

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/CN2021/099650
International filing date:	11 June 2021 (11.06.2021)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: CN
	Number: 202010547186.8
	Filing date: 16 June 2020 (16.06.2020)
Date of receipt at the International Bureau:	30 July 2021 (30.07.2021)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请文件副本。

申 请 号： 202010547186.8

申 请 类 型： 发明专利

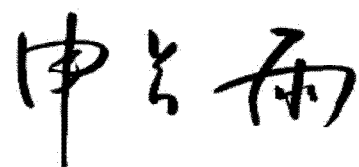
发 明 创 造 名 称： 一种化合物在预防和/或治疗动物的病原体感染中的应用

申 请 日： 2020.06.16

申 请 人： 格格巫(珠海)生物科技有限公司

发明人或设计人： 林星雨、李丹妮、康迪、陆婷婷

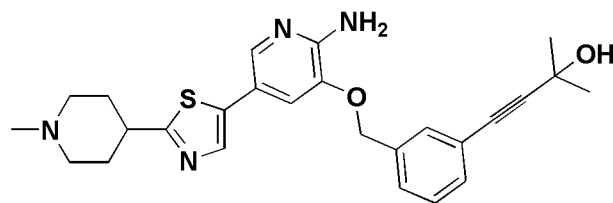
局长
申长雨



2021 年 07 月 23 日

权 利 要 求 书

1、一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物或氘代化合物在制备预防和/或治疗动物中由病原体感染引起或病原体感染相关的疾病或病症的药物中的应用



(I)。

2、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述病原体为病毒；

优选地，所述病毒选自：疱疹病毒科、虹彩病毒科、杆状病毒科、弹状病毒科、呼肠孤病毒科、双 RNA 病毒科、痘病毒科、非洲猪瘟病毒科、腺病毒科、细小病毒科、圆环病毒科、反转录病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科、冠状病毒科、动脉炎病毒科、微 RNA 病毒科、嵌杯病毒科、黄病毒科、朊病毒、丝状病毒科、多瘤病毒科和乳头瘤病毒科、线头病毒科、反录病毒科、嗜肝病毒科、乳多空病毒科、波纳病毒科、布尼病毒科、砂粒病毒科、杆套病毒科、戊肝病毒科、星状病毒科、披膜病毒科、双顺反子病毒科和野田村病毒科；

优选地，所述病毒为冠状病毒。

3、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述病毒选自：鸡传染性支气管炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、小鼠肝炎病毒、火鸡蓝冠病病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、大鼠冠状病毒、大鼠涎腺炎冠状病毒、水貂流行性腹泻冠状病毒、绵羊痘病毒、山羊痘病毒、牛疙瘩皮肤病病毒、禽痘病毒、猫痘病毒、传染性脓疱病毒、兔黏液瘤病病毒、非洲猪瘟病毒、伪狂犬病病毒、猪巨细胞病毒、鸡传染性喉气管炎病毒、鸭瘟病毒、猫病毒性鼻气管炎病毒、

犬疱疹病毒、牛传染性鼻气管炎病毒、马传染性鼻肺炎病毒、马立克氏病病毒、恶性卡他热病毒、猪腺病毒、犬病毒性肝炎病毒、猫腺病毒、猪细小病毒、猫泛白细胞减少症病毒、小鹅瘟病毒、犬细小病毒、番鸭细小病毒、猪圆环病毒、鸡传染性贫血病毒、禽白血病病毒、猫白血病病毒、牛白血病病毒、猫免疫缺陷病病毒、梅迪-维斯纳病病毒、山羊病毒性关节炎-脑炎病毒、马传染性贫血病毒、牛免疫缺陷病毒、猫合胞体形成病毒、禽病毒性关节炎病毒、蓝舌病病毒、茨城病病毒、中山病病毒、非洲马瘟病毒、轮状病毒、传染性法氏囊病病毒、犬病毒性乳头状瘤病毒、猫病毒性乳状瘤病病毒、尼帕病病毒、亨德拉病病毒、猪蓝眼病病毒、犬副流感病毒、禽副黏病毒、鸡新城疫病毒、犬瘟热病毒、小反刍兽疫病毒、牛瘟病毒、禽肺病毒、禽腮腺炎病毒、猫副黏病、狂犬病病毒、水疱性口炎病毒、牛流行热/三日热/暂时热病毒、博纳病病毒、流行性感冒病毒、裂谷热病毒、赤羽病病毒、汉坦病毒、猫肠道冠状病毒、猪血球凝集性脑脊髓炎病毒、猪繁殖与呼吸综合征病毒、马病毒性动脉炎病毒、口蹄疫病毒、猪水疱病病毒、猪肠病毒、鸭病毒性肝炎病毒、禽脑脊髓炎病毒、脑心肌炎病毒、猪水疱疹病毒、猫杯状病毒、兔病毒性出血症病毒、犬戊型病毒性肝炎病毒、盖他病毒、日本乙型脑炎/流行性乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒、鸭黄病毒、猪瘟病毒、牛病毒性腹泻-粘膜病病毒、边界病病毒；

优选地，所述病毒为冠状病毒，其选自：鸡传染性支气管炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、小鼠肝炎病毒、火鸡蓝冠病病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、大鼠冠状病毒、大鼠涎腺炎冠状病毒和水貂流行性腹泻冠状病毒；

更优选地，所述病毒为猫传染性腹膜炎病毒。

4、如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述动物为家养动物；

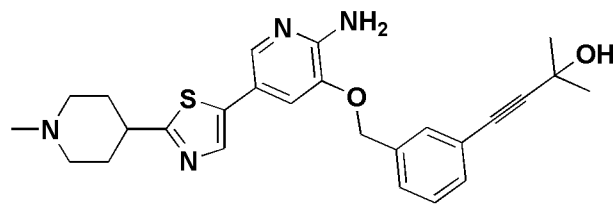
优选地，所述动物为经济动物、宠物或实验动物。

5、如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述疾病或病症包括鸡传

染性支气管炎、猪传染性胃肠炎、猪流行性腹泻、犬冠状病毒病、猪血凝性
脑脊髓炎、小鼠肝炎病毒引起的肝炎、脑炎和肠炎、火鸡蓝冠病、新生犊牛
腹泻、牛血痢、猫传染性腹膜炎、大鼠涎腺炎、水貂流行性腹泻、绵羊痘、
山羊痘、牛疙瘩皮肤病、禽痘、猫痘、传染性脓疱、兔黏液瘤病、非洲猪瘟、
5 伪狂犬病、猪巨细胞病毒感染、鸡传染性喉气管炎、鸭瘟、猫病毒性鼻气管
炎、犬疱疹病毒感染、牛传染性鼻气管炎、马传染性鼻肺炎、马立克氏病、
恶性卡他热、猪腺病毒感染、犬病毒性肝炎、猫腺病毒病、猪细小病毒病、
猫泛白细胞减少症、小鹅瘟、犬细小病毒病、番鸭细小病毒病、猪圆环病毒
病、鸡传染性贫血、禽白血病、猫白血病、牛白血病、猫免疫缺陷病、梅迪
10 -维斯纳病、山羊病毒性关节炎-脑炎、马传染性贫血、牛免疫缺陷病毒感染、
猫合胞体形成病毒感染、禽病毒性关节炎、蓝舌病、茨城病、中山病、非洲
马瘟、轮状病毒病、传染性法氏囊病、犬病毒性乳头状瘤、猫病毒性乳状瘤
病、尼帕病、亨德拉病、猪蓝眼病、犬副流感病毒感染、禽副黏病毒感染、
鸡新城疫、犬瘟热、小反刍兽疫、牛瘟、禽肺病毒感染、禽腮腺炎病毒感染、
15 猫副黏病毒病、狂犬病、水疱性口炎、牛流行热/三日热/暂时热、博纳病、
流行性感、裂谷热、赤羽病、汉坦病毒病、猫肠道冠状病毒感染、猪血球
凝集性脑脊髓炎、猪繁殖与呼吸综合征、马病毒性动脉炎、口蹄疫、猪水疱
病、猪肠病毒感染、鸭病毒性肝炎、禽脑脊髓炎、脑心肌炎、猪水疱疹、猫
杯状病毒病、兔病毒性出血症、犬戊型病毒性肝炎、盖他病毒病、日本乙型
20 脑炎/流行性乙型脑炎、森林脑炎、鸭黄病毒感染、猪瘟、牛病毒性腹泻-粘
膜病、边界病；

优选地，所述疾病为猫传染性腹膜炎。

6、一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、
溶剂化物或氘代化合物在制备动物用抗病原体感染产品中的应用



(I)。

7、如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述病原体为病毒；

优选地，所述病毒选自：疱疹病毒科、虹彩病毒科、杆状病毒科、弹状病毒科、呼肠弧病毒科、双 RNA 病毒科、痘病毒科、非洲猪瘟病毒科、腺病毒科、细小病毒科、圆环病毒科、反转录病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科、冠状病毒科、动脉炎病毒科、微 RNA 病毒科、嵌杯病毒科、黄病毒科、朊病毒、丝状病毒科、多瘤病毒科和乳头瘤病毒科、线头病毒科、反录病毒科、嗜肝病毒科、乳多空病毒科、波纳病毒科、布尼病毒科、砂粒病毒科、杆套病毒科、戊肝病毒科、星状病毒科、披膜病毒科、双顺反子病毒科和野田村病毒科；

优选地，所述病毒为冠状病毒。

8、如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述冠状病毒选自：鸡传染性支气管炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、小鼠肝炎病毒、火鸡蓝冠病病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、大鼠冠状病毒、大鼠涎腺炎冠状病毒、水貂流行性腹泻冠状病毒、绵羊痘病毒、山羊痘病毒、牛疙瘩皮肤病病毒、禽痘病毒、猫痘病毒、传染性脓疱病毒、兔黏液瘤病病毒、非洲猪瘟病毒、伪狂犬病病毒、猪巨细胞病毒、鸡传染性喉气管炎病毒、鸭瘟病毒、猫病毒性鼻气管炎病毒、犬疱疹病毒、牛传染性鼻气管炎病毒、马传染性鼻肺炎病毒、马立克氏病病毒、恶性卡他热病毒、猪腺病毒、犬病毒性肝炎病毒、猫腺病毒、猪细小病毒、猫泛白细胞减少症病毒、小鹅瘟病毒、犬细小病毒、番鸭细小病毒、猪圆环病毒、鸡传染性贫血病毒、禽白血病毒、猫白血病毒、牛白

血病病毒、猫免疫缺陷病病毒、梅迪-维斯纳病病毒、山羊病毒性关节炎-脑
炎病毒、马传染性贫血病毒、牛免疫缺陷病毒、猫合胞体形成病毒、禽病毒
性关节炎病毒、蓝舌病病毒、茨城病病毒、中山病病毒、非洲马瘟病毒、轮
状病毒、传染性法氏囊病病毒、犬病毒性乳头状瘤病毒、猫病毒性乳状瘤病
5 病毒、尼帕病病毒、亨德拉病病毒、猪蓝眼病病毒、犬副流感病毒、禽副黏
病毒、鸡新城疫病毒、犬瘟热病毒、小反刍兽疫病毒、牛瘟病毒、禽肺病毒、
禽腮腺炎病毒、猫副黏病、狂犬病病毒、水疱性口炎病毒、牛流行热/三日
热/暂时热病毒、博纳病病毒、流行性感冒病毒、裂谷热病毒、赤羽病病毒、
汉坦病毒、猫肠道冠状病毒、猪血球凝集性脑脊髓炎病毒、猪繁殖与呼吸综
10 合征病毒、马病毒性动脉炎病毒、口蹄疫病毒、猪水疱病病毒、猪肠病毒、
鸭病毒性肝炎病毒、禽脑脊髓炎病毒、脑心肌炎病毒、猪水疱疹病毒、猫杯
状病毒、兔病毒性出血症病毒、犬戊型病毒性肝炎病毒、盖他病毒、日本乙
型脑炎/流行性乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒、鸭黄病毒、猪瘟病毒、牛病
毒性腹泻-粘膜病病毒、边界病病毒；

15 优选地，所述病毒为冠状病毒，其选自：鸡传染性支气管炎病毒、猪传
染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、小鼠肝炎病
毒、火鸡蓝冠病病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、大
鼠冠状病毒、大鼠涎泪腺炎冠状病毒和水貂流行性腹泻冠状病毒；

更优选地，所述病毒为猫传染性腹膜炎病毒。

20 9、如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述动物为家养动物；

优选地，所述动物为经济动物、宠物或实验动物。

10、如权利要求 6-9 任一项所述的应用，其特征在于，所述产品为药物
组合物、功能性食品组合物或添加剂；

优选地，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料；

25 优选地，所述药物组合物为注射剂。

说明书

一种化合物在预防和/或治疗动物的病原体感染中的应用

技术领域

本发明涉及化学医药技术领域，具体涉及一种化合物（4-(3-{2-氨基-5-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基]-吡啶-3-基氧基甲基}-苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇）在预防和/或治疗动物的病原体（特别是病毒，如冠状病毒）感染中的应用。

背景技术

病毒性疾病是在兽医临床上对动物危害最为严重的疾病之一，特别是一些高致病性病毒性疾病的流行，往往给饲主带来巨大的经济和精神上的损失。动物的病毒病通常传染快，致病率和致死率高，严重危害动物的健康和生命。而且，一些病毒还能够通过动物传染给人类，给人类的生命安全带来威胁。

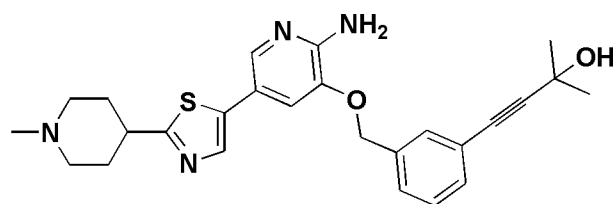
动物的病毒性疾病可由广泛种类的病毒引起，例如，疱疹病毒科、弹状病毒科、呼肠弧病毒科、痘病毒科、非洲猪瘟病毒科、腺病毒科、细小病毒科、圆环病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科、冠状病毒科，等等。冠状病毒是在自然界广泛存在的一个大型病毒家族，因其形态在电镜下观察类似王冠而得名，主要引起呼吸系统疾病，可感染猪、牛、猫、犬、貂、骆驼等多种哺乳动物及多种鸟类等。例如，猪德尔塔冠状病毒（Porcine deltacoronavirus, PDCoV）是一种新型猪肠道冠状病毒，可引起 5-15 日龄哺乳仔猪腹泻和呕吐，迅速脱水，衰竭而亡，发病率和死亡率高达 50%-100%；鸡传染性支气管炎是由传染性支气管炎病毒引起的鸡的一种急性高度接触性呼吸道传染病，其临床特征是呼吸困难、发出罗音、咳嗽、张口呼吸、打喷嚏，如果病原不是

肾病变型毒株或不发生并发病，死亡率一般很低，产蛋鸡感染通常变现产蛋量降低，蛋的品质下降；牛冠状病毒（BCV）是牛的一种致病性病毒，目前普遍认为认为是新生犊牛腹泻的重要病原，还可引起牛的呼吸道感染和成年牛的冬季血痢；水貂、狐狸、貉子流行性腹泻（冠状病毒性肠炎），是由水貂细小病毒性肠炎之外的冠状病毒引起的水貂流行性腹泻，犬、狐、貉、貂患病后，表现为出血性胃肠炎症状，易发升群体性的流行性腹泻，传播速度快，死亡率高达 30% 以上，当年产仔兽比种兽发病率高。

虽然随着医疗技术不断发展，很多病毒性疾病的相关疫苗被研制出来，但是病毒可能发生变异，疫苗对新出现的病毒的效用需要评估，且耗费较大，病毒性疾病的发病率和死亡率依然居高不下，因此兽医领域对抗病毒感染效果好的药物有较大需求。

发明内容

本发明提供一种化合物：4-(3-{2-氨基-5-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基]-吡啶-3-基氧基甲基}-苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇（其具有如下式 I 的结构）或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物或氘代化合物制备预防和/或治疗动物中由病原体感染引起或病原体感染相关的疾病或病症的药物中的应用



(I)。

具体地，本发明上述病原体可以为微生物、寄生虫（原虫、蠕虫等）或其他媒介；具体地，上述微生物可选自：病毒、衣原体、立克次体、支原体、细菌、螺旋体、真菌等中的一种或多种。

在本发明的一个实施方式中，本发明上述病原体为病毒。

具体地，上述病毒可以为疱疹病毒科（例如伪狂犬病毒、牛传染性鼻气管炎病毒、马立克氏病毒、禽传染性喉气管炎病毒、鸭瘟病毒）、虹彩病毒科（例如淋巴囊肿病毒）、杆状病毒科（例如对虾杆状病毒）、弹状病毒科（例如狂犬病毒、鲤春病毒血症病毒）、呼肠孤病毒科（例如禽正呼肠孤病毒、蓝舌病毒、质型多角体病毒）、双 RNA 病毒科（例如传染性法氏囊病毒）、痘病毒科（例如绵阳痘病毒、山羊痘病毒、粘液瘤病毒）、非洲猪瘟病毒科（例如非洲猪瘟病毒）、腺病毒科（例如犬传染性肝炎病毒、减蛋综合征病毒）、细小病毒科（例如猪细小病毒、犬细小病毒、鹅细小病毒、猫泛白细胞减少症病毒、貂肠炎病毒、貂阿留申病毒）、圆环病毒科（例如猪圆环病毒）、反转录病毒科（例如禽白血病病毒、山羊关节炎/脑脊髓炎病毒、马传染性贫血病毒）、正粘病毒科（例如禽流感病毒）、副粘病毒科（例如新城疫病毒、犬瘟热病毒、牛瘟病毒）、冠状病毒科、动脉炎病毒科（例如猪繁殖与呼吸综合征病毒）、微 RNA 病毒科（例如口蹄疫病毒、猪水疱病病毒、鸭肝炎病毒）、嵌杯病毒科（例如兔出血症病毒）、黄病毒科（例如猪瘟病毒、牛病毒性腹泻病毒、日本脑炎病毒）、朊病毒、丝状病毒科（例如马堡病毒、埃博拉病毒）、多瘤病毒科和乳头瘤病毒科、线头病毒科、反录病毒科、嗜肝病毒科、乳多空病毒科、波纳病毒科、布尼病毒科、砂粒病毒科、杆套病毒科、戊肝病毒科、星状病毒科、披膜病毒科、双顺反子病毒科和野田村病毒科等。

具体地，上述病毒可以为，例如，鸡传染性支气管炎病毒（IBV）、猪传染性胃肠炎病毒（TGEV）、猪流行性腹泻病毒（PEDV）、猪血凝性脑脊髓炎病毒（HEV）、小鼠肝炎病毒（MHV）、火鸡蓝冠病病毒（TCDV）、牛冠状病毒（BCV）、犬冠状病毒（CCV）、猫传染性腹膜炎病毒（FIPV）、大鼠冠状病毒（RCV）、大鼠涎泪腺炎冠状病毒（SDAV）、水貂流行性腹泻冠状病毒、绵羊痘病毒、山羊痘病毒、牛疙瘩皮肤病病毒、禽痘病毒、猫痘病毒、传染性脓疱病毒、兔黏液瘤病病毒、非洲猪瘟病毒、伪狂犬病病毒、

猪巨细胞病毒、鸡传染性喉气管炎病毒、鸭瘟病毒、猫病毒性鼻气管炎病毒、犬疱疹病毒、牛传染性鼻气管炎病毒、马传染性鼻肺炎病毒、马立克氏病病毒、恶性卡他热病毒、猪腺病毒、犬病毒性肝炎病毒、猫腺病毒、猪细小病毒、猫泛白细胞减少症（猫瘟、猫传染性肠炎）病毒、小鹅瘟病毒、犬细小病毒、番鸭细小病毒、猪圆环病毒、鸡传染性贫血病毒、禽白血病病毒、猫白血病病毒、牛白血病病毒、猫免疫缺陷病病毒、梅迪-维斯纳病病毒、山羊病毒性关节炎-脑炎病毒、马传染性贫血病毒、牛免疫缺陷病毒、猫合胞体形成病毒（泡沫病毒）、禽病毒性关节炎病毒、蓝舌病病毒、茨城病病毒、中山病病毒、非洲马瘟病毒、轮状病毒、传染性法氏囊病病毒、犬病毒性乳头状瘤病毒、猫病毒性乳头状瘤病病毒、尼帕病病毒、亨德拉病病毒、猪蓝眼病病毒、犬副流感病毒、禽副黏病毒、鸡新城疫病毒、犬瘟热病毒、小反刍兽疫病毒、牛瘟病毒、禽肺病毒、禽腮腺炎病毒（麻疹病毒）、猫副黏病、狂犬病病毒、水疱性口炎病毒、牛流行热/三日热/暂时热病毒、博纳病病毒、流行性感冒病毒、裂谷热病毒、赤羽病病毒、汉坦病毒、猫肠道冠状病毒、猪血球凝集性脑脊髓炎病毒、猪繁殖与呼吸综合征病毒、马病毒性动脉炎病毒、口蹄疫病毒、猪水疱病病毒、猪肠病毒、鸭病毒性肝炎病毒、禽脑脊髓炎病毒、脑心肌炎病毒、猪水疱疹病毒、猫杯状病毒、兔病毒性出血症病毒、犬戊型病毒性肝炎病毒、盖他病毒、日本乙型脑炎/流行性乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒、鸭黄病毒、猪瘟病毒、牛病毒性腹泻-粘膜病病毒、边界病病毒等。

在本发明的一个实施方式中，上述病毒为冠状病毒，具体如，鸡传染性支气管炎病毒（IBV）、猪传染性胃肠炎病毒（TGEV）、猪流行性腹泻病毒（PEDV）、猪血凝性脑脊髓炎病毒（HEV）、小鼠肝炎病毒（MHV）、火鸡蓝冠病病毒（TCDV）、牛冠状病毒（BCV）、犬冠状病毒（CCV）、猫传染性腹膜炎病毒（FIPV）、大鼠冠状病毒（RCV）、大鼠涎腺炎冠状病毒（SDAV）、水貂流行性腹泻冠状病毒等。

在本发明的一个实施例中，上述病毒为猫传染性腹膜炎病毒。

在本发明中，除非另外指出，否则本文中所述的“动物”为非人类动物，特别是脊椎动物，具体如哺乳动物（例如猪、牛、羊、马、驴、狗、猫、兔、鼠、狐、貉、貂、骆驼）、鱼类、鸟类（例如鸡、鸭、鹅、鸽子、鹌鹑、鸚

5 鹉等）、两栖类动物、爬行类动物。特别是，本发明上述动物为家养动物，即由人类饲养驯化，且可以人为控制其繁殖的动物，用于例如食用、劳役、毛皮、宠物、实验等功能，例如经济动物、宠物、实验动物等。

在本发明的一个实施方式中，在上述应用中，动物为经济动物，如家畜（如猪、牛、羊、马、驴、狐、貉、貂、骆驼等）、家禽（鸡、鸭、鹅、鸽

10 子、鹌鹑等）。

在本发明的一个实施方式中，在上述应用中，动物为宠物，如狗、猫、兔、鼠（如豚鼠、仓鼠、沙鼠、龙猫、松鼠等）、鱼、鸽子、鸚鹉等。

在本发明的一个实施方式中，在上述应用中，动物为实验动物，如猴、狗、兔、猫、鼠等。

具体地，上述疾病或病症可包括鸡传染性支气管炎、猪传染性胃肠炎、猪流行性腹泻、犬冠状病毒病、猪血凝性脑脊髓炎、小鼠肝炎病毒引起的肝炎、脑炎和肠炎、火鸡蓝冠病、新生犊牛腹泻、牛血痢、猫传染性腹膜炎、大鼠涎腺炎、水貂流行性腹泻、绵羊痘、山羊痘、牛疙瘩皮肤病、禽痘、猫痘、传染性脓疱、兔黏液瘤病、非洲猪瘟、伪狂犬病、猪巨细胞病毒感染、

15 鸡传染性喉气管炎、鸭瘟、猫病毒性鼻气管炎、犬疱疹病毒感染、牛传染性鼻气管炎、马传染性鼻肺炎、马立克氏病、恶性卡他热、猪腺病毒感染、犬病毒性肝炎、猫腺病毒病、猪细小病毒病、猫泛白细胞减少症（猫瘟、猫传染性肠炎）、小鹅瘟、犬细小病毒病、番鸭细小病毒病、猪圆环病毒病、鸡传染性贫血、禽白血病、猫白血病、牛白血病、猫免疫缺陷病、梅迪-维斯

20 纳病、山羊病毒性关节炎-脑炎、马传染性贫血、牛免疫缺陷病毒感染、猫合胞体形成病毒（泡沫病毒）感染、禽病毒性关节炎、蓝舌病、茨城病、中

山病、非洲马瘟、轮状病毒病、传染性法氏囊病、犬病毒性乳头状瘤、猫病毒性乳状瘤病、尼帕病、亨德拉病、猪蓝眼病、犬副流感病毒感染、禽副黏病毒感染、鸡新城疫、犬瘟热、小反刍兽疫、牛瘟、禽肺病毒感染、禽腮腺炎病毒感染（麻疹病毒感染）、猫副黏病毒病、狂犬病、水疱性口炎、牛流行热/三日热/暂时热、博纳病、流行性感冒、裂谷热、赤羽病、汉坦病毒病、猫肠道冠状病毒感染、猪血球凝集性脑脊髓炎、猪繁殖与呼吸综合征、马病毒性动脉炎、口蹄疫、猪水疱病、猪肠病毒感染、鸭病毒性肝炎、禽脑脊髓炎、脑心肌炎、猪水疱疹、猫杯状病毒病、兔病毒性出血症、犬戊型病毒性肝炎、盖他病毒病、日本乙型脑炎/流行性乙型脑炎、森林脑炎、鸭黄病毒感染、猪瘟、牛病毒性腹泻-粘膜病、边界病等。

在本发明的一个实施方式中，上述疾病或病症选自：鸡传染性支气管炎、猪传染性胃肠炎、猪流行性腹泻、犬冠状病毒病、猪血凝性脑脊髓炎、小鼠肝炎病毒引起的肝炎、脑炎和肠炎、火鸡蓝冠病、新生犊牛腹泻、牛血痢、猫传染性腹膜炎、大鼠涎腺炎、水貂流行性腹泻。

在本发明的一个实施例中，上述疾病为猫传染性腹膜炎。

本发明还提供一种上述式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物或氘代化合物在制备动物用抗病原体感染的产品中的应用。

具体地，在上述应用中，病原体和动物具有本发明上述相应定义。

具体地，上述产品可用于治疗目的，也可用于非治疗目的。

在本发明的一个实施方式中，上述产品为药物组合物。

具体地，上述药物组合物中，上述式I的化合物可以作为唯一的活性成分，也可与一种或多种其它用于相同适应症或不同适应症的活性成分联用，其中，上述杂环化合物与该其他活性成分可配制用于同时、单独或顺序施用（simultaneous, separate or sequential administration）。

具体地，上述药物组合物还包含药学上可接受的辅料，特别是兽医领域

可接受的辅料。

具体地，上述药物组合物可以采用任意的剂型或施用形式，本领域技术人员可以根据情况选用，例如，其施用形式可以为，但不限于，口服、舌下、吸入、皮下、肌肉内、静脉内、腹膜内、器官内、鼻内、直肠内、经皮、眼
5 或直肠等形式；其剂型可以为，但不限于，片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、锭剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、控制释放制剂、气雾剂、膜剂、注射剂、静脉滴注剂、透皮吸收制剂、软膏剂、洗剂、粘附制剂、栓剂、鼻制剂、肺制剂、眼睛滴剂等。

在本发明的一个实施方式中，上述药物组合物为注射剂。

10 上述药物组合物的各种形式可以按照兽用药物领域的常规生产方法制备。

在本发明的一个实施方式中，上述产品为功能性食品组合物。

具体地，上述功能性食品组合物中，式I的化合物可以作为唯一的活性成分，也可与一种或多种其它活性成分联用。

15 具体地，上述功能性食品组合物还可包含动物食品辅料。

具体地，上述功能性食品组合物的形式可以采用任意的形式，如，片剂、丸剂、胶囊剂、糖果（如压片糖果、凝胶糖果、胶基糖果等）、固体饮料（如粉剂、颗粒剂等）、液体饮料等。

20 上述功能性食品组合物的各种形式可以按照兽用功能性食品领域的常规生产方法制备。

在本发明的一个实施方式中，上述产品为添加剂，其可以在动物的食物（如畜禽饲料、宠物日粮、宠物零食等）生产加工、使用过程中以少量为微量添加。

25 本发明还提供一种预防和/或治疗动物中由病原体感染引起或病原体感染相关的疾病或病症的方法，其包括对受试者给予有效量的本发明上述式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物或氘代

化合物的步骤。

具体地，上述方法中，病原体、动物、疾病或病症具有本发明上述相应定义。

5 本发明发明人通过实验发现，式I的化合物可有效治疗动物病原体（特别是病毒，如冠状病毒）感染引起的疾病（如猫传染性腹膜炎），改善动物生存情况，在兽用抗病原体（特别是病毒，如冠状病毒）药物领域可具有较佳的商业价值和应用前景。

附图说明

图1所示为本发明实施例1中患病猫的胸部X光图。

10 图2所示为本发明实施例2的临床生存曲线图，其中，以给药天作为第一天。

具体实施方式

除非另有定义，本发明中所使用的所有科学和技术术语具有与本发明涉及及技术领域的技术人员通常理解的相同的含义。

15 术语“病原体”是指可造成人或动植物感染疾病的微生物（包括病毒、衣原体、立克次体、支原体、细菌、螺旋体和真菌等）、寄生虫（原虫、蠕虫等）或其他媒介。其中，细菌可以为，例如，革兰阳性球菌，肠杆菌，弧菌，巴氏杆菌，革兰阴性需氧杆菌，革兰阴性微需氧菌和厌氧菌，革兰阳性无芽孢杆菌，革兰阳性产芽孢杆菌，分枝杆菌等；真菌可以为，例如，假丝
20 酵母菌、隐球菌、曲霉菌等。在本发明中，病原体一般是指可造成动物感染疾病的微生物、寄生虫或其他媒介。在本发明的一个实施方式中，病原体为病毒。

术语“病毒感染”是指病毒通过多种途径侵入机体，并在易感的宿主细胞中增殖的过程。机体感染病毒后，可表现出不同的临床类型。依据有无症状，

可分为显性感染和隐性感染。由于侵入机体的病毒数量较少、毒力较弱或机体的抵抗力较强，病毒在宿主细胞内增殖，但机体不出现明显的临床症状，称为隐性感染。隐性感染虽不出现临床症状，但病毒仍在体内增殖并向外界传播病毒，成为重要的传染源，因此对于隐性感染的宿主，也有抗病毒感染5的必要。由于侵入机体的病毒数量较多、毒力较强或是机体的抵抗力较弱，病毒在宿主细胞内大量增殖，出现明显的临床症状，称为显性感染。

在本发明中，除非另外指出，否则本文中所述的“动物”为非人类动物，特别是脊椎动物，具体如哺乳动物（例如猪、牛、羊、马、驴、狗、猫、兔、鼠、狐、貉、貂、骆驼）、鱼类、鸟类（例如鸡、鸭、鹅、鸽子、鹌鹑、鸚10 鹉等）、两栖类动物、爬行类动物。特别是，本发明上述动物为家养动物，即由人类饲养驯化，且可以人为控制其繁殖的动物，用于例如食用、劳役、毛皮、宠物、实验等功能，例如经济动物、宠物、实验动物等。其中，“经济动物”是指为肉用、乳用、皮毛、役用或其他经济目的而饲养的动物，如家畜、家禽等，“家畜”是指由人类饲养使之繁殖而利用，有利于农业生产的15 畜类；“家禽”是指人工豢养的鸟类动物，主要为了获取其肉、卵和羽毛，也有作为其他用处；“宠物”是指出于精神目的（例如玩赏和伴侣目的）而非经济目的而饲养的动物；“实验动物”是指为科学应用目的而饲养的动物。

术语“盐”须理解为根据本发明的化合物的任意形式，其中所述的化合物为离子形式或者为带电荷的且与带相反电荷的离子（阳离子或阴离子）耦合20 或在溶液中。该定义还包括季铵盐和该分子与其它分子和离子的复合物，特别是通过离子相互作用形成的复合物。

术语“溶剂化物”应理解为是指本发明的化合物的任意形式，其中所述化合物通过非共价键与另一个分子相连（通常为极性溶剂），特别是包括水化物和醇化物，例如甲醇化物。特别是，溶剂化物为水化物。

术语“前药”使用其广义含义，并涵盖在体内可转化成本发明化合物的衍生物。前药的例子包括但不限于该化合物的衍生物和代谢物，包括可生物水25

解的部分，如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。优选地，具有羧基官能团的前体药物为羧酸的低级烷基酯。所述的羧酸酯易由存在于分子中的任何羧酸部分进行酯化得到。前药通常可由已知方法来制备，如在 Burger“Medicinal Chemistry and Drug Discovery 第六版 (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和“Design and Applications of Prodrugs”(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers)中描述的方法。

在这里所涉及的任何化合物均旨在代表这样的特定化合物及其某些变形或某些形式。特别地，在这里所涉及的化合物可能具有不对称中心，并因此存在不同的对映体或非对映体形式。由此，本文涉及的任何给定的化合物代表外消旋物的任意一种、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、及其混合物。同样地，也可能存在双键的立体异构体或几何异构体，由此在一些情况中，分子可能存在为 (E) -异构体或 (Z) -异构体 (反式和顺式异构体)。如果分子包含多个双键，那么每个双键将具有其自身的立体异构现象，其可以与所述分子的其它双键的立体异构现象相同或不同。此外，本文中涉及的化合物可存在阿托异构体。本文涉及的化合物的所有立体异构体，包括对映体、非对映异构体、几何异构体和阿托异构体、及其混合物，都在本发明的范围内。

除非另有说明，本发明的化合物还可包括同位素标记的形式，即区别仅在于存在一种或多种富含同位素的原子的化合物。例如，具有仅用氘或氚来替代至少一个氢原子、或者使用富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳来替代至少一个碳、或者使用富含 ^{15}N 的氮来替代至少一个氮的现有结构的化合物均包含在本发明范围内。

本发明中所述的化合物或其盐、溶剂化物、立体异构体、醚、酯优选为药学上可接受的形式。其中，“药学上可接受的”是指当分子本体及包含其的组合物适当地给予受试者时，它们不会产生不利的、过敏的或其它不良反应。

下面将结合本发明实施例,对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

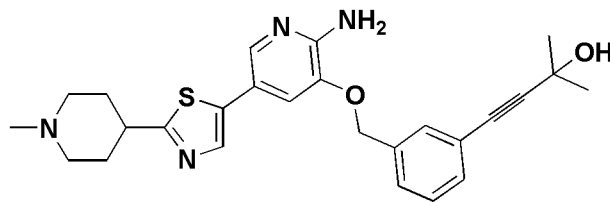
5 实施例 1

1、实验方法

8 月龄英国短毛猫（乐乐），雌性未绝育，2.5kg 体重。2020 年 1 月该猫出现体温升高、精神沉郁、食欲减退、腹围变大等症状。1 周后入院问诊，1 月 18 日确诊猫传染性腹膜炎（FIP）阳性，用 GS-441524 治疗 3 天后，继续使用速尿、速诺、泼尼松龙、伊曲康唑（口服，q 24h，10mg/kg）1 个月，腹水消失后停药。4 月初病情反复，食量减退、精神萎靡，X 光检测出现胸水，PCR 检测猫冠状病毒阳性（CT 值 25.11）。于 4 月 8 日入组，第 1-14 天（D1-14）：给与本发明药物 2.0mg/kg，SC q 24h。同时给予恰当支持治疗，辅助治疗药物莫瑞加（保肝药）、丰兹赖（赖氨酸）、康健灵（乳铁蛋白类）。

2、药物制备及使用

本发明上述药物活性化合物具有如下结构，其为纯净粉末，加入 0.9% 生理盐水（50ml 无内毒素水，0.45g NaCl）混匀、滤膜过滤至溶液澄清。以塑封无菌西林瓶的形式存储稀释药物，存放在 4℃ 冰箱里，注射前缓至室温，配合一次性注射器使用。注射范围跨越背部，从肩胛骨后部 2cm 开始至腰椎中部，是距相邻的胸部和侧腹的距离的一半。



3、实验结果

每日上午注射药物后，下午 15:00 测一次体温、评估食欲、精神状态、呼吸状态，记录排尿和排便情况，结果如表 1 所示。

表 1 实验结果

编号	时间	体温 上午	体温 下午	精神状态	进食状况	呼吸状态	排便情况	备注
D0	4-8		38.5	萎靡-3 分	少食-3 分	正常-5 分	正常-5 分	入组时 2.5kg 体重
D1	4-9		38.6	略好转-3.5 分	少食-3 分	正常	正常	
D2	4-10		38.1	好转-4 分	好转-4 分	正常	正常	
D3	4-11		38	良好-5 分	良好-5 分	正常	正常	
D4	4-12		38.3	良好	良好	正常	正常	
D5	4-13		38.3	良好	良好	正常	正常	
D6	4-14		38.3	良好	良好	正常	正常	
D7	4-15		38.1	良好	良好	正常	正常	2.75kg 体重
D8	4-16		38	良好	良好	正常	正常	
D9	4-17		38.2	良好	良好	正常	正常	
D10	4-18		38.3	良好	良好	正常	正常	
D11	4-19		38.4	良好	良好	正常	正常	
D12	4-20		38.5	良好	良好	正常	正常	
D13	4-21	38.9	38.5	良好	良好	正常	正常	
D14	4-22	38.4	38.4	良好	良好	正常	正常	2.75kg 体重

5 入组 D0、D7、D14 时操作如下：

冷冻保留 1ml 血清样本，用于多因子检测，结果如表 2 所示。

表 2 血常规检测结果

血常规		正常范围	D0	D7	D14
WBC	白细胞	5.5~19.5	13.5	18.7	19.7
RBC	红细胞	5.0~10.0	10.5	7.94	7.94
HGB	血红蛋白	80~150	117	94	91
HCT	血细胞比容	24.0~45.0	37.5	28.9	29.9
MCV	平均红细胞体积	39.0~55.0	35.9	36.4	37.7
MCH	平均血红蛋白含量	12.5~17.5	11.2	11.8	11.5

3) 胸部 X 光

10 如图 1 所示。

4) 结果分析

根据如上结果可知，该病例检出湿性 FIP（位于胸部），临床症状胸水出现，精神萎靡、食欲减退，呈典型猫传腹症状。

因为在入组时病例没有发热症状，所以用药期间看不到退烧效果，体温始终维持在 $38^{\circ}\text{C}\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ 正常范围。完成 2 周治疗后猫的临床反应是引人注目的，每日食欲、精神状态和体重增加。从治疗后 7 天左右，胸部积液完全消失。在治疗期间和治疗后体重增加 9%。

实施例 2

临床诊断入组患有 FIP 的猫共 15 只，有胸/腹水产生、PCR 检测 CT 值呈阳性、无神经症状，其中 8 只为对照组，7 只为实验组。

各组先使用 3 天 GS-441524，之后对照组 D1-D14：给与必要的支持治疗，A 组观察 3 天后 D1-D14：给与必要的支持治疗，并给与本发明药物 2.0mg/kg ，SC q 24h。

出现死亡或者神经症状则判定为临床性死亡，14 天后计算其临床生存曲线，结果如图 2 所示。使用 Log Rank (Mantel-Cox) 和 Breslow (Generalized Wilcoxon) 方法进行有效性检验，两种方法检验结果皆有显著性差异 ($P < 0.05$)。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换等，均应包含在本发明的保护范围之内。

本发明中描述的前述实施例和方法可以基于本领域技术人员的能力、经验和偏好而有所不同。

本发明中仅按一定顺序列出方法的步骤并不构成对方法步骤顺序的任何限制。

说明书附图

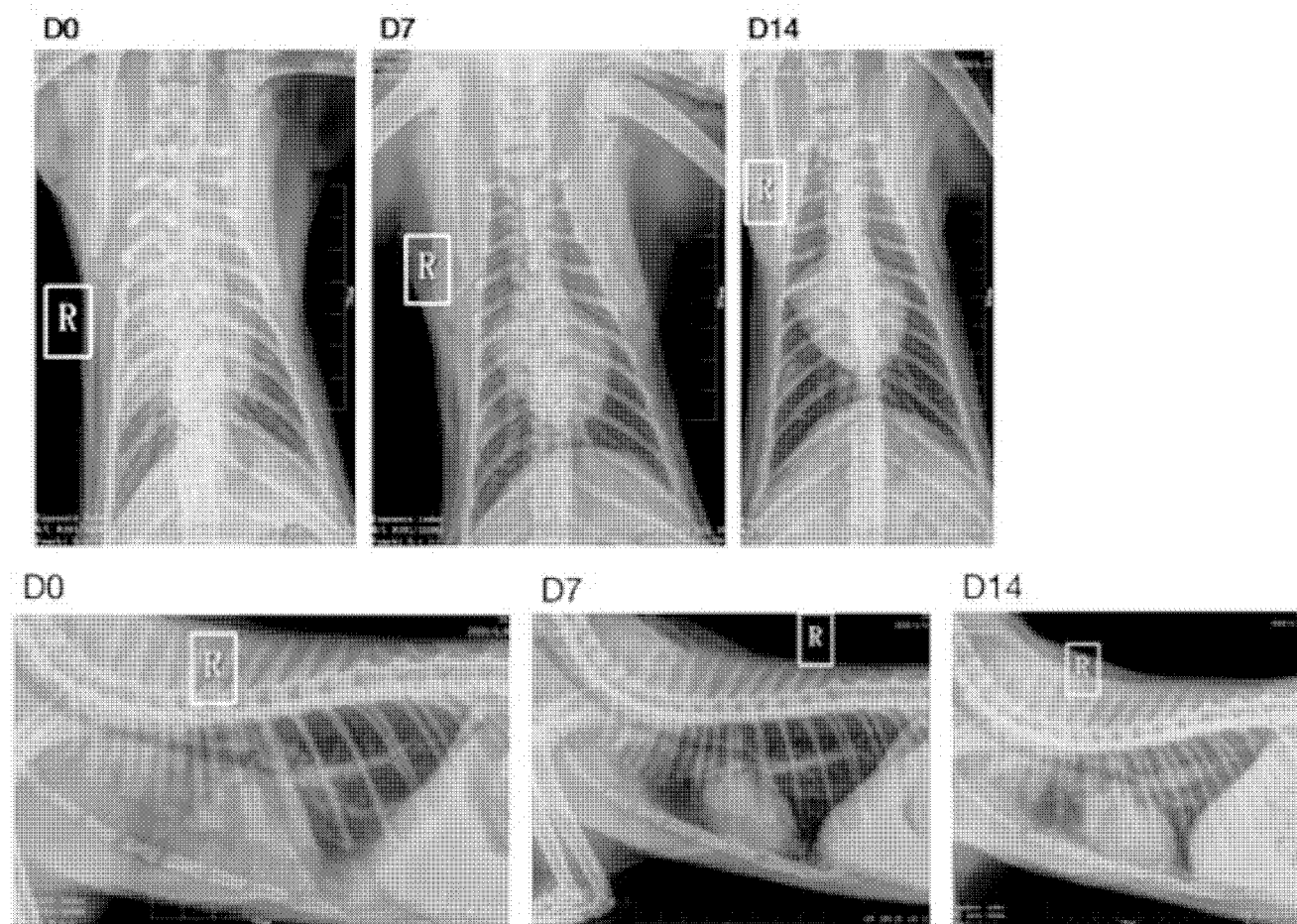


图 1

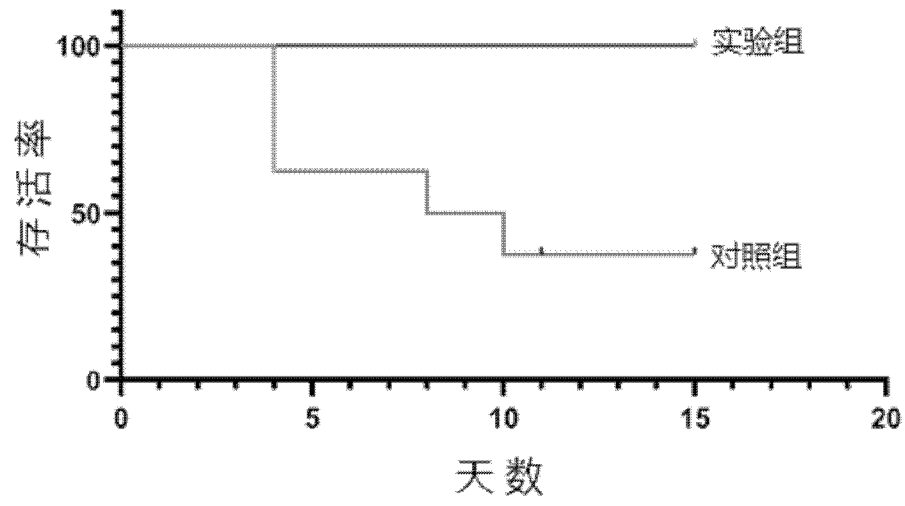


图 2