 (스크리닝 시에 가임 여성 모두에 대해 혈청 임신 테스트 음성 필수) 또는 모유 수유 중인 여성

[0481] 14. 적어도 1가지의 프로토콜-지정된 피임 방법을 사용하지 않은 가임기 파트너가 있는 남성 및 여성 (수술로 불임이 아니거나 또는 >12개월 무월경으로 정의된 폐경후 여성)

[0482] 15. 조사자의 의견으로 환자의 안전을 위태롭게 하거나 또는 잠재적으로 환자 순응도 또는 연구의 안전성/유효성 관찰에 영향을 미칠 수 있는 임의의 다른 임상적으로 유의미한 의학적 병태 또는 실험실 이상.

[0483] <u>테스트 제품, 용량 및 투여 방식:</u>

[0484] 2 mg의 플리티덴신 분말이 들어 있는 바이알로 주사용 플리티덴신이 제공된다. 투여를 위해, 플리티덴신용 용매 4 mL를 부가하여 바이알 내용물을 재구성하여 0.5 mg/mL 플리티덴신을 만니톨, 마크로골글리세롤 하이드록시스테아레이트 및 에탄올 부형제와 함유하는 약간 황색을 띤 용액을 수득하였다. 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 주사용 5% 글루코스를 함유하는 IV 백 (bag)에 필요한 양의 플리티덴신 재구성 용액을 부가하고, 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여하였다.

[0485] 플리티덴신 관련 주입 반응을 방지하기 위해, 모든 환자는 플리티덴신 주입을 시작하기 20 내지 30분 전에 하기 약물을 투여받아야 한다:

[0486] • 온단세트론 8 mg IV (또는 등가물; 참고: 온단세트론은 QT 평가 [1 내지 3일차] 동안 교정된 QT 간격 [QTc] 하위연구에 있는 환자에게는 금지된 약물임)

[0487] • 디펜하이드라민 염산염 25 mg IV (또는 등가물)

[0488] • 라니티딘 50 mg IV (또는 등가물)

[0489] • 덱사메타손 6.6 mg IV

[0490] 또한, 4일 및 5일차에, 플리티뎁신으로 치료한 환자는 온단세트론 4 mg을 1일 2회 PO로 투여해야 한다.

[0491] 참조 요법, 용량, 투여 제형 및 투여 방식:

[0492] 덱사메타손: 플리티뎁신 및 대조군 그룹 모두의 환자에게 1 내지 3일차에 덱사메타손 6.6 mg/day IV를 투여한 후에, 4일차부터 최대 10일차까지 (환자의 임상 병태 및 전개에 따른 의사의 판단에 따라) 덱사메타손 6 mg/day PO/IV 투여할 것이다.

[0493] 렘데시비르: 지역 치료 지침과 일치하게, 대조군 그룹으로 무작위 배정된 환자에게 1일차에 렘데시비르 200 mg IV를 투여한 후에, 2 내지 5일차에 100 mg/day IV 투여할 수 있다.

[0494] BSC (Best Supportive Care): National Institute of Health COVID 19 치료 가이드라인 (www.covid19treatmentguidelines.nih.gov) 또는 다른 국가 가이드라인과 일치하는 BSC를 모든 연구 참가자에게 제공할 것이다.

[0495] 실시예 7 응급실에서 퇴원 시에 COVID-19를 가진 성인 환자에서 플리티뎁신을 사용한 단일-라인 치료의 안전성 및 바이러스 부하 감소를 평가하기 위한 공개 라벨 무작위 II상 연구

[0496] **적용:** 경증 타입 COVID 19 감염 환자의 치료

[0497] 항원 테스트 양성 또는 PCR 테스트 양성일 수 있는 진단 방법을 통해 COVID-19 감염이 진단된, 급성 임상 감염 (이전 5일 내에 증상 발병)을 나타내는 경우 환자는 본 연구에 포함될 것이다.

[0498] 본 연구는 2개의 그룹을 포함한다:

[0499] 그룹 A) 90분 (± 10분)의 저속 주입으로 투여된 7.5 mg 플리티뎁신의 단일 용량 + 참여 센터의 일상적인 임상 시험에 따른 증상 치료.

[0500] 그룹 B) 참여 센터에서 통상적인 임상 실시에 따른 증상 치료.

[0501] 모든 환자에게 플리티뎁신 주입 20-30분 전에 하기 예방 약물을 투여하였다:

[0502] - 디펜하이드라민 염산염 25 mg i.v.,

[0503] - 라니티딘 50 mg i.v.

[0504] - 덱사메타손 6.6 mg 정맥내

[0505] - 온단세트론 8 mg i.v. 15분의 저속 주입.

[0506] 온단세트론 4 mg을 플리티뎁신 투여 후 3일 동안 12시간마다 경구 투여하여 약물로 인한 오심 및 구토를 완화하였다. 플리티뎁신을 아침에 투여하는 경우, 환자는 오후에 온단세트론의 제1 용량을 투여하였다.

[0507] 본 연구는 환자에게 투여된 플리티뎁신의 단일 용량으로 바이러스 부하를 감소시킨다는 것을 보여줄 것이다. 이는 투여 후 6일차에 복제 주기 역치 (Ct) 값이 30을 초과하는 (Ct>30) 것으로 표시될 수 있다. 예를 들어, 본 연구는 응급실에서 퇴원해야 하는 COVID-19 감염 환자에게 단일 용량의 플리티뎁신을 투여한 경우 복제 주기 역치 (Ct) 값이 30을 초과하는 (Ct>30) 것으로 표시되는 응급실 퇴원 후 6일차에 바이러스 부하 감소를 보여준다. 이는 기준선으로부터 SARS-CoV-2 바이러스 부하의 감소로 표시될 수 있다. 이는 투여 후 입원이 필요한 환자의 퍼센트의 감소로 표시될 수 있다. 이는 투여 후 침습적 기계적 환기 및/또는 ICU 입원이 필요한 환자의 퍼센트의 감소로 표시될 수 있다. 이는 지속되는 질병과 관련된 후유증이 발생하는 환자의 감소로 표시될 수 있다. 이는 좋지 않은 예후 기준 (예: 림프구감소증, LDH, D-이량체 또는 PCR 포함)으로 선택된 분석 파라미터가 정상화된 환자의 퍼센트의 증가로 표시될 수 있다. 이는 예를 들어 두통, 발열, 기침, 피로, 호흡곤란 (숨가쁨), 근관절통 또는 설사를 포함하는, 임상 기준이 정상화된 (증상의 소실) 환자의 퍼센트의 증가로 표시될 수 있다.

[0508] 본 연구는 플리티뎁신을 사용한 단일-용량 치료로 6일차에 환자의 SARS-CoV-2 바이러스 부하를 제거할 수 있음을 보여줄 것이며, 이는 여러 연구에 따르면, 임상 개선으로 이어지며, 그러므로 입원, ICU 및 사망으로 이해되

는 합병증의 감소로 이어진다. 단기간내 환자의 예후를 개선하는 것에 추가하여, 바이러스 부하의 감소는 2가지 다른 목적에 대한 핵심으로 여겨진다. 첫째, 슈퍼전파자로 알려진, 높은 바이러스 부하 (TC <25)를 갖는 무증상 또는 그다지 증상이 없는 환자의 감염력 감소. 둘째, 바이러스 부하를 줄이는 것은 COVID 지속 또는 장기 COVID로 알려진 장기 합병증을 피하는데 결정적일 수 있다.

[0509] 검증된 플리티뎁신 집단 약동학적 모델 (Nalda-Molina R, et al. Population pharmacokinetics meta-analysis of plitidepsin (Aplidin) in cancer subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jun;64(1):97-108. doi: 10.1007/s00280-008-0841-4)을 사용하여, 총 혈장 농도가 추정된 폐 목표 농도에 도달할 것인지를 확인하였다. 도 38은 결과를 보여주고 있으며, 6일 초과 동안 IC50 및 IC90 이상의 혈장 농도를 수득할 수 있음을 알 수 있다.

참고 문헌

- Almazan, F., Galan, C., Enjuanes, L., 2004. The nucleoprotein is required for efficient coronavirus genome replication. J. Virol. 78, 12683–12688. 10 Baric et al., **1988**
- Baric, R.S., Nelson, G.W., Fleming, J.O., Deans, R.J., Keck, J.G., Casteel, N., Stohlman, S.A. Interactions between coronavirus nucleocapsid protein and viral RNAs: implications for viral transcription. J. Virol. **1988,** 62, 4280–4287
- Escors, D., Camafeita, E., Ortego, J., Laude, H., Enjuanes, L. Organization of two transmissible gastroenteritis coronavirus membrane protein topologies within the virion and core. J. Virol. **2001,**75, 12228–12240.
- Fang, S.G.; Shen, H.; Wang, J.; Tay, F.P.; Liu, D.X. Proteolytic processing of polyproteins 1a and 1ab between non-structural proteins 10 and 11/12 of Coronavirus infectious bronchitis virus is dispensable for viral replication in cultured cells. *Virology* **2008**, *379*, 175–180.
- Graham, R.L.; Donaldson, E.F.; Baric, R.S. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 836–848.
- Lai, M.M.; Cavanagh, D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* **1997**, *48*, 1–100.
- Losada A, Berlanga JJ, Molina-Guijarro JM, Jiménez-Ruiz A, Gaggo F, Avilés P, de Haro C, Martínez-Leal JF., Generation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of autophagy by plitidepsin induces proteotoxic apoptosis in cancer cells. Biochem Pharmacol. **2020** Feb; 172:113744
- Losada A, Muñoz-Alonso MJ, García C, Sánchez-Murcia PA, Martínez-Leal JF, Domínguez JM, Lillo MP, Gago F, Galmarini CM., Translation Elongation Factor eEF1A2 is a Novel Anticancer Target for the Marine Natural Product Plitidepsin. Sci Rep. **2016** 7;6:35100
- Losada A, Muñoz-Alonso MJ, Martínez-Díez M, Gago F, Domínguez JM, Martínez-Leal JF, Galmarini CM., Binding of eEF1A2 to the RNA-dependent protein kinase PKR modulates its activity and promotes tumour cell survival. Br J Cancer. **2018**;119(11):1410-1420
- M. D. Vera and M. M. Joullié, Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research Med. Res. Rev., **2002**, 22, 102
- Pyrc, K.; Berkhout, B.; van der Hoek, L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* **2007**, *81*, 3051–3057.
- Rabouw HH, Langereis MA, Knaap RC, Dalebout TJ, Canton J, Sola I, Enjuanes L, Bredenbeek PJ, Kikkert M, de Groot RJ, van Kuppeveld FJ., Middle East Respiratory Coronavirus Accessory Protein 4a Inhibits PKR-Mediated Antiviral Stress Responses. PLoS Pathog. **2016,** 26;12(10):e1005982.
- Remington s Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., **1995**
- Risco, C., Anton, I.M., Enjuanes, L., Carrascosa, J.L. The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. J. Virol. **1996,** 70, 4773- 4777
- Snijder, E.J.; Bredenbeek, P.J.; Dobbe, J.C.; Thiel, V.; Ziebuhr, J.; Poon, L.L.; Guan, Y.; Rozanov, M.; Spaan, W.J.; Gorbalenya, A.E. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* **2003**, *331*, 991–1004

[0510]

- Stark G.R., Kerr, I.M., Williams, B.R., Silverman, R.H., and Schreiber, R.D., How cells respond to interferons. Annu. Rev. Biochem. **1998**, 67**:** 227–264.
- Stohlman, S.A., Baric, R.S., Nelson, G.N., Soe, L.H., Welter, L.M., Deans, R.J. Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. J. Virol. **1988,** 62, 4288–4295
- Sturman, L.S., Holmes, K.V., Behnke, J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. J. Virol. **1980,**33, 449–462.
- Williams B.R. PKR; a sentinel kinase for cellular stress. Oncogene. **1999**;18:6112–6120
- Xin Z, Hongyan S, Jianfei C, Da S, Changlong L, Li F., EF1A interacting with nucleocapsid protein of transmissible gastroenteritis coronavirus and plays a role in virus replication. Vet Microbiol. **2014**, 27;172(3-4):443-8
- Xu, Jiabao & Zhao, Shizhe & Teng, Tieshan & Abdalla, Abualgasim & Zhu, Wan & Xie, Longxiang & Wang, Yunlong & Guo, Xiangqian., Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Viruses. **2020**, 12. 244.
- Zhou, B., Liu, J., Wang, Q., Liu, X., Li, X., Li, P., Ma, Q., Cao, C. The nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus inhibits cell cytokinesis and proliferation by interacting with translation elongation factor 1 alpha. J. Virol. **2008,** 82, 6962–6971.
- 1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526-2533;
- 2. Technical document. Clinical management of COVID-19: hospital care. Date: 03/19/2020 Source: Ministry of Health. Spain.
- 3. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). Neth J Med. 2018 Jan; 76 (1): 4-13.
- 4. Lim WS1, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009 Oct; 64 Suppl 3: iii1-55. doi: 10.1136 / thx.2009.121434.]
- 5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13: 101623
- 6. Contingency plan for intensive medicine services against the pandemic COVID-19 of the Spanish Society of Intensive Nursing and Coronary Units.
- 7. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982 Mar; 38 (1): 143-51.
- 8. Rinehart KL Jr, Gloer JB, Hughes RG et al. Didemnins: antiviral and antitumor depsipeptides from a caribbean tunicate. Science. 1981 May 22; 212 (4497): 933-5.
- 9. Canonico PG, Pannier WL, Huggins JW, Rienehart KL. Inhibition of RNA viruses in vitro and in Rift Valley fever-infected mice by didemnins A and B. Antimicrob Agents Chemother. 1982 Oct; 22 (4): 696-7.
- 10. Losada, A., et al., Translation Elongation Factor eEF1A2 is a Novel Anticancer Target for the Marine Natural Product Plitidepsin. Sci Rep, 2016. 6: p. 35100.
- 11. Mateyak, M.K. and T.G. Kinzy, eEF1A: thinking outside the ribosome. J Biol Chem, 2010. 285 (28): p. 21209-13.

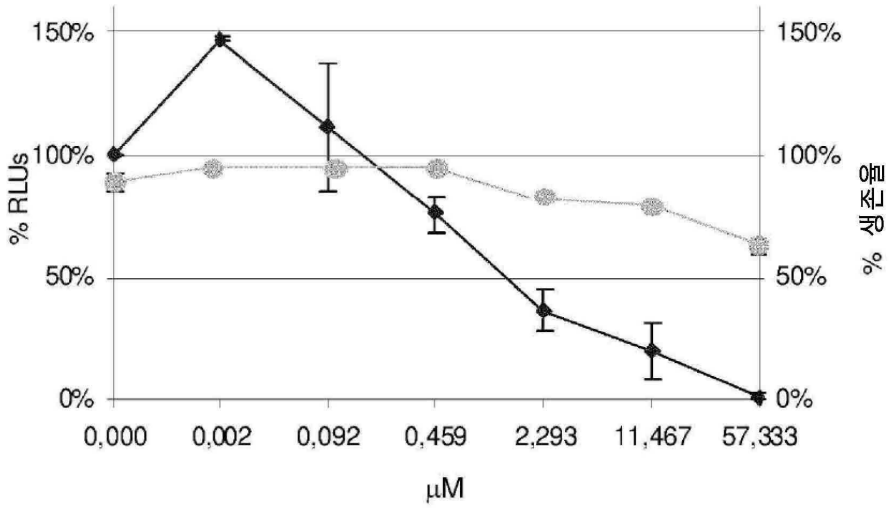
[0511]

- 12. Zhou, B., et al., The nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus inhibits cell cytokinesis and proliferation by interacting with translation elongation factor 1alpha. J Virol, 2008. 82 (14): p. 6962-71.
- 13. Ma-Lauer, Y., et al., Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. Antiviral Res, 2020. 173: p. 104620.
- 14. Cervantes-Barragan, L., et al., Dendritic cell-specific antigen delivery by coronavirus vaccine vectors induces long-lasting protective antiviral and antitumor immunity. mBio, 2010. 1 (4).
- 15. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research 2020; 30: 269–271.
- 16. PharmaMar, data on file; VPT1992 / 2014.
- 17. PharmaMar, data on file; VPT2678 / 2014.
- 18. Maroun, J.A., et al., Phase I study of Aplidine in a dailyx5 one-hour infusion every 3 weeks in patients with solid tumors refractory to standard therapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study: NCIC CTG IND 115. Ann Oncol, 2006. 17 (9): p. 1371-8.
- 19. Nalda-Molina R, et al. Population pharmacokinetics meta-analysis of plitidepsin (Aplidin) in cancer subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jun; 64 (1): 97-108. doi: 10.1007 / s00280-008-0841-4.

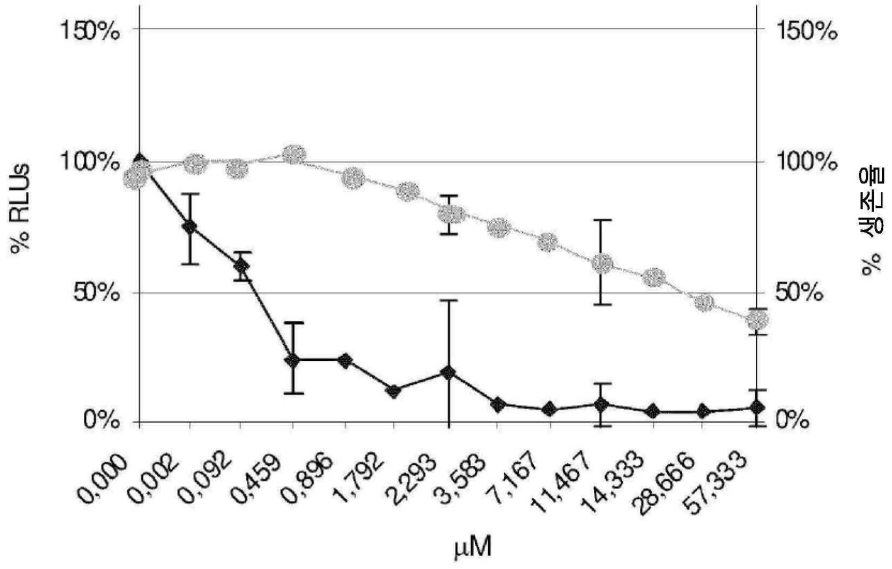
[0512]

도면

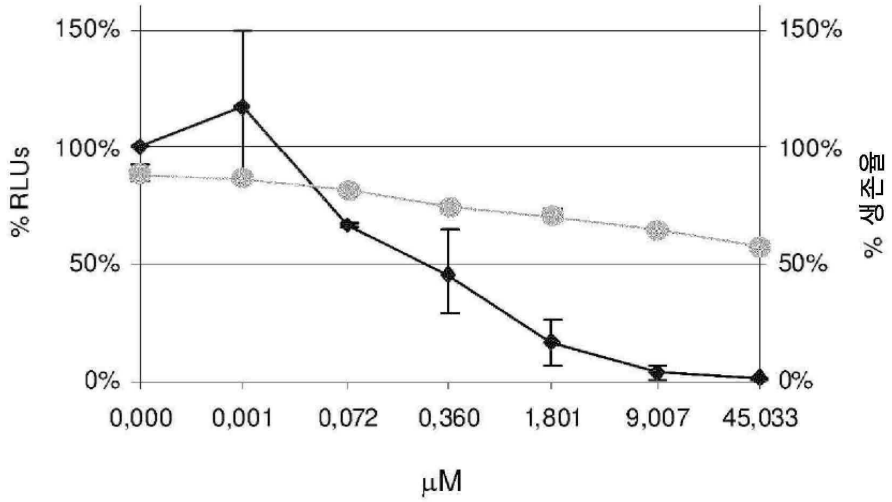
도면1a



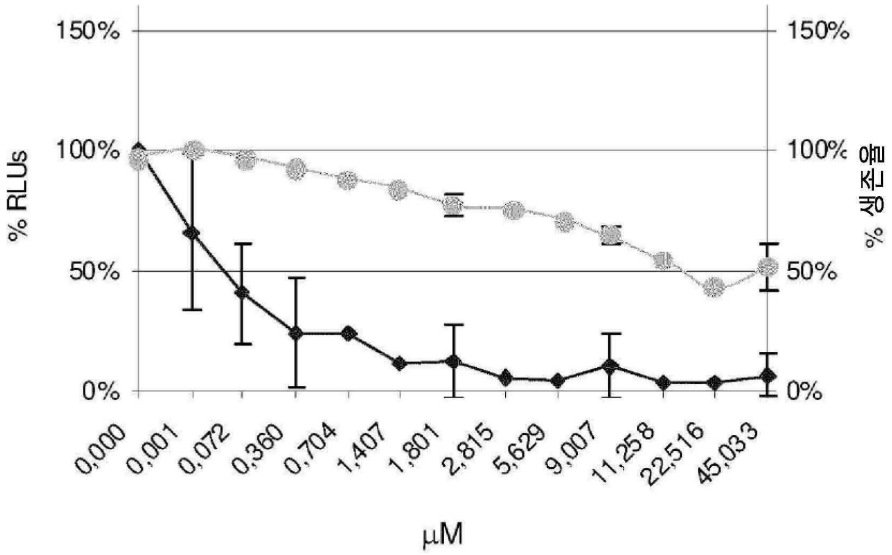
도면1b


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,002
0,092
0,459
0,896
1,792
2,293
3,583
7,167
11,467
14,333
28,666
57,333
μM

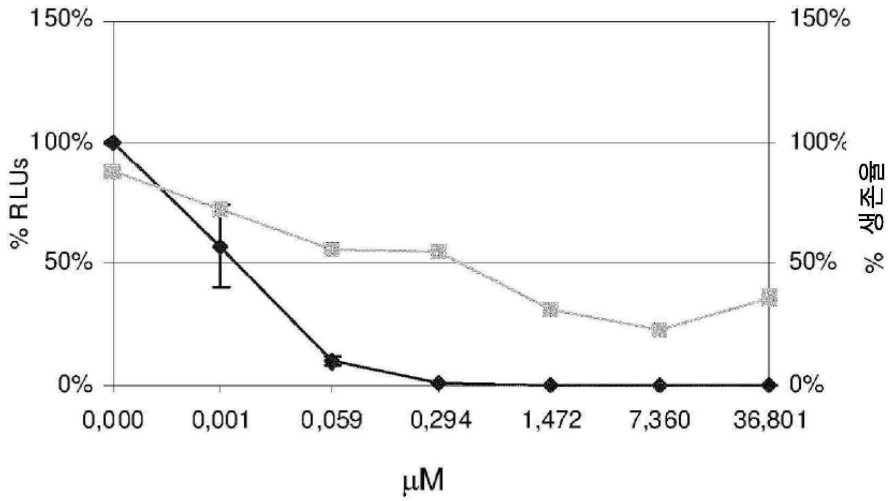
도면2a


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,001
0,072
0,360
1,801
9,007
45,033
μM

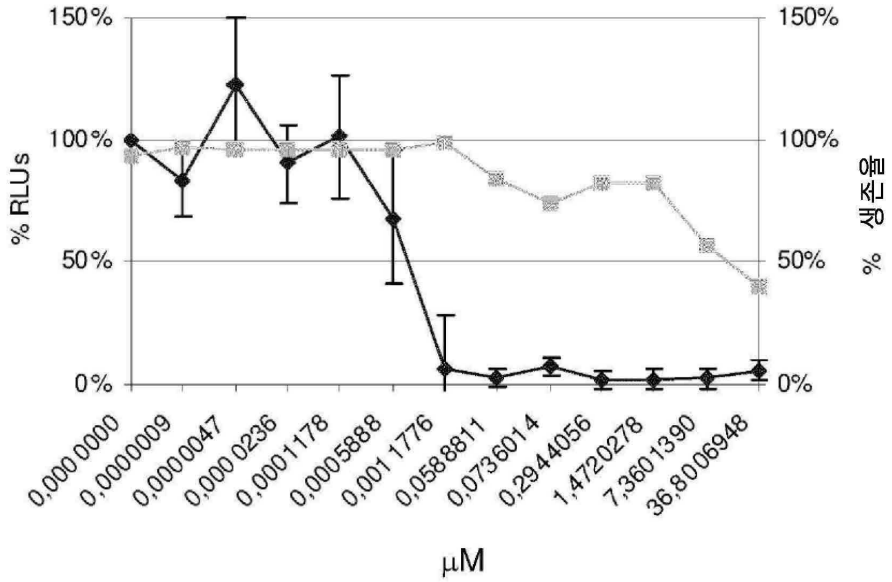
도면2b


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,001
0,072
0,360
0,704
1,407
1,801
2,815
5,629
9,007
11,258
22,516
45,033
μM

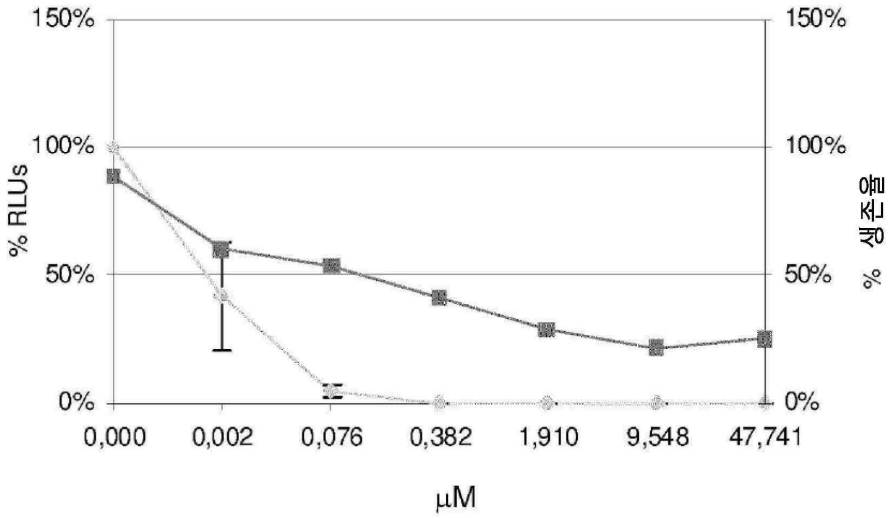
도면3a


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,001
0,059
0,294
1,472
7,360
36,801
μM

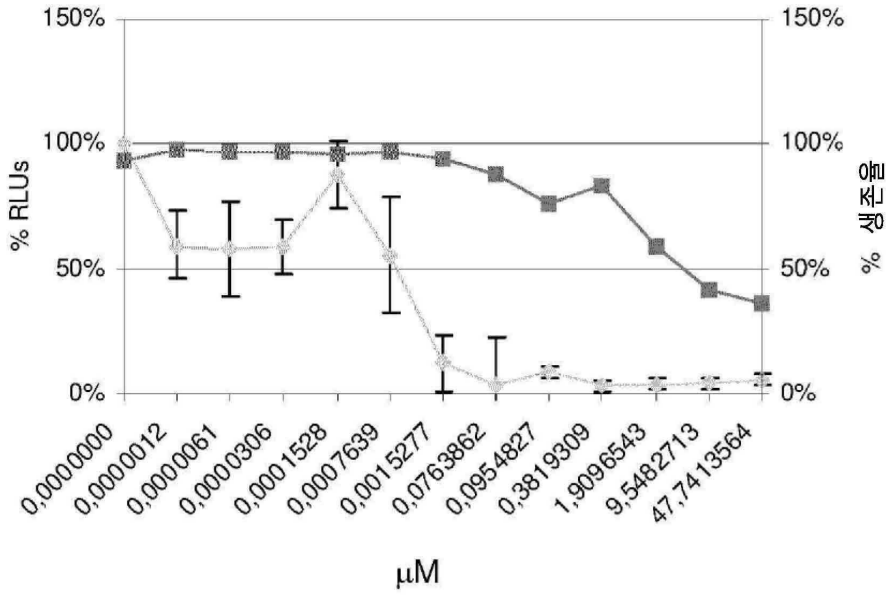
도면3b


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,0000000
0,0000009
0,0000047
0,0000236
0,0001178
0,0005888
0,0011776
0,0588811
0,0736014
0,2944056
1,4720278
7,3601390
36,8006948
μM

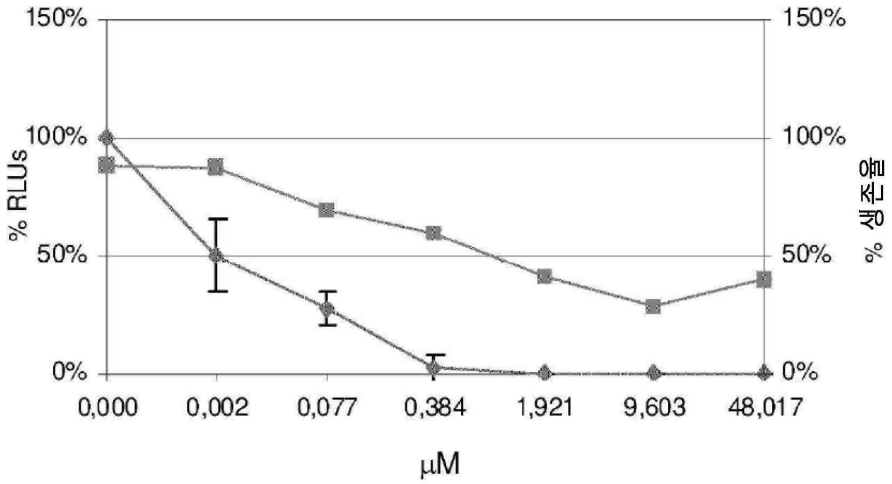
도면4a


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,002
0,076
0,382
1,910
9,548
47,741
μM

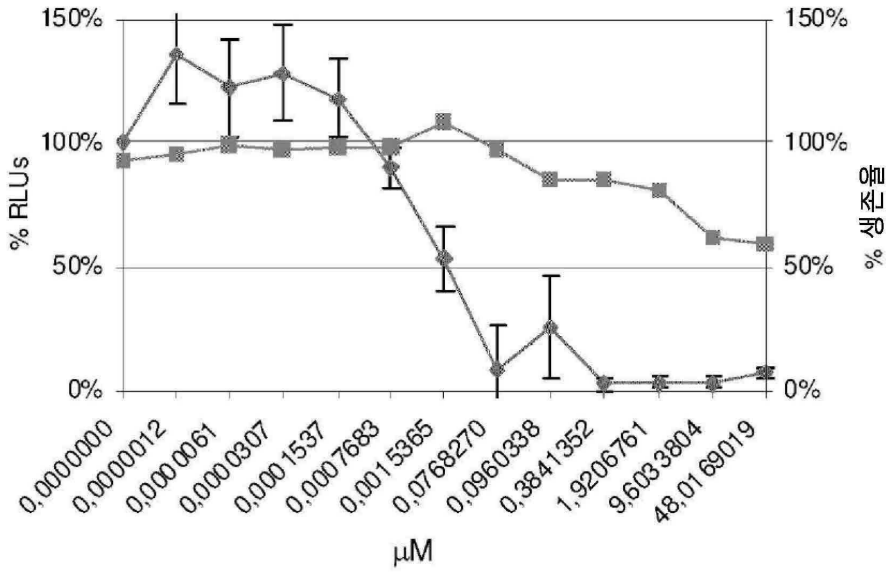
도면4b


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,0000000
0,0000012
0,0000061
0,0000306
0,0001528
0,0007639
0,0015277
0,0763862
0,0954827
0,3819309
1,9096543
9,5482713
47,7413564
μM

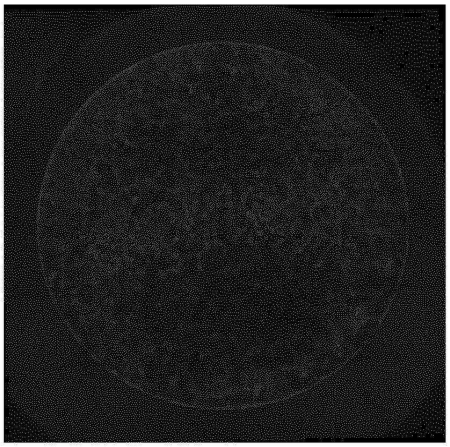
도면5a


150%
100%
50%
0%
% RLUs
% 생존율
0,000
0,002
0,077
0,384
1,921
9,603
48,017
μM

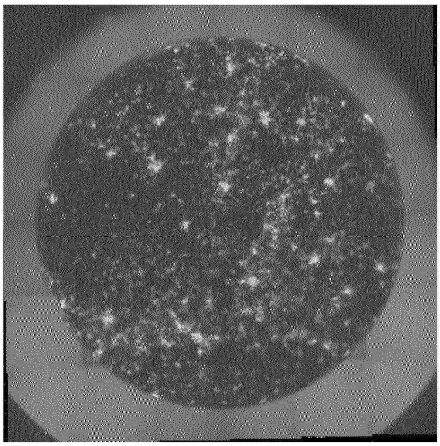
도면5b



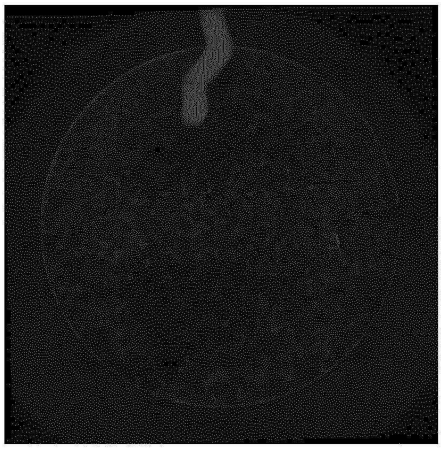
도면6a



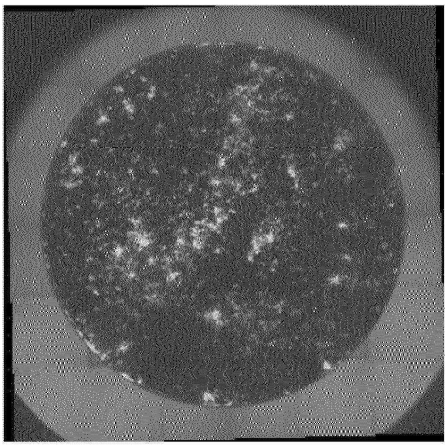
도면6b



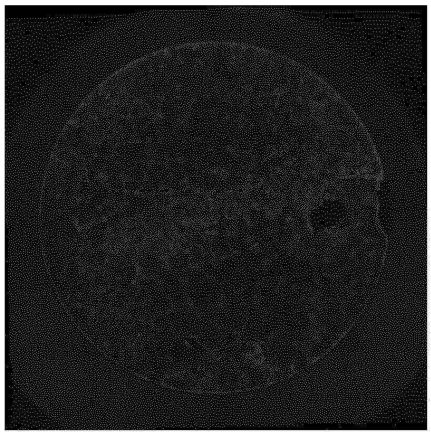
도면7a



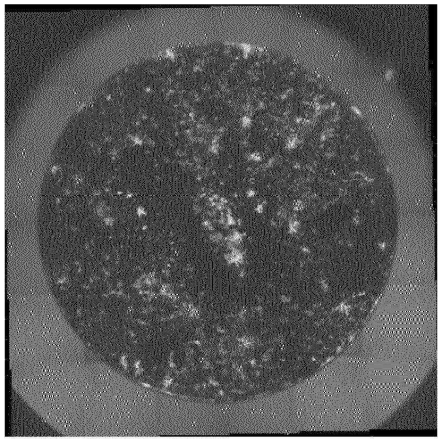
도면7b



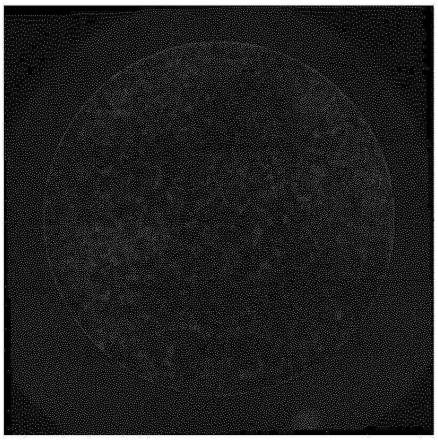
도면8a



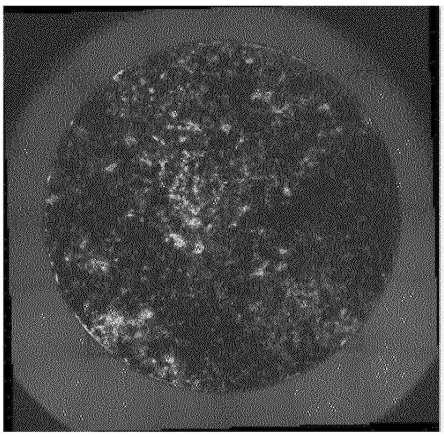
도면8b



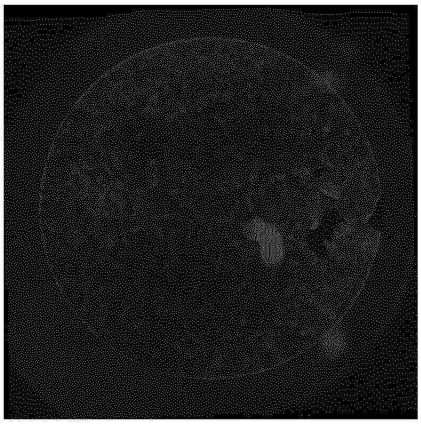
도면9a



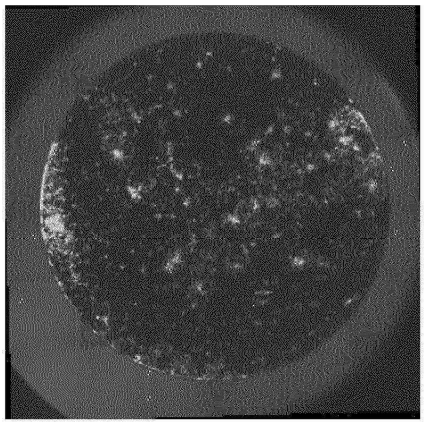
도면9b



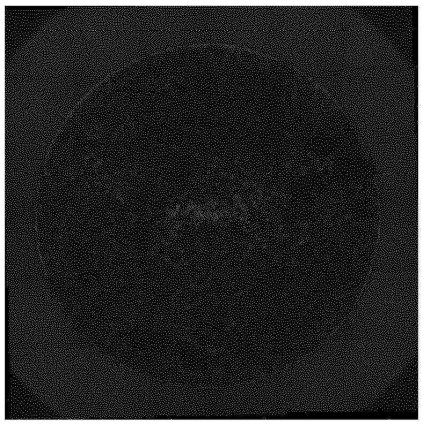
도면10a



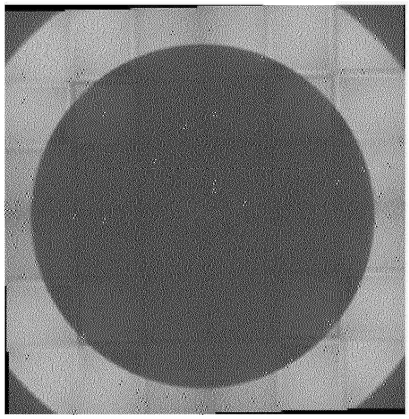
도면10b



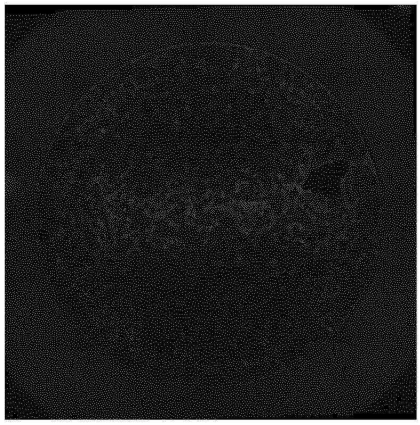
도면11a



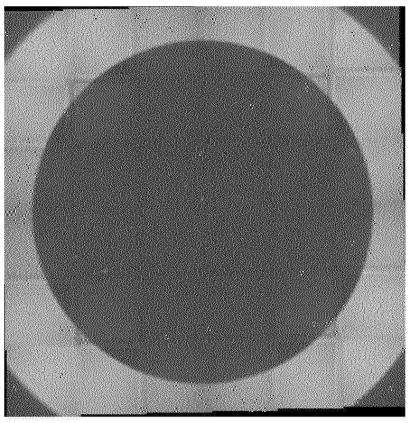
도면11b



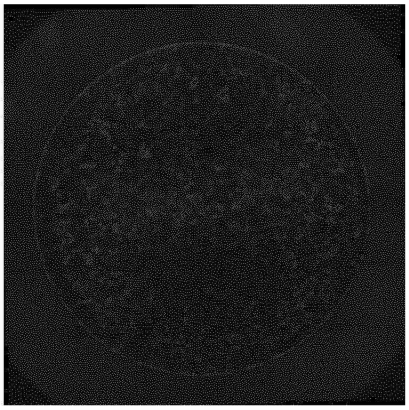
도면12a



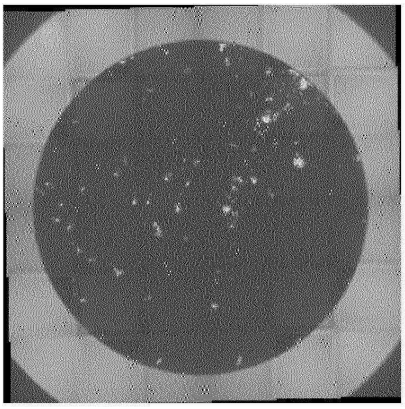
도면12b



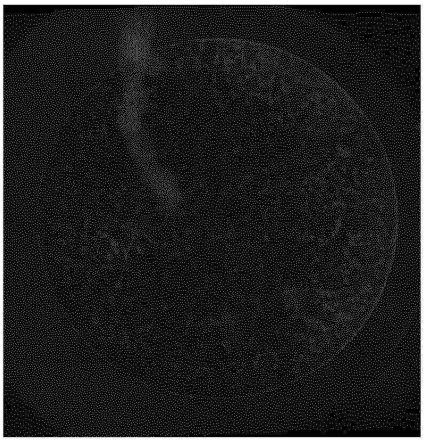
도면13a



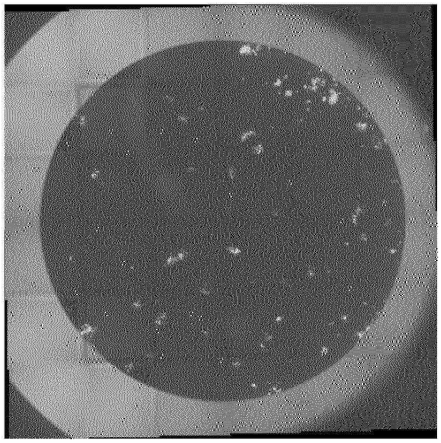
도면13b



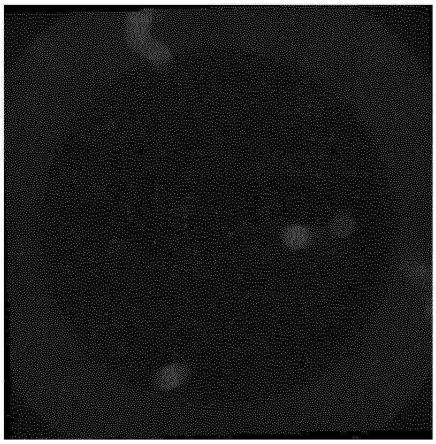
도면14a



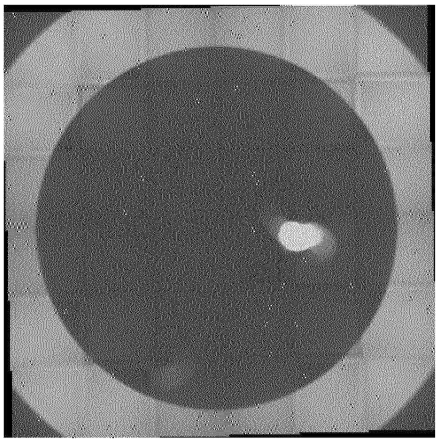
도면14b



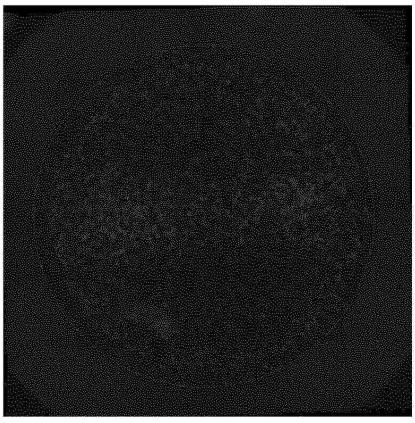
도면15a



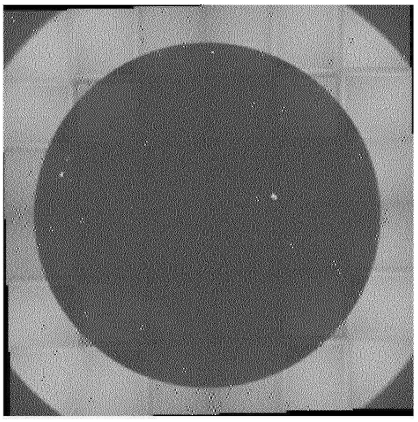
도면15b



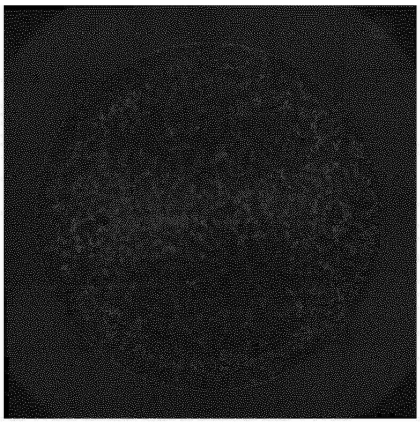
도면16a



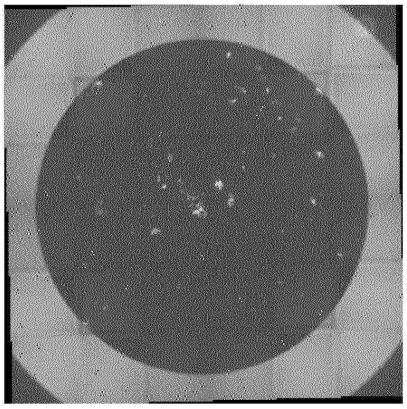
도면16b



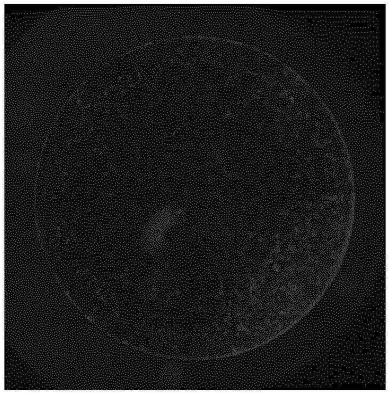
도면17a



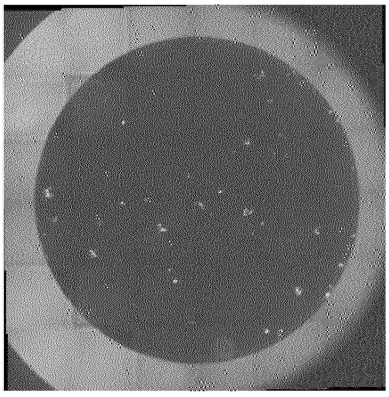
도면17b



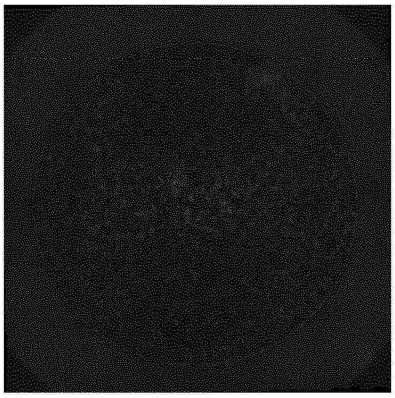
도면18a



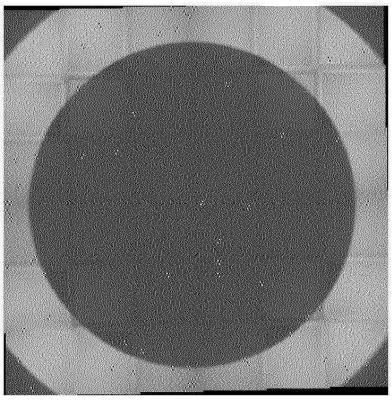
도면18b



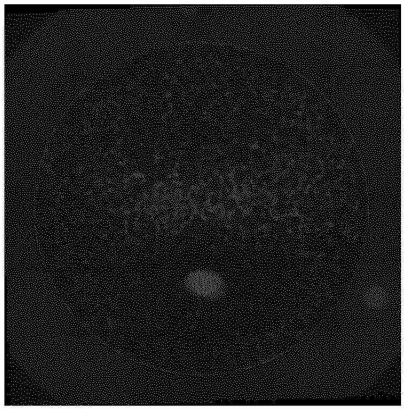
도면19a



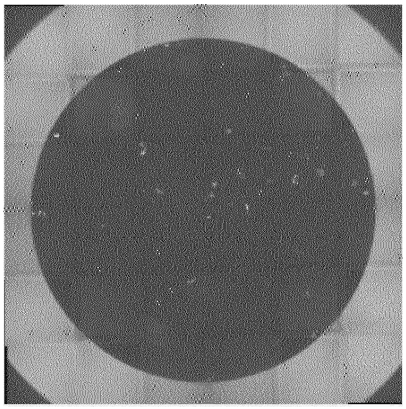
도면19b



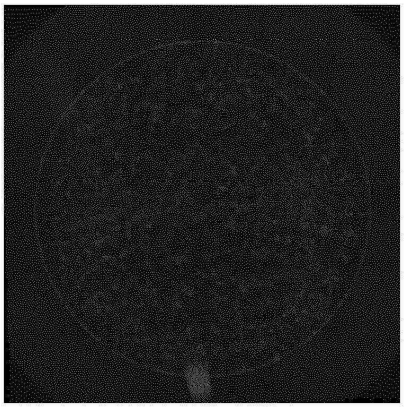
도면20a



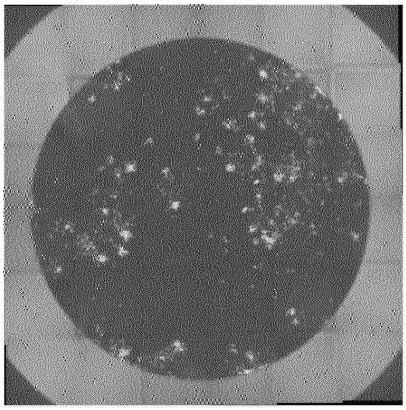
도면20b



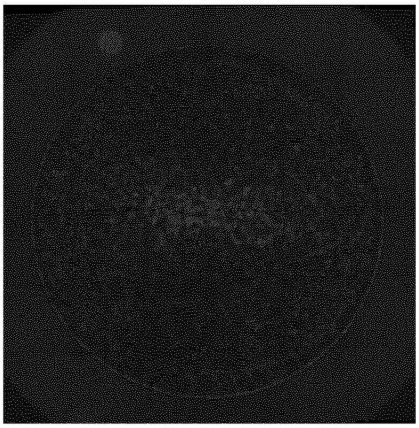
도면21a



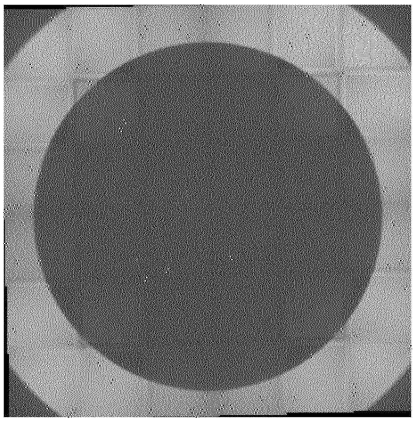
도면21b



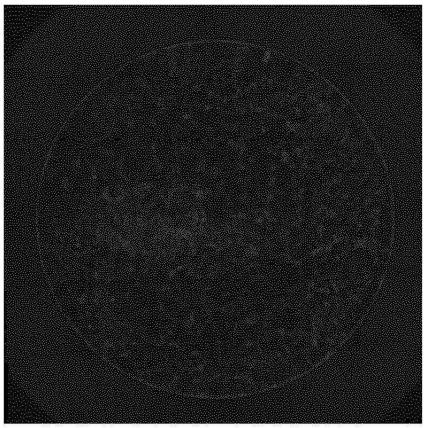
도면22a



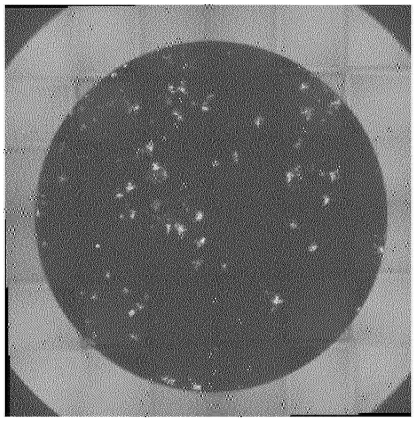
도면22b



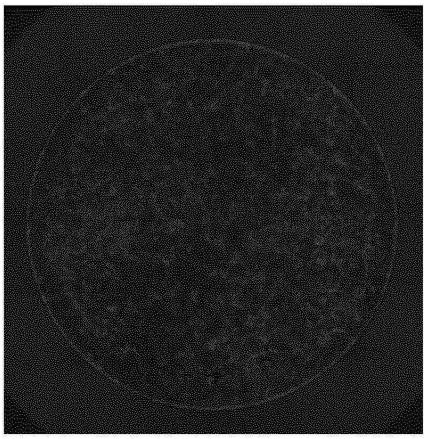
도면23a



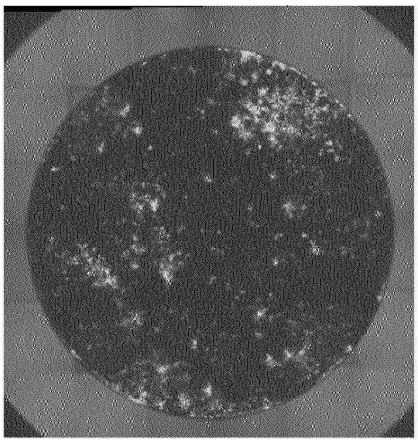
도면23b



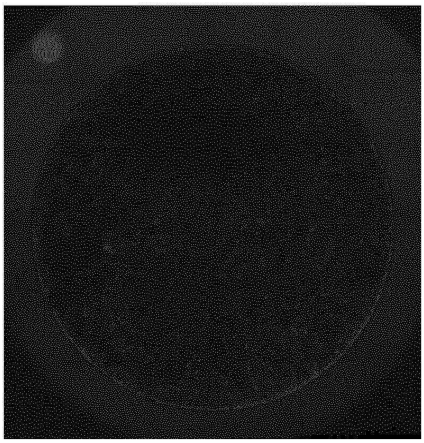
도면24a



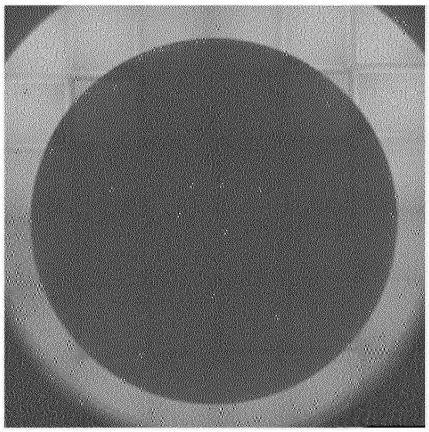
도면24b



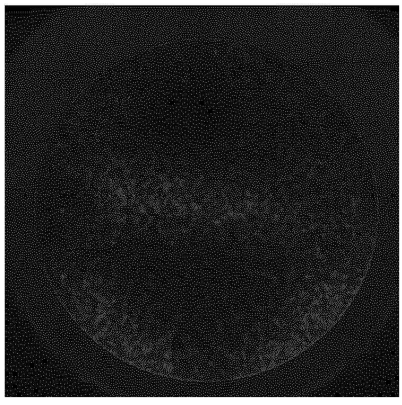
도면25a



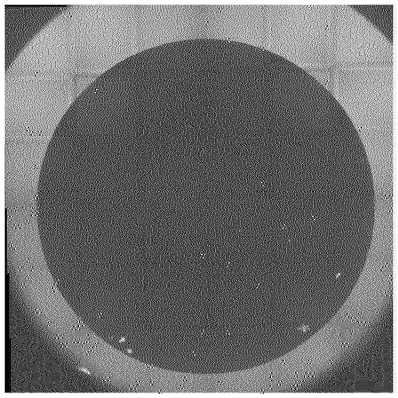
도면25b



도면26a



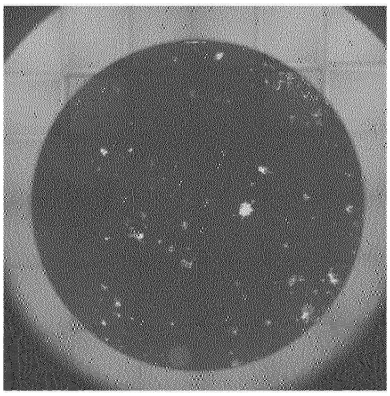
도면26b



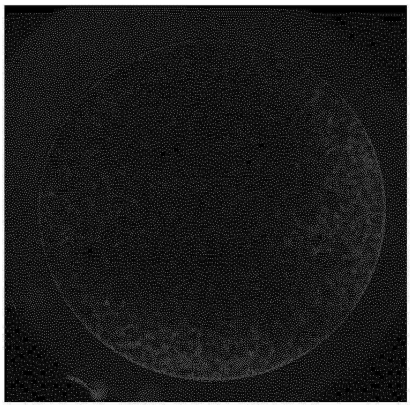
도면27a

도시하지 않음

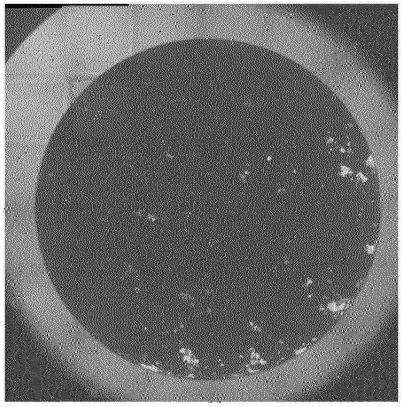
도면27b



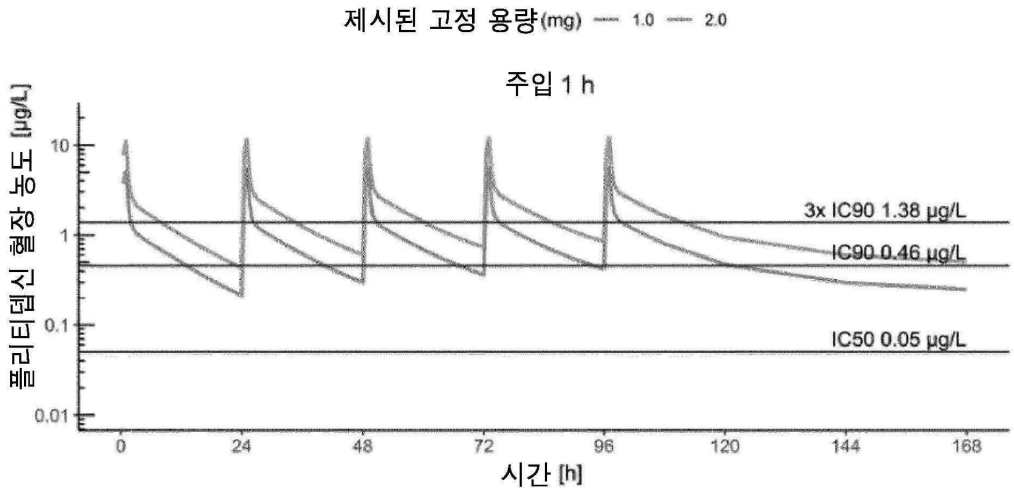
도면28a



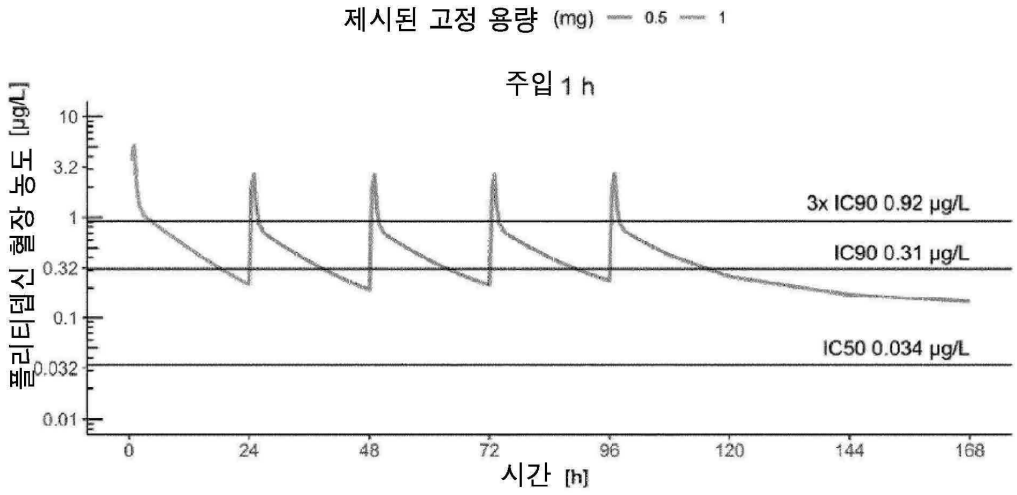
도면28b



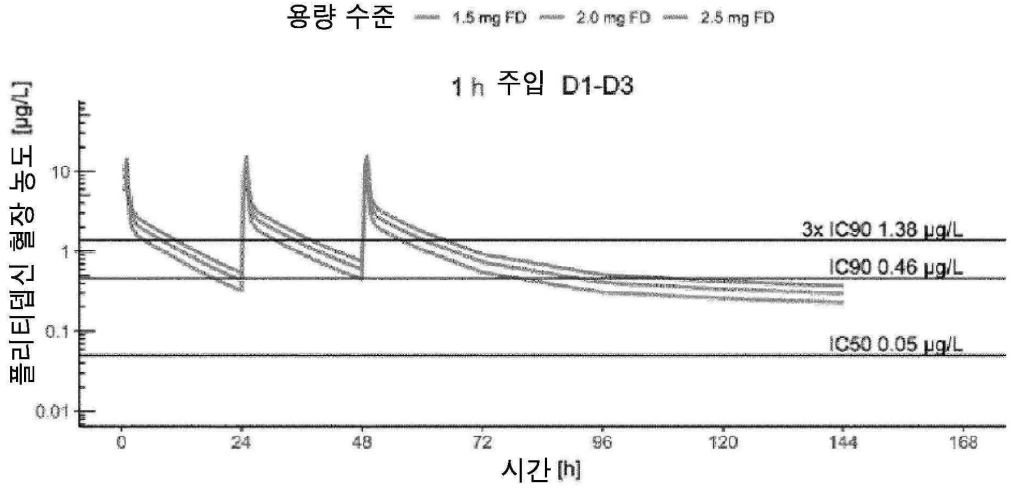
도면29



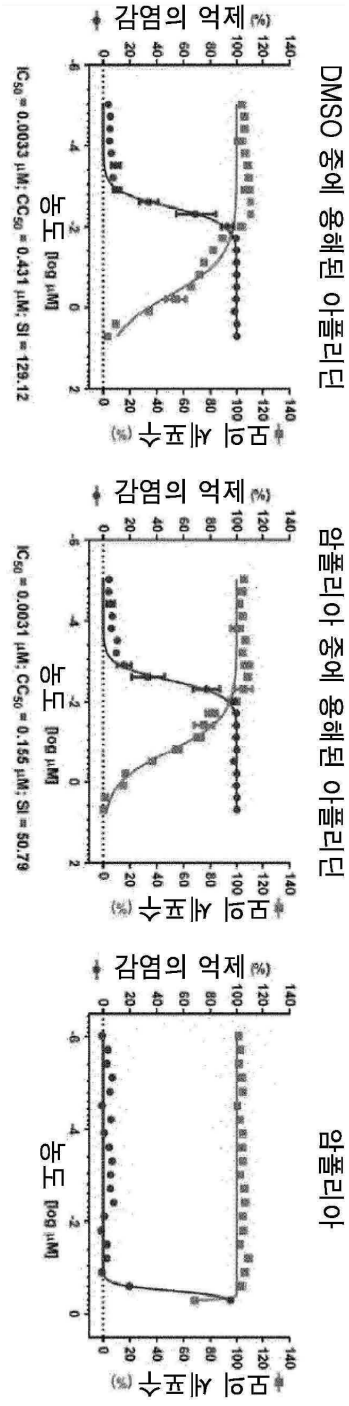
도면30


제시된 고정 용량 (mg) 0.5 1
주입 1 h
폴리티뎁신 혈장 농도 [µg/L]
10
3.2
1
0.32
0.1
0.032
0.01
3x IC90 0.92 µg/L
IC90 0.31 µg/L
IC50 0.034 µg/L
0
24
48
72
96
120
144
168
시간 [h]

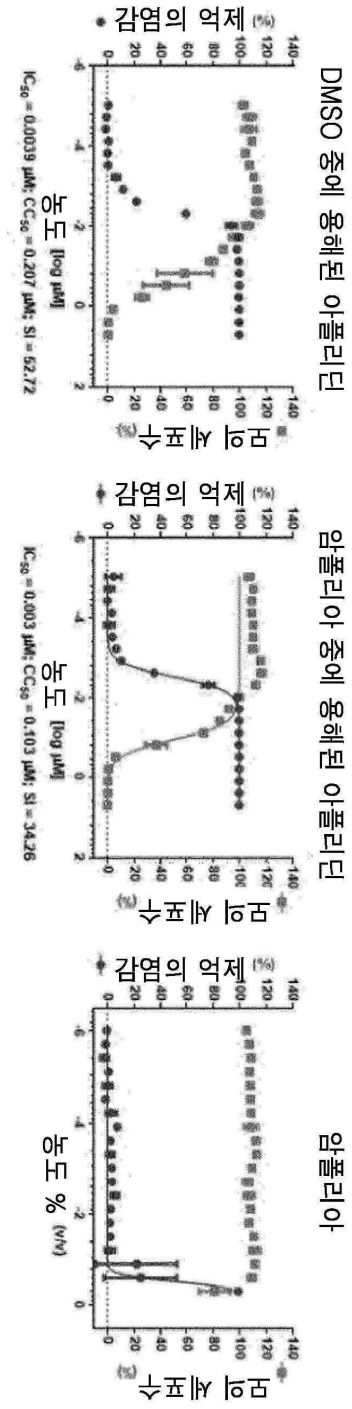
도면31


용량 수준 1.5 mg FD 2.0 mg FD 2.5 mg FD
1 h 주입 D1-D3
폴리티뎁신 혈장 농도 [µg/L]
10
1
0.1
0.01
3x IC90 1.38 µg/L
IC90 0.46 µg/L
IC50 0.05 µg/L
0
24
48
72
96
120
144
168
시간 [h]

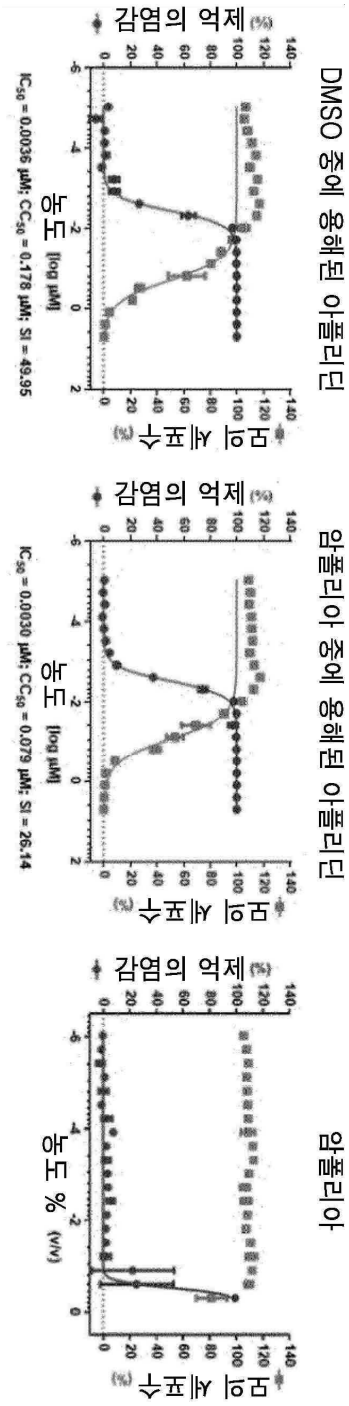
도면32a


DMSO 중에 용해된 아플리딘
암플리아 중에 용해된 아플리딘
암플리아
감염의 억제 (%)
농도 [log μM]
남은 세포수 (%)
IC50 = 0.0033 μM; CC50 = 0.431 μM; SI = 129.12
IC50 = 0.0031 μM; CC50 = 0.155 μM; SI = 50.79

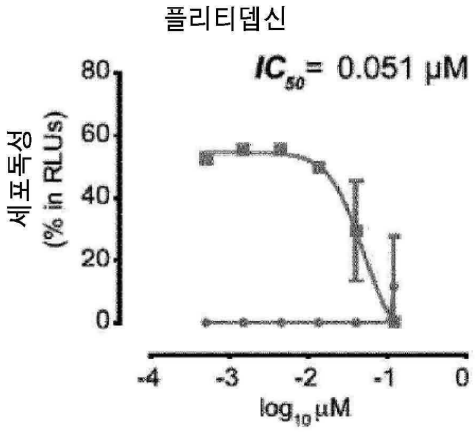
도면32b


DMSO 중에 용해된 아플리딘
암플리아 중에 용해된 아플리딘
암플리아
감염의 억제 (%)
무의 세포수 (%)
농도 [log μM]
농도 % (v/v)
IC50 = 0.0039 μM; CC50 = 0.207 μM; SI = 52.72
IC50 = 0.003 μM; CC50 = 0.103 μM; SI = 34.26

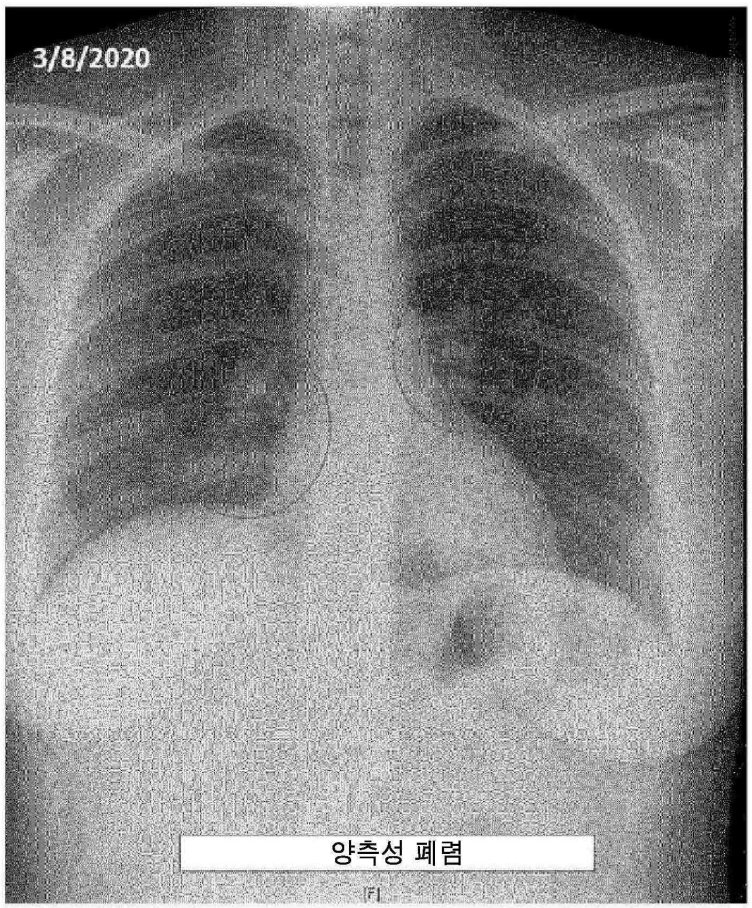
도면32c


DMSO 중에 용해된 아플리딘
감염의 억제 (%)
농도 [log μM]
IC50 = 0.0036 μM; CC50 = 0.178 μM; SI = 49.95
무의 세포수 (%)
암플리아 중에 용해된 아플리딘
감염의 억제 (%)
농도 [log μM]
IC50 = 0.0030 μM; CC50 = 0.079 μM; SI = 26.14
무의 세포수 (%)
암플리아
감염의 억제 (%)
농도 % (v/v)
무의 세포수 (%)

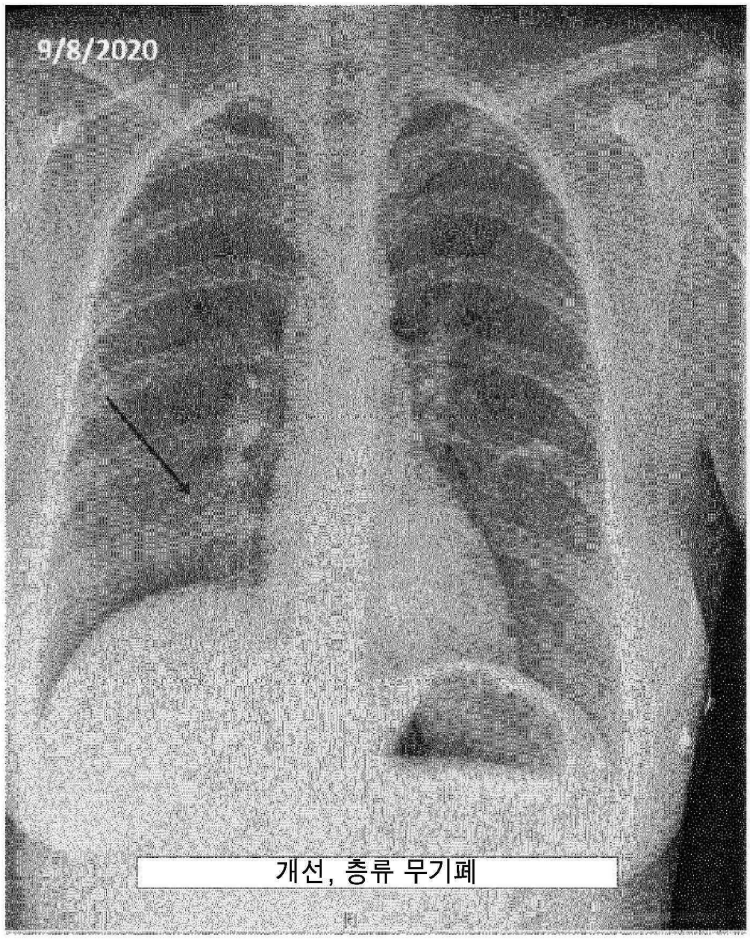
도면33


플리티뎁신
IC_{50}= 0.051 μM
세포독성
(% in RLUs)
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
log_{10}μM

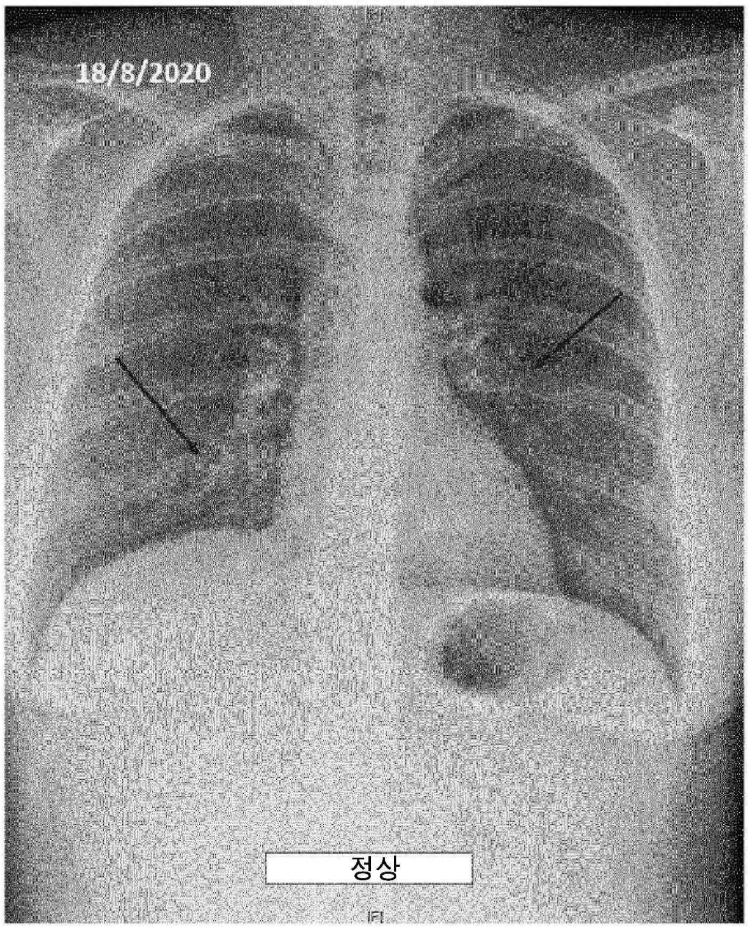
도면34a


3/8/2020
양측성 폐렴

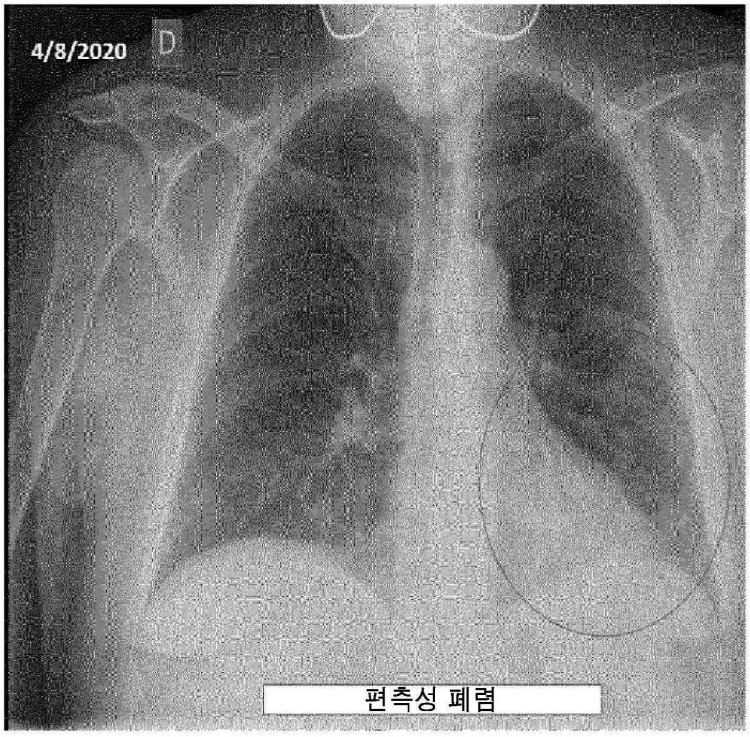
도면34b



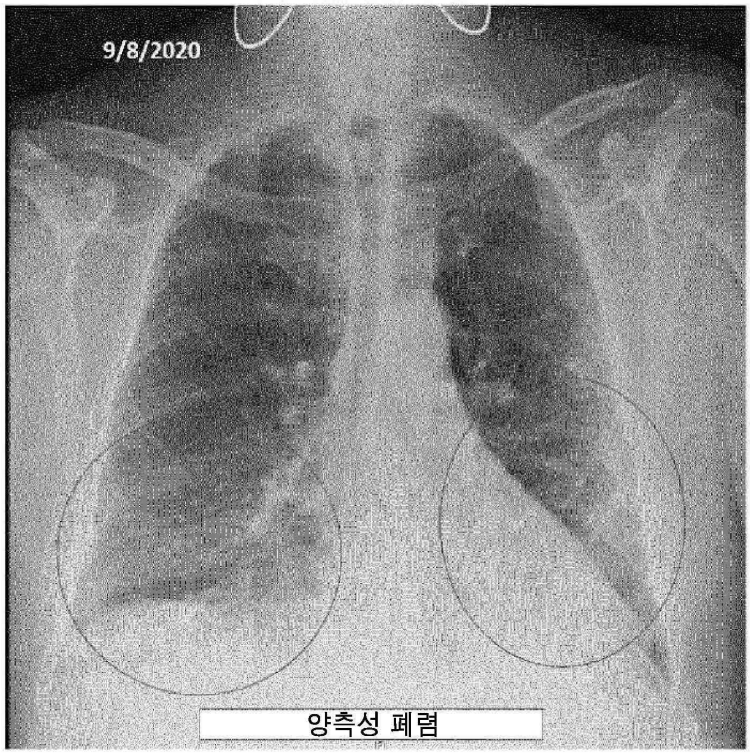
도면34c



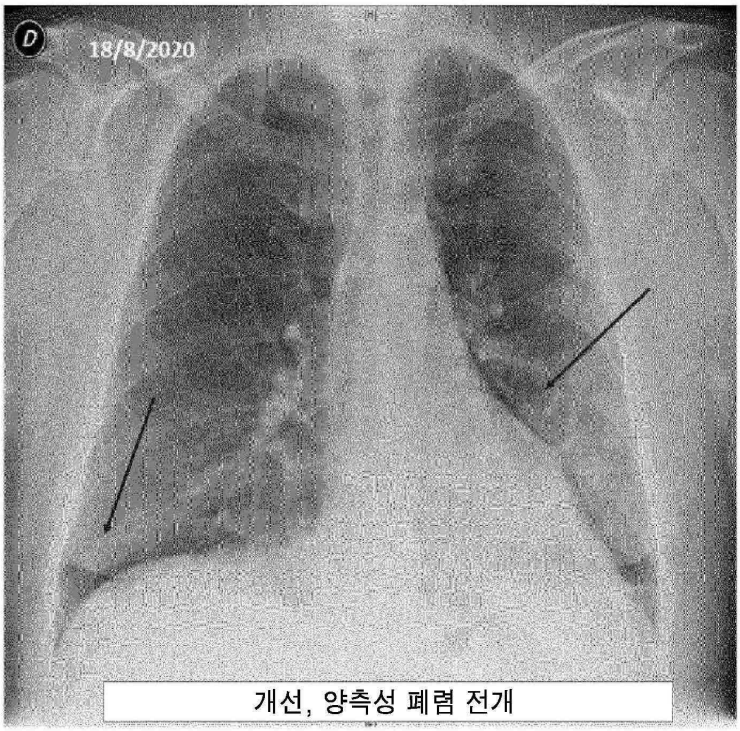
도면35a



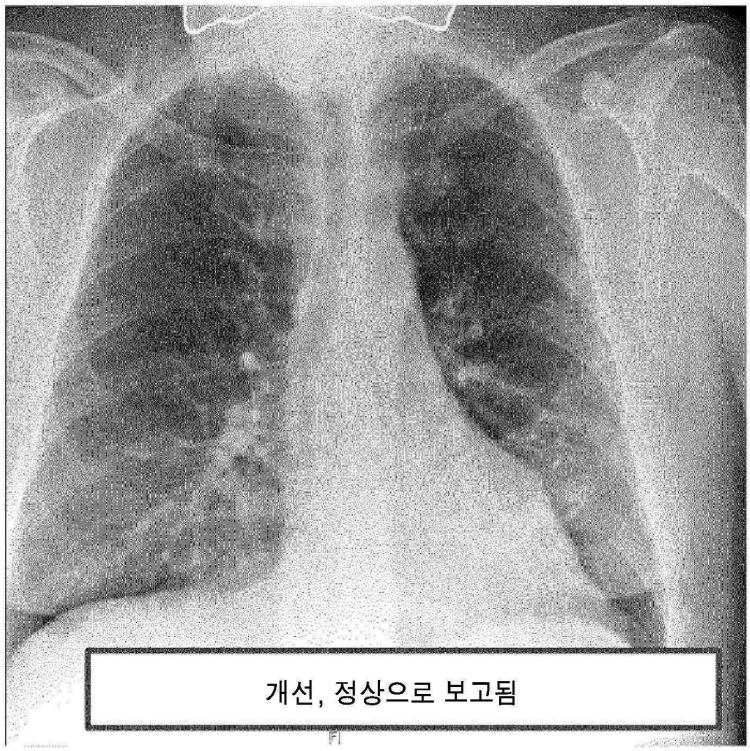
도면35b



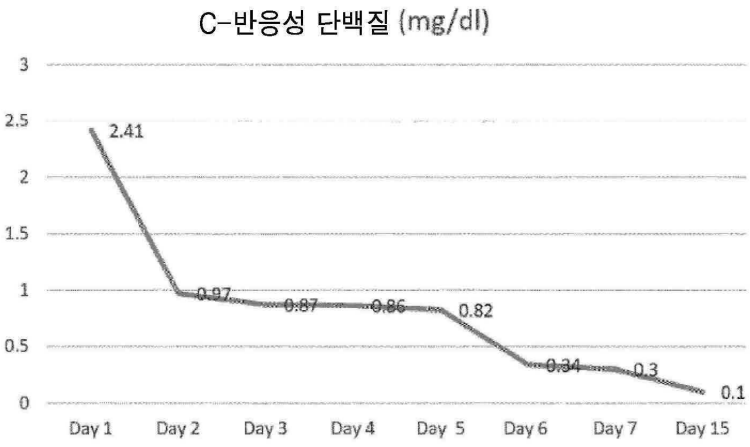
도면35c



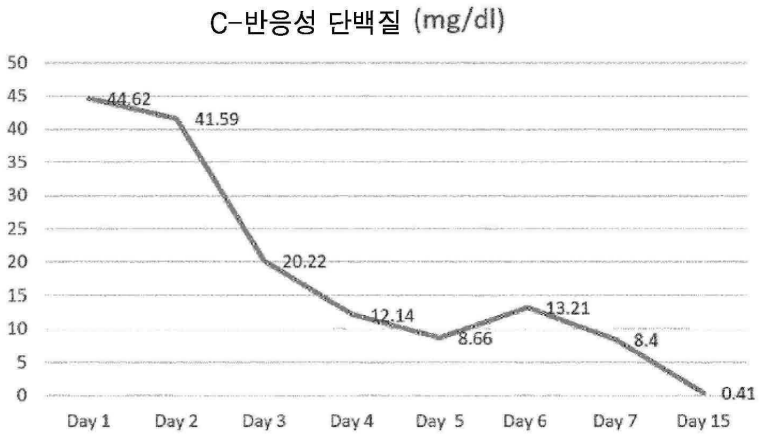
도면35d


개선, 정상으로 보고됨

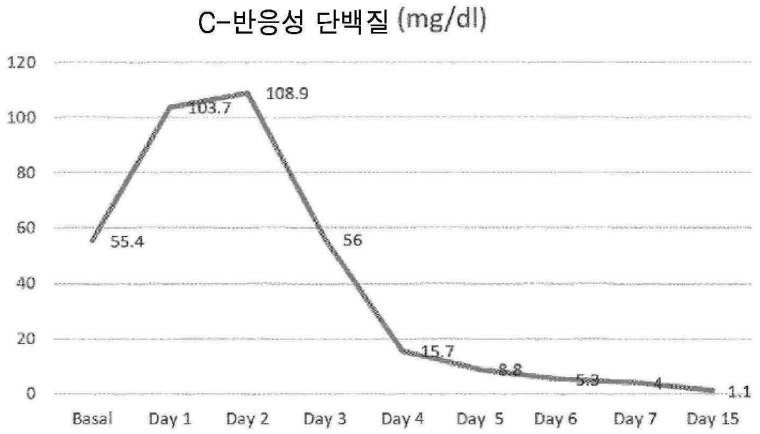
도면36a


C-반응성 단백질 (mg/dl)
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
2.41
0.97
0.87
0.86
0.82
0.34
0.3
0.1
Day 1
Day 2
Day 3
Day 4
Day 5
Day 6
Day 7
Day 15

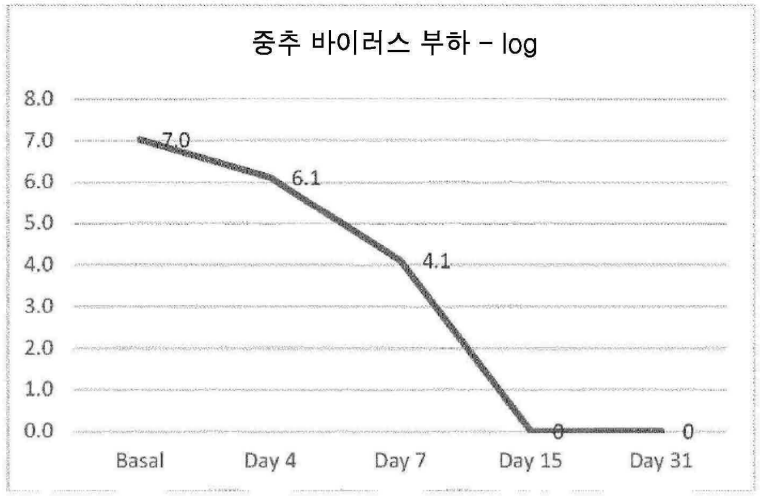
도면36b



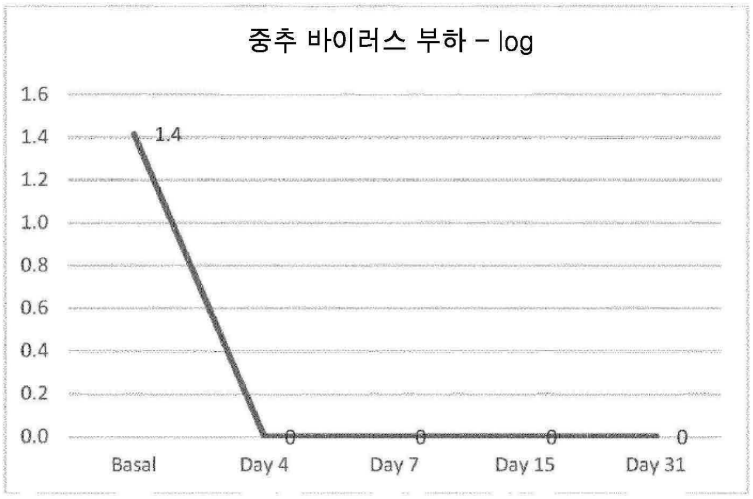
도면36c



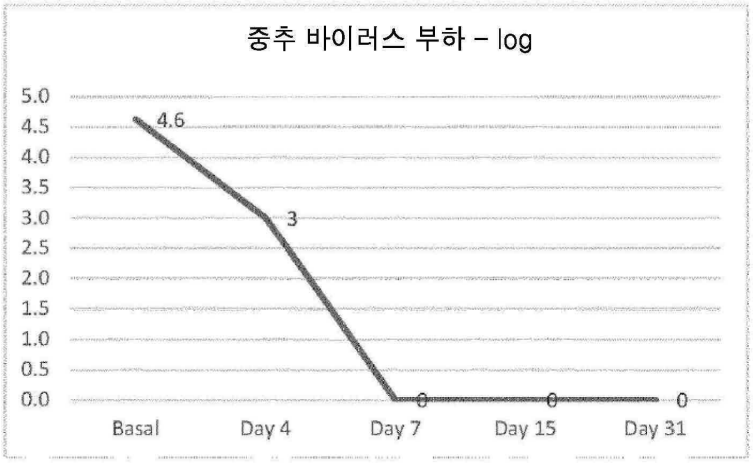
도면37a



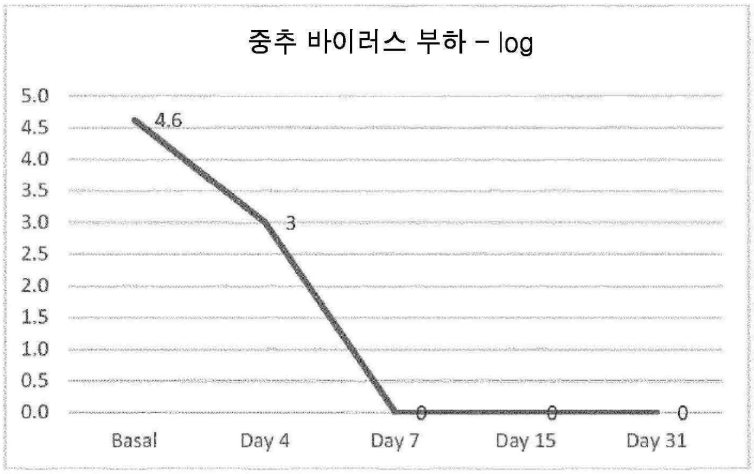
도면37b



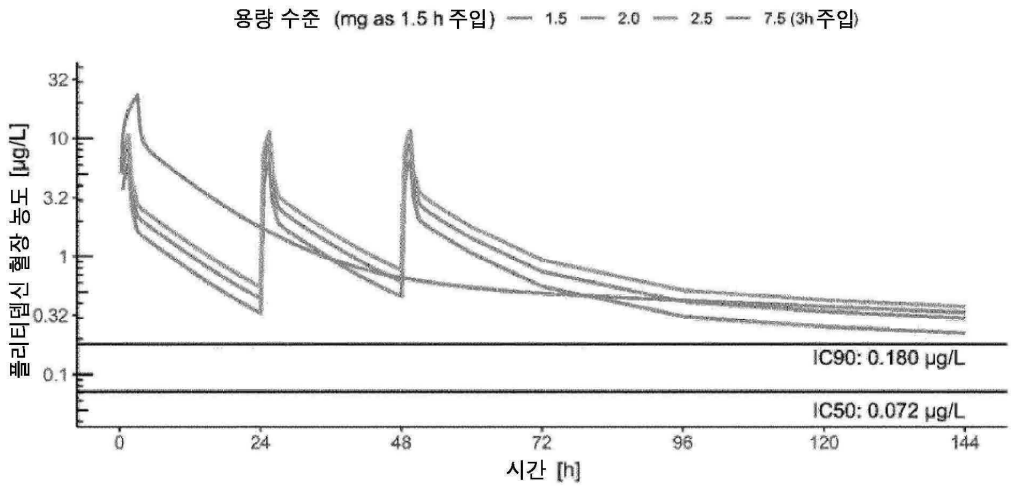
도면37c



도면37d



도면38


용량 수준 (mg as 1.5 h 주입) 1.5 2.0 2.5 7.5 (3h 주입)
32
10
3.2
1
0.32
0.1
폴리티덴신 혈장 농도 [μg/L]
IC90: 0.180 μg/L
IC50: 0.072 μg/L
0
24
48
72
96
120
144
시간 [h]