

ÖZET

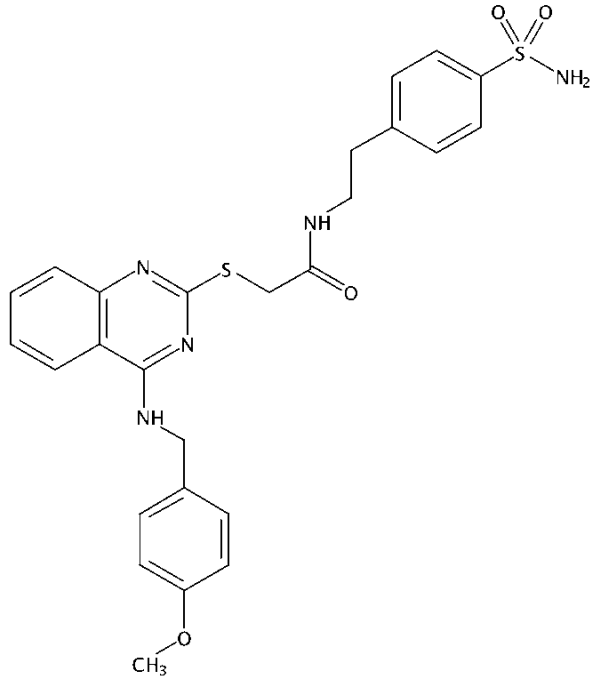
5 SARS-CoV-2 ANA PROTEAZ ENZİMİNİN KATALİTİK AKTİVİTESİNİ İNHİBE
EDEBİLEN KÜÇÜK TERAPÖTİK MOLEKÜLLER

Mevcut buluş, Formül I, Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllere ve bu moleküllerin SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımına ilişkindir.

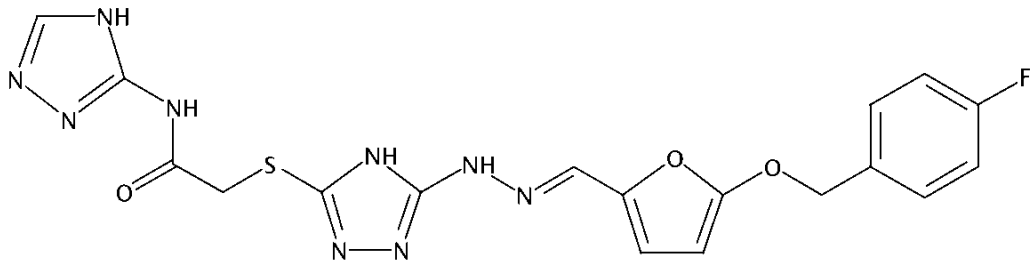
İSTEMLER

1. SARS-CoV-2 tedavisinde kullanıma uygun Formül I, Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküller

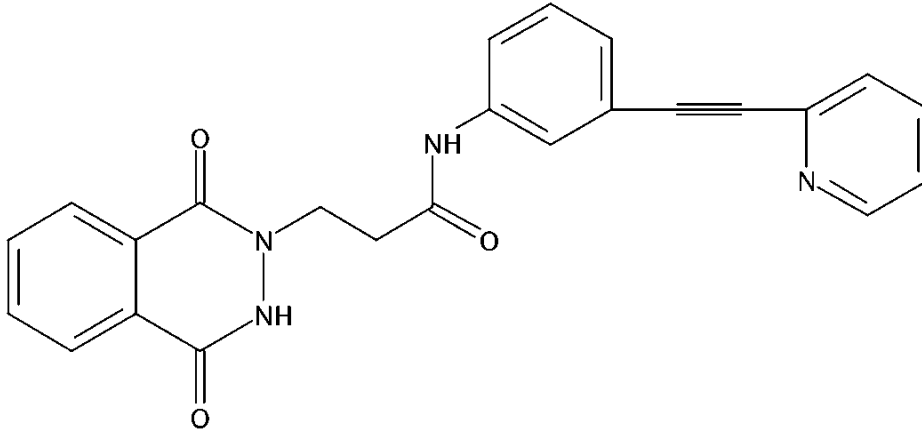
5 Formül I



10



Formül II



Formül III

veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımları.

5

2. İstem 1'e göre bir molekül olup Asetamid, *N*-[2-[4-(aminosülfonil)fenil]etil]-2-[[4-[(4-metoksifenil)metil]amino]-2-kinazolinil]tiyo]- olarak adlandırılan Formül I molekülü veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri veya bunların karışımlarıdır.

10

3. İstem 1'e göre bir molekül olup Asetamid, 2-[[3-[2-[[5-[(4-florofenil)metoksi]-2-furanil]metilen]hidrazinil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]tiyo]-*N*-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]- olarak adlandırılan Formül II molekülü veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri veya bunların karışımlarıdır.

15

4. İstem 1'e göre bir molekül olup 2(1*H*)-Ftalazinpropanamid, 3,4-dihidro-1,4-diokzo-*N*-[3-[2-(2-piridinil)etinin]fenil]- olarak adlandırılan Formül III molekülü veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri veya bunların karışımlarıdır.

20

5. İstem 1-4'e göre Formül I, Formül II veya Formül III'ü içeren farmasötik bileşimler.

6. İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içerir.

7. İstem 5-6'ya göre bir farmasötik bileşim olup en az bir diğer etkin madde içerebilir.
8. İstem 7'ye göre farmasötik bileşim olup diğer etkin madde SARS-CoV-2 tedavisinde etkinlik gösterdiği bilinen herhangi bir ajandır.
- 5 9. İstem 7-8'e göre bir farmasötik bileşim olup diğer etkin madde hidroksiklorokin, diosmin, hesperidin, enoksaparin sodyum, valsartan, telmisartan, favipiravir, remdesivir, lopinavir, ritonavir, baricitinib, merimepodib, deksametazon, bamlanivimab, casirivimab ve/veya imdevimab, amlodipin, losartan, ivermektin, famotidin veya bunların ikili veya üçlü kombinasyonları içerisinde seçilir.
- 10 10. İstem 7-9'a göre bir kombinasyon olup diğer etkin maddeler Formül I, Formül II veya Formül III'e beraber veya ayrı ayrı formüle edilebilir.
11. İstem 7-10'a göre bir kombinasyon olup diğer etkin maddeler Formül I, Formül II veya Formül III ile aynı zamanda, birbirini takip eder şekilde sıralı olarak veya birbirinden farklı zamanlarda verilebilir.
- 15 12. SARS-CoV-2 M-pro inhibisyonunda kullanım için Formül I veya Formül II veya Formül III veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımları.
- 20 13. Buluş bir diğer açıdan SARS-CoV-2 tedavisinde kullanım için Formül I veya Formül II veya Formül III veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımları.

TARİFNAME

SARS-CoV-2 ANA PROTEAZ ENZİMİNİN KATALİTİK AKTİVİTESİNİ İNHİBE
EDEBİLEN KÜÇÜK TERAPÖTİK MOLEKÜLLER

Mevcut buluş, Formül I, Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllere ve bu
5 moleküllerin SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımına ilişkindir.

Tekniğin Bilinen Durumu

2019'un Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde başlayan Koronavirüs hastalığı
(COVID-19) büyük bir hızla tüm dünyaya yayılmaktadır. COVID-19, koronavirüs-2
(SARS-CoV-2) tarafından kaynaklanan ve insandan insana solunum yoluyla geçen
10 akut solunum sendromu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü bu virüsün
Mart 2020'den itibaren pandemiye yol açtığını ilan etmiştir. En sık belirtilen
semptomlar kuru öksürük, nefes darlığı, burun tıkanıklığı, anormal balgam üretimi ve
ateştir. Bunun yanı sıra özellikle geç aşamada organların/sistemlerin zayıflamasına da
sebeep olmaktadır. Ölümünün çoğu esas olarak pnömoni, akut solunum sıkıntısı
15 sendromu (ARDS) ve aşırı miktarda artan inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu çoklu
organ yetmezliğinden kaynaklanmaktadır.

Kapsamlı genomik çalışmalar, SARS-CoV-2'nin yaklaşık 30.000 nükleotide sahip
olduğunu ve SARS-CoV ile %82 sekans özdeşliği paylaştığını, dolayısıyla Beta-
koronavirüslerin bir üyesi olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'a
20 yüksek sekans özdeşliğinin yanı sıra, patogenezi de benzemektedir. SARS-CoV-2
patogenezi SARS-CoV-2'nin diken proteininin (spike protein) konağın akciğer,
nazofarenks ve bağırsak epitelinde yer alan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye
(ACE-2) bağlanmasıyla oluşur. Hücresel girişten sonra viral RNA, ribozomdaki
büyük poliproteinlerin, yani poliprotein-1a ve -1ab'nin translasyonunu başlatır. Bu
25 yukarıda bahsedilen poliproteinler ayrıca ana proteaz (M-pro) ve papain benzeri
proteaz tarafından işlenir.

Şimdiye kadar SARS-CoV-2'nin SARS-CoV virüsü ile olan benzerliğinden dolayı,
SARS-CoV'a karşı etkili olduğu *in vitro* deneylerle ispatlanmış olan birçok ilaç
molekülü (hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir) COVID-19
30 tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu ilaçların başka hastalıklarda etkinliği ve
güvenilirliği ispatlanmış olsa da, COVID-19 ile ilgili çalışmalar halen devam
etmektedir. Her ne kadar acil ihtiyaçtan dolayı bu ilaçlar kullanılıyor olsa da direkt

olarak SARS-CoV-2 virüsünün hedeflenebilir proteinleri üzerindeki etkileri henüz ispatlanmamıştır.

- COVID-19 hastalığının etmeni olan SARS-CoV-2 virüsüne ait M-pro enzimi, virüsün çoğalmasından sorumlu olan ve son günlerde yeni terapötik molekül arayışında sıklıkla hedeflenen bir proteindir. SARS-CoV-2 M-pro enziminin substrat bağlanma bölgesine bağlanarak enzim aktivitesini inhibe edebilecek aday moleküller bulunmasına rağmen, bu moleküllerin çoğu elektrofilik özelliğe sahip olup enzimin 145. sistein aminoasiti ile kovalent bağ kurarak enzimi inhibe etmektedir. Ancak, bu şekilde enzimle kovalent bağ kuran elektrofilik moleküllerin yan etki profili açısından güvenilirliği düşüktür. Allerjilere, doku tahribatına ve karsinogeneze yol açabilmektedirler. Bu nedenle SARS-CoV-2 M-pro enzimi ile kovalent bağ kurmaksızın etkileşerek, enzim aktivitesini durduracak moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Amacı

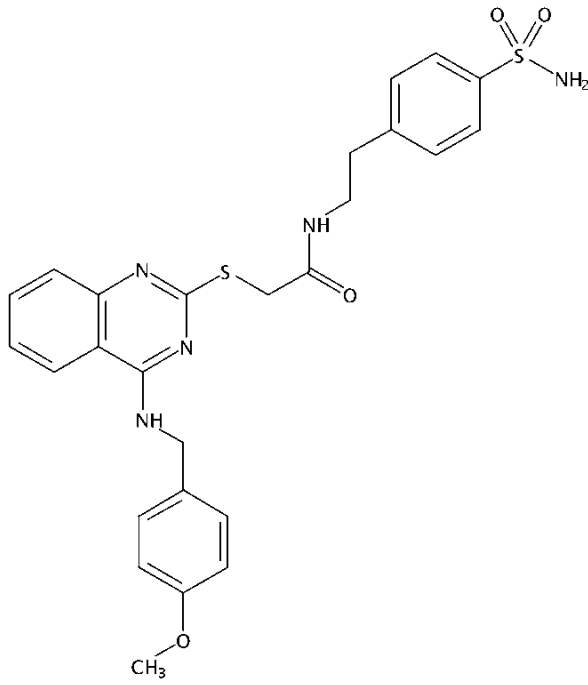
- 15 Bu buluşun bir amacı SARS-CoV-2 tedavisinde kullanıma uygun yeni moleküller hazırlamaktır.

Buluşun bir diğer amacı SARS-CoV-2 tedavisinde kullanım için yeni moleküller geliştirmektir.

- 20 Bu buluşun amacı, SARS-CoV-2 M-pro enzimi ile kovalent bağ kurmaksızın etkileşerek, enzim aktivitesini durduracak moleküller geliştirmektir.

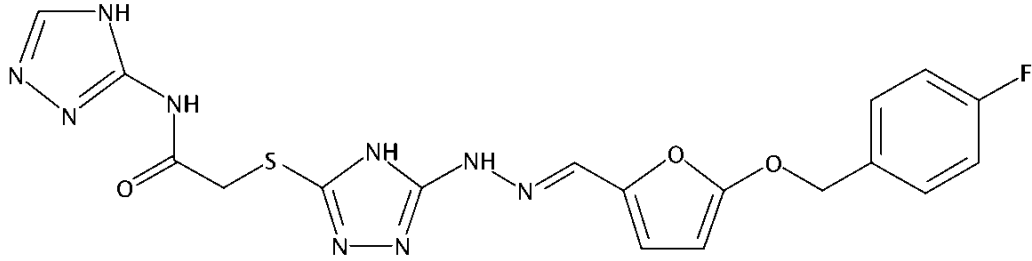
Buluşun Detaylı Anlatımı

- 25 Mevcut buluş, SARS-CoV-2 tedavisinde kullanıma uygun Formül I, Formül II ve Formül III ile gösterilen moleküllere veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarına ilişkindir.

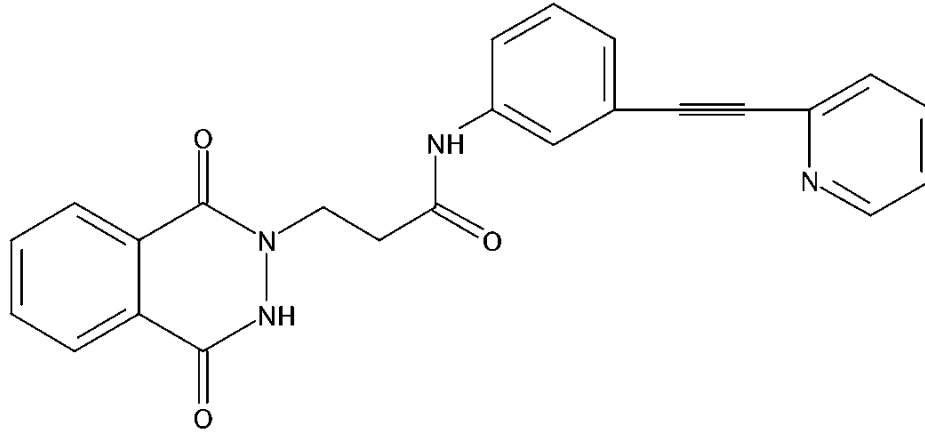


Formül I

5



Formül II



Formül III

- 10 Burada bahsi geçen Formül I ile gösterilen molekülün kimyasal ismi Asetamid, *N*-[2-[4-(aminosülfonil)fenil]etil]-2-[[4-[(4-metoksifenil)metil]amino]-2-kinazolinil]tiyo]-'dur. Bu tarifname içerisinde bu molekül için Formül I veya ZINC2948810 isimleri ile bahsedilmekte olup, bu isimler birbiri yerine kullanılabilir.

Burada bahsi geçen Formül II ile gösterilen molekülün kimyasal ismi Asetamid, 2-[[3-[2-[[5-[(4-florofenil)metoksi]-2-furanil]metilen]hidrazinil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]tiyo]-*N*-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-'dir. Bu tarifname içerisinde bu molekülden Formül II veya ZINC20425029 isimleri ile bahsedilmekte olup, bu isimler birbiri yerine kullanılabılır.

Burada bahsi geçen Formül III ile gösterilen molekülün kimyasal ismi 2(1*H*)-Ftalazinpropanamid, 3,4-dihidro-1,4-diokzo-*N*-[3-[2-(2-piridinil)etinin]fenil]-'dir. Bu tarifname içerisinde bu molekülden Formül III veya ZINC23881687 isimleri ile bahsedilmekte olup, bu isimler birbiri yerine kullanılabılır.

- 10 Mevcut buluş bir diğer açıdan Formül I veya Formül II veya Formül III ile gösterilen molekülleri içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında söz konusu farmasötik bileşimler Formül I veya Formül II veya Formül III ile gösterilen moleküllerin yanı sıra farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içerir.

- 15 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında söz konusu farmasötik bileşimler Formül I veya Formül II veya Formül III ile gösterilen moleküllerin yanı sıra bir diğer etkin madde içerebilir.

Söz konusu diğer etkin madde SARS-CoV-2 tedavisinde etkinlik gösterdiği bilinen herhangi bir ajan olabilir. Diğer etkin madde örneğin; hidroksiklorokin, diosmin, hesperidin, enoksaparin sodyum, valsartan, telmisartan, favipiravir, remdesivir, lopinavir, ritonavir, baricitinib, merimepodib, deksametazon, bamlanivimab, casirivimab ve/veya imdevimab, amlodipin, losartan, ivermektin, famotidin veya bunların ikili veya üçlü kombinasyonları içerisinde seçilebilir.

- 25 Buluşa uygun Formül I, Formül II veya Formül III bileşikleriyle beraber yukarıda sayılan en az bir diğer etkin maddenin kullanılması durumunda söz konusu diğer etkin maddeler Formül I, Formül II veya Formül III'e uygun maddelerle aynı zamanda, birbirini takip eder şekilde sıralı olarak veya birbirinden farklı zamanlarda verilebilir.

- 30 Buluş bir diğer açıdan SARS-CoV-2 tedavisinde kullanım için Formül I veya Formül II veya Formül III veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarına ilişkindir.

Buluş bir diğer açıdan SARS-CoV-2 M-pro inhibisyonunda kullanım için Formül I veya Formül II veya Formül III veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarına ilişkindir

- 5 Burada kullanılan şekliyle, "tedavi" ya da "tedavi etme" ifadeleri bir rahatsızlık tarafından tehdit edilen ya da bir rahatsızlığa sahip bir denekte patolojik bir rahatsızlığı karakterize eden en az bir semptomun engellenmesini, azaltılmasını, hafifletilmesini, iyileştirilmesini ya da bloke edilmesini ifade etmektedir.

- Buluş konusu molekülleri içeren bileşim bu bileşimin bir hastaya uygulanması 10 açısından tercih edilen yöntemeye dayalı olarak herhangi bir uygun formda olabilir. Buluş konusu molekülleri içeren bileşim örneğin sıvı dispersiyonlar ya da sulu veya yağlı süspansiyonlar şeklinde oral yoldan uygulanacak şekilde formüle edilebilir ya da bileşim örneğin derialtı, damar içi, kas içi, göğüs kemiği içi, intraperitoneal, deri içi, transdermal ya da diğer infüzyon teknikleri benzeri parenteral uygulama için formüle 15 edilebilir. Buluş konusu molekülleri içeren bileşim ayrıca sprey tüpü şeklinde solunum yolu ile uygulama ya da solunum cihazı veya nebülizör ile uygulama için solüsyon olarak uygulama için de formüle edilebilir. Buluş konusu moleküller bir hastaya tercihen transdermal, subkütan, intranazal, intravenöz, kas içi, tümör içi olarak ya da solunum yoluyla uygulanmaktadır. Herhangi bir durumda uygulama 20 açısından en uygun yol bu buluşun konusu moleküllere, hastalığın mizacına ve ağırlığına ve hastanın fiziksel durumuna dayalı belirlenebilmektedir.

Bu tarifname bağlamında içerir ifadesinin kapsar ifadesini belirtmesi amaçlanmıştır.

Teknik açıdan uygun olan yerlerde, buluşun uygulamaları birleştirilebilir.

Uygulamalar burada belirli özellikler/elemanlar içerecek şekilde açıklanmıştır.

- 25 Açıklama ayrıca esas olarak bahsi geçen özellikleri/elemanları içeren ya da bunlardan meydana gelen diğer uygulamaları da kapsamaktadır.

Patentler ve başvurular benzeri teknik referanslar referans yolu ile bu dokümana dahil edilmiştir.

- 30 Burada spesifik olarak ve açıkça anlatılan uygulamalar tek başına ya da bir veya birkaç diğer uygulama ile birlikte bir feragatnameye esas teşkil edebilir.

Şimdi buluş sadece örnek amaçlı olan ve bu buluşun kapsamını herhangi bir şekilde kısıtlar olarak yorumlanmaması gereken aşağıdaki örneklere atıfta bulunularak açıklanacaktır.

ÖRNEKLER

- 5 Genel olarak antiviral etkinliği bilinen flavonoid yapısındaki diosmin molekülü, hesperidin ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile beraber COVID-19'un tedavisi ve profilaksisi için ekren dönem faz I klinik aşamasında denenmektedir. Bahsi geçen çalışmada hesperidin molekülü, insan hücrelerinde ACE-2 reseptörünü etkileyerek SARS-CoV-2 virüsünün hücrelerin içine girmesini engelleyebileceği gerekçesiyle
- 10 kullanılmaktadır. Öte yandan, bu klinik çalışmada diosmin molekülü için böyle bir etkiden bahsedilmemesine rağmen hesperidin ile kombine olarak denenmektedir.

- Bütün bunların yanı sıra, bu buluşun ortaya çıkarılmasında SARS-CoV-2 M-pro enzimi üzerinde inhibe edici etkinliği *in vitro* olarak gösterilmiş olan kovalent bir inhibitör olan α -ketoamid 13b'nin moleküler dinamik simülasyonu yapılarak elde
- 15 edilen sonuçlar referans olarak kullanılmıştır.

- Bu doğrultuda, bu moleküle benzer dinamik özellik gösteren başka moleküllerin bulunması için yapılan topluluk tabanlı sanal tarama ve moleküler dinamik simülasyonların sonuçlarına göre SARS-CoV-2 üzerinde etkinlik gösterdiği yukarıda bahsedilen klinik çalışmalardan bilinen diosmin molekülünün M-pro enzimi ile non-
- 20 kovalent etkileşim yaparak enzim dinamiğini α -ketoamid 13b ile benzer yönde değiştirdiği görülmüştür.

- Daha da önemlisi SARS-CoV-2 M-pro enzimi üzerinde diosmin molekülüne benzer şekilde bu tarifnamede bahsedilen Formül I, Formül II ve Formül III molekülleri de M-pro üzerinde α -ketoamid 13b'ye benzer dinamik değişiklikler göstermiştir. Bu
- 25 durum da buluşa uygun Formül I, Formül II ve Formül III bileşiklerinin SARS-CoV-2 üzerinde etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

- Öyle ki, bahsedilen bütün bu moleküllere ilaveten, iritabl bağırsak sendromunun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir molekül olan eluxadoline de α -ketoamid 13b'ye benzer dinamik göstermiştir. Bizim çalışmamızın haricinde, moleküler
- 30 dinamik simülasyon yapmaksızın sadece moleküler kenetleme metodu kullanılarak yapılan bir çalışmada, eluxadoline molekülünün M-pro'ya ait bilinen substrat

bağlanma bölgesinde etkili olabileceği tahmin edilmiştir. Ancak bu moleküle ait herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

5

10

15

20

25