

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293491 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.20

(51) Int. Cl. A61K 31/499 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

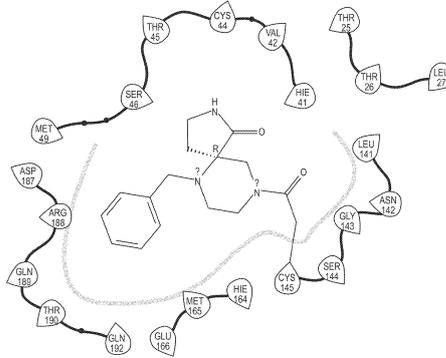
(22) Дата подачи заявки
2021.06.03

(54) СПИРОЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

(31) 63/034,076; 63/133,901
(32) 2020.06.03; 2021.01.05
(33) US
(86) PCT/US2021/035724
(87) WO 2021/247880 2021.12.09
(88) 2022.02.03

(71) Заявитель:
ЭПТИНИКС ИНК. (US)
(72) Изобретатель:
Хан М. Амин (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты спиролактамы и их фармацевтически приемлемые соли, которые могут облегчать или лечить вирусную инфекцию у пациента, нуждающегося в этом. Описание также включает конъюгаты таких соединений ингибиторов вирусной протеазы с цистеином в положении или эквивалентным цистеином активного сайта на основной протеазе коронавируса (Mpro).



202293491 A1

A1 202293491

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576596EA/23

СПИРОЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании Патентной заявки США № 63/133901, от 5 января 2021 г., и Патентной заявки США № 63/034076, от 3 июня 2020 г., содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Коронавирусы (CoV) представляют собой группу филогенетически разнообразных оболочечных вирусов, которые кодируют самые большие геномы плюс-цепи РНК и эффективно реплицируются у большинства млекопитающих. Инфекции человеческого CoV (HCoV_s-229E, OC43, NL63 и HKU1) обычно приводят к заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей от легкой до тяжелой степени. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) возник в 2002-2003 гг., вызывая острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) с 10% общей смертностью и до 50% смертности у пожилых людей. Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) появился на Ближнем Востоке в апреле 2012 года и проявился в виде тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) и острой почечной недостаточности. Совсем недавно коронавирусы COVID-19 (SARS CoV2) вызвали глобальную пандемию, после того, как они были впервые выявлены в Китае в конце 2019 года.

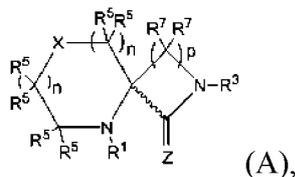
Одной из наиболее хорошо охарактеризованных мишеней для лекарственных средств среди коронавирусов является основная протеаза (M_{pro}, также называемая 3CL_{pro}). Наряду с папаиноподобной протеазой (протеазами) этот фермент необходим для процессинга полипротеинов, которые транслируются с вирусной РНК. Эти протеазы процессируют полипротеин репликазы CoV, расщепляя его на 16 неструктурных белков, которые отвечают за различные аспекты репликации CoV. CoV M_{pro} отвечает за процессинг 11 сайтов расщепления внутри полипротеина репликазы и необходима для репликации CoV, что делает ее очень ценной мишенью для терапевтической разработки. Общая архитектура активного сайта и карманы распознавания субстрата структурно сохраняются в CoV M_{pro}, что повышает их привлекательность в качестве мишени для разработки терапевтических средств против CoV широкого спектра действия. Более того, высокая степень консервативности последовательности вблизи активного сайта среди CoV M_{pro} из разных подклассов коронавирусов делает их отличной мишенью для разработки терапевтических средств широкого спектра действия для коронавирусных инфекций. Соответственно, разработка ингибиторов CoV M_{pro} является многообещающим направлением лечения инфекций дыхательных путей и связанных с ними заболеваний.

Коронавирусная инфекция представляет постоянную угрозу здоровью человека и имеет высокий уровень летальности. Вирус также демонстрирует передачу от человека к человеку, создавая постоянную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. Поэтому существует острая потребность в профилактических и лечебных противовирусных средствах для лечения коронавирусных инфекций.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения, например, спиролактамы соединения, которые можно использовать в способах облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента. Следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, описанные в настоящем документе, а также способы применения соединений для лечения вирусных инфекций. Настоящее описание также включает другие аспекты изобретения, описанные здесь, такие как конъюгаты. Каждый из этих различных аспектов может быть описан более конкретно с помощью различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, причем эти варианты осуществления могут быть в равной степени применимы к различным аспектам.

Соединения включают соединения Формулы (A) и их различные подвиды, как описано здесь. Способы обычно включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где Формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой O или NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a,b}}$, $-\text{NR}^{\text{a,b}}$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_3 алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a,b}}$, $-\text{NR}^{\text{a,b}}$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_3 алкила, метила и CF_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

Каждый из R^{31} и R^{32} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и фенила, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_3 алкокси, $-S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, $-NR^aR^b$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

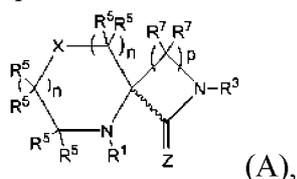
R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 1 или 2;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

В различных вариантах осуществления Формула (A) или ее фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер представляет собой:



где:

X представляет собой O или NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

Каждый из R^{31} и R^{32} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и фенила, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила, галогена и $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_3 алкокси, $-S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, $-NR^{aR^b}$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

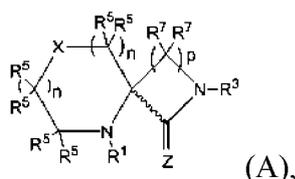
R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 1 или 2;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления Формула (A) или ее фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер представляет собой:



где:

X представляет собой NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a,b}}$, $-\text{NR}^{\text{a,b}}$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_w\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_3$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a,b}}$, $-\text{NR}^{\text{a,b}}$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_w\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_3$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{31} представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, галогена и $-\text{O-P}(\text{O})(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$;

R^{32} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и $-\text{OR}^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$;

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, $-\text{S}(\text{O})_w\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкила, $-\text{NR}^{\text{a,b}}$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

R^{a} и R^{b} каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^{a} и R^{b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 2;

n равно 1 для каждого случая; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль также может упоминаться в настоящем описании как «ингибитор вирусной протеазы» или «VPI», который может включать фрагмент $C=Z'$, где Z' представляет собой O, S или NH.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) R^5 в каждом случае представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) R^7 в каждом случае представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})X'$, где X' представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C(O)(CH)(CH_3)X'$, где X' представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})X'$, где X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбран из $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ и $-O\text{-фенила}$, а R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6\text{алкил})$.

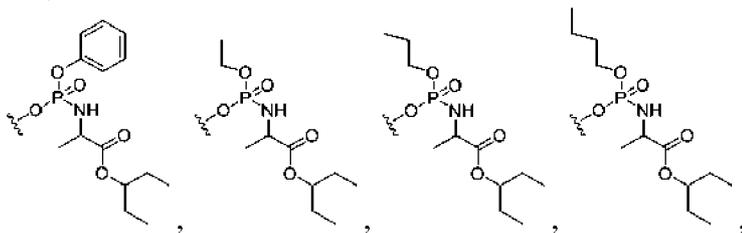
В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) Z представляет собой O.

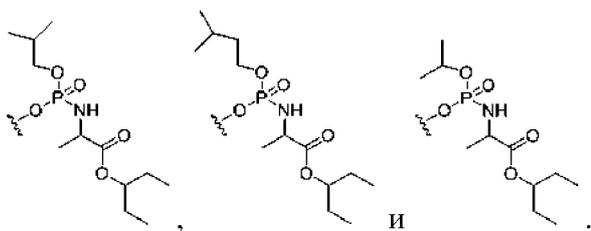
В некоторых вариантах осуществления для соединения Формулы (A) X' представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления для соединения Формулы (A) X' представляет собой Br, Cl, F или I.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбран из $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ и $-O\text{-фенила}$, а R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6\text{алкил})$.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) X' выбирают из группы, состоящей из





В некоторых вариантах осуществления для соединения Формулы (А) n для каждого случая равно 1.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления для соединения Формулы (А) R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^1 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, где фенил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) X представляет собой NR^2 .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^2 представляет собой $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})X'$, где X' представляет собой галоген.

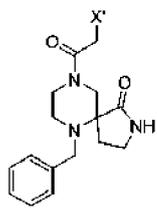
В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^2 представляет собой $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})X'$, где X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбран из $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ и $-O$ -фенила, и R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6\text{алкил})$.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^3 представляет собой C_1-C_2 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В других вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^3 представляет собой $-CH_2$ -фенил, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

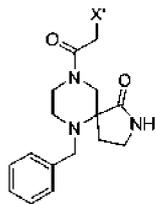
В других вариантах осуществления для соединения формулы (А) R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (А) формула (А) представляет собой:



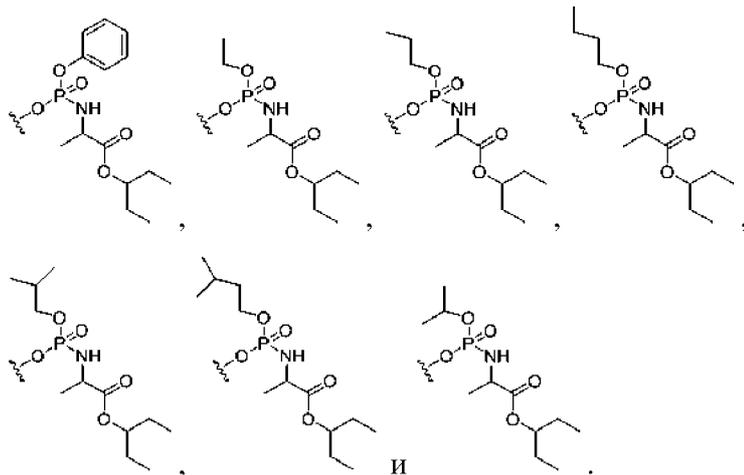
где X' представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления Формула (A) представляет собой:

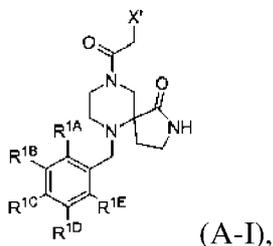


где X' представляет собой I или $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила, $-C_3-C_6$ -циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) X' выбирают из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-I):



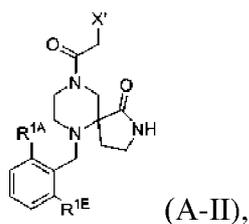
где:

X' представляет собой галоген; и

один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I) соединение выбирают из

группы, состоящей из соединения формулы (A-II); соединения формулы (A-III); и соединения формулы (A-IV), где:

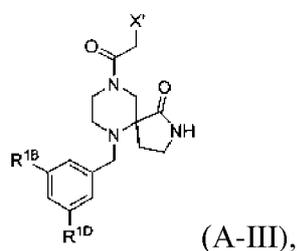


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

Формула (A-III) представляет собой:

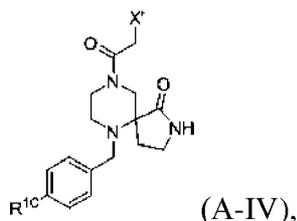


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃; и

Формула (A-IV) представляет собой:



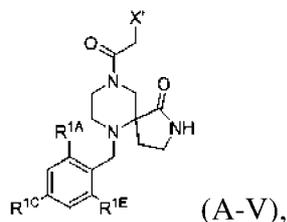
где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

Формула (A-V) представляет собой:

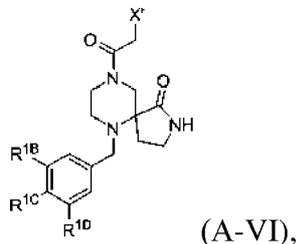


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} , R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-VI) представляет собой:

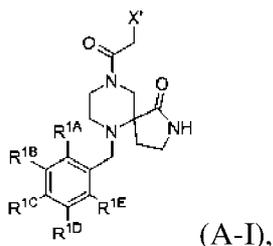


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-I):



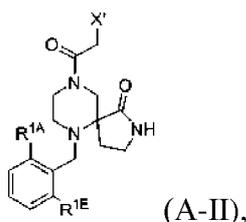
где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-II); соединения формулы (A-III); и соединения формулы (A-IV), где:

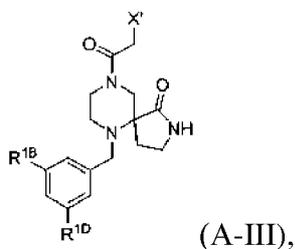
Формула (A-II) представляет собой:



где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

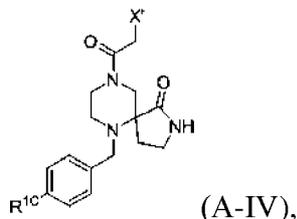
Формула (A-III) представляет собой:



где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-IV) представляет собой:



где:

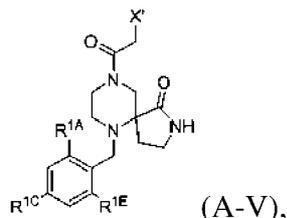
X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из

$-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-O(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$; и

$\text{R}^{1\text{C}}$ необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I), для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

Формула (A-V) представляет собой:

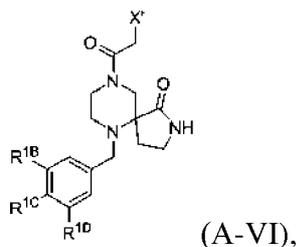


где:

X' представляет собой $-\text{O-P}(\text{O})(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и $-\text{OR}^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-O(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$; и

$\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{R}^{1\text{C}}$ и $\text{R}^{1\text{E}}$ необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, метила и CF_3 ; и

Формула (A-VI) представляет собой:



где:

X' представляет собой $-\text{O-P}(\text{O})(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и $-\text{OR}^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{-O(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$; и

$\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{R}^{1\text{C}}$ и $\text{R}^{1\text{D}}$ необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция происходит от вируса,

выбранного из группы, состоящей из РНК-вируса, ДНК-вируса, коронавируса, папилломавируса, пневмовируса, пикорнавируса, вируса гриппа, аденовируса, цитомегаловируса, полиомавируса, поксвируса, флавивируса, альфавируса, вируса эбола, морбилливируса, энтеровируса, ортопневмовируса, лентивируса, ареновируса, вируса герпеса и гепатовируса.

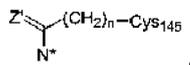
В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.

Также в настоящем документе описаны конъюгаты, которые могут быть обратимыми конъюгатами, представленными:



где Cys145 представляет собой цистеин в положении 145 или эквивалентный цистеин активного сайта на Mpro, например, Mpro CoV; Z' представляет собой O, S или NH; и VPI представляет собой ингибитор вирусной протеазы.

В некоторых вариантах осуществления конъюгат представлен с помощью:



где:

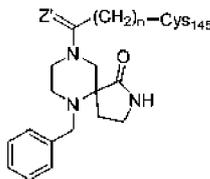
Cys145 представляет собой цистеин в положении 145 или эквивалентный цистеин активного сайта на Mpro, например, Mpro CoV;

Z' представляет собой O, S или NH;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

N* представляет собой кольцевой атом азота соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где N* включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер, где соединение представляет собой соединение формулы (A).

В некоторых вариантах осуществления конъюгат представлен с помощью:



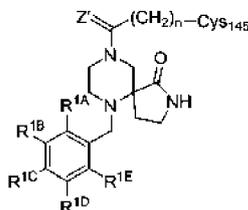
где Z' представляет собой O, S или NH; и

n независимо для каждого случая равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления Z' представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления конъюгат представлен с помощью:



где Z' представляет собой O, S или NH;
 n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и
 один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

Краткое описание чертежей

На ФИГ. 1. представлены изображения наложенных друг на друга кристаллических структур двух пиперазиновых фрагментов, PDB: 5REL и 5RG0, с карбоксильной линкерной группой и без нее (вверху и посередине), а также химическая структура ES-319/320 (внизу).

На ФИГ. 2 представлена структурная схема ES-319/320.

На ФИГ. 3 представлено двумерное изображение взаимодействия ES-319 с активным центром кристаллической структуры SARS-CoV2 (PDB: 5REL), полученное с использованием исследований ковалентного докинга (Schrodinger Suite).

На ФИГ. 4 представлено изображение предполагаемого механизма ковалентного связывания аналога ES-319/320 с SARS-CoV2.

На ФИГ. 5 представлено трехмерное изображение взаимодействия ES-319 с активным центром кристаллической структуры SARS-CoV2 (PDB: 5REL), полученное с использованием исследований ковалентного докинга (Schrodinger Suite).

На ФИГ. 6 представлены кривые IC_{50} для GC376, полученные с использованием анализа протеазы 3CL (SARS-CoV-2) по настоящему изобретению.

На ФИГ. 7 представлены кривые IC_{50} для GC376, раскрытые Vuong, W., et al. Nat Commun 11, 4282 (2020).

На ФИГ. 8 представлена кривая IC_{50} для GC376, раскрытая BPS Biosciences.

На ФИГ. 9 представлен % ингибирующей активности ET-103 (вверху слева), ET-319 (вверху справа), ES-320 (внизу слева) и GC376 (внизу справа), которые были получены с использованием протеазы 3CL (SARS-CoV-2). Анализ настоящего описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение, как правило, относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые способны облегчать или лечить вирусную инфекцию у пациента. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где соединение представляет собой соединение формулы (A), как раскрыто в настоящем описании. Настоящее изобретение также относится к конъюгатам, например, обратимым конъюгатам, включая соединения по настоящему изобретению.

Термин «алкил», используемый в настоящем описании, относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, такому как линейная или разветвленная группа из 16, 14 или 1-3 атомов углерода, обозначаемая здесь как C_1-C_6 алкил, C_1-C_4 алкил

и C₁-C₃алкил, соответственно. Например, «C₁-C₆алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил и неопентил. В другом примере «C₁-C₄алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-4 атома углерода. Примеры C₁-C₄алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, t-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил.

Термин «алкокси», используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, присоединенной к атому кислорода (алкил-О-). Алкоксигруппы могут иметь 1-6 или 2-6 атомов углерода и обозначаются в настоящем описании как C₁-C₆алкокси и C₂-C₆алкокси, соответственно. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропилокси, изопропокси и трет-бутокси.

Термины «арил» и «гетероарил», используемые в настоящем описании, относятся к моно- или полициклическим ненасыщенным остаткам, имеющим предпочтительно 3-14 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен или незамещен. В некоторых вариантах осуществления «арил» относится к моно- или бициклической карбоциклической системе колец, имеющей одно или два ароматических кольца, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и т. п. В некоторых вариантах осуществления «гетероарил» относится к моно- или бициклической гетероциклической системе колец, имеющей одно или два ароматических кольца, в которых один, два или три кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из S, O и N и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил, пирролил, пиазолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил и т. п.

Термин «карбонил», используемый в настоящем описании, относится к радикалу -C(O)- или C=O.

Используемый в настоящем описании термин «циано» относится к радикалу -CN.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем описании, относится к моноциклической системе насыщенных или частично ненасыщенных углеводородных колец (карбоциклической), например, где каждое кольцо либо полностью насыщено, либо содержит одну или более единиц ненасыщенности, но где ни одно кольцо не является ароматическим. Циклоалкил может иметь 3-6 или 4-6 атомов углерода в своей кольцевой

системе, обозначаемой здесь как C₃-C₆циклоалкил или C₄-C₆циклоалкил, соответственно. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил и циклопропил.

Фраза «карбоциклическое кольцо», используемая в настоящем описании, относится к системе углеводородных колец, в которой все атомы кольца представляют собой углерод. Примеры карбоциклических колец включают циклоалкилы и фенил.

Термин «галоген», используемый в настоящем описании, относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и/или йоду (I).

Используемый в настоящем описании термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

Термин «гетероатом», используемый в настоящем описании, относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода, и включает, например, азот (N), кислород (O), кремний (Si), серу (S), фосфор (P) и селен (Se).

Термин «гетероциклическое соединение» или «гетероциклоалкил», используемый в настоящем описании, признан в данной области техники и относится к насыщенным или частично ненасыщенным 3-8-членным кольцевым структурам, кольцевая система которых включает один, два или три гетероатома, таких как азот, кислород и/или сера. Гетероциклическое соединение может быть конденсировано с одним или более фенильными, частично ненасыщенными или насыщенными кольцами. Примеры гетероциклических соединений включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил.

Термины «гидрокси» и «гидроксил», используемые в настоящем описании, относятся к радикалу -ОН.

Используемый в настоящем описании термин «оксо» относится к радикалу =O (кислород с двойной связью).

Используемый в настоящем описании термин «соединение» относится к самому соединению и его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сложным эфирам и N-оксидам, включая его различные стереоизомеры и его меченые изотопами формы, если иное не следует из контекста описания или явно не ограничивается одной конкретной формой соединения, т. е. самим соединением, конкретным стереоизомером и/или меченым изотопом соединением, или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сложным эфиром или N-оксидом. Следует понимать, что соединение может относиться к фармацевтически приемлемой соли или гидрату, сложному эфиру или N-оксиду стереоизомера соединения и/или изотопно-меченого соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, и энантиомеры или диастереомеры. Термин «стереоизомеры», используемый в настоящем описании, включает все геометрические изомеры, энантиомеры и/или диастереомеры соединения. Например, когда соединение показано с определенным(и) хиральным(и) центром(ами), соединение,

изображенное без такой хиральности в этом и других хиральных центрах соединения, входит в объем настоящего изобретения, т. е. соединение, изображенное в двух измерениях с «плоскими» или «прямыми» связями, а не трехмерными, например, со сплошными или пунктирными клиновыми связями. Стереоспецифические соединения могут быть обозначены символами «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода. Настоящее изобретение охватывает все различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены «(±)» в номенклатуре, но квалифицированный специалист поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр. Понятно, что графические изображения химических структур, например, общие химические структуры, охватывают все стереоизомерные формы указанных соединений, если не указано иное.

Индивидуальные энантиомеры и диастереомеры соединений по настоящему изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем приготовления рацемических смесей с последующими методами разделения, хорошо известными специалистам в данной области. Примерами этих методов разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего агента, (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных жидкостных хроматографических колонках или (4) кинетическое разделение с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси также можно разделить на составляющие их энантиомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективный синтез, химическая или ферментативная реакция, в которой один реагент образует неравную смесь стереоизомеров во время создания нового стереоцентра или во время превращения ранее существовавшего, хорошо известны в данной области. Стереоселективные синтезы охватывают как энантио-, так и диастереоселективные превращения. См., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Геометрические изомеры, возникающие в результате расположения заместителей вокруг двойной углерод-углеродной связи или расположения заместителей вокруг циклоалкила или гетероциклоалкила, также могут существовать в соединениях по настоящему изобретению. Символ $\overline{\text{---}}$ обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной связью, как описано в настоящем документе. Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи обозначаются как находящиеся в конфигурации «Z» или «E», где термины «Z» и «E» используются в соответствии со стандартами IUPAC.

Если не указано иное, структуры, изображающие двойные связи, охватывают изомеры как «E», так и «Z».

Альтернативно заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи могут называться «цис» или «транс», где «цис» представляет заместители на одной стороне двойной связи, а «транс» представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического соединения также может быть обозначено как «цис» или «транс». Термин «цис» представляет заместители на одной стороне плоскости кольца, а термин «транс» представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, обозначаются как «цис/транс».

Описание также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные в настоящем документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H («D»), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Например, описанное в настоящем документе соединение может иметь один или более атомов H, замещенных дейтерием.

Некоторые изотопно-меченые соединения (например, соединения, помеченные ^3H и ^{14}C) могут быть полезны в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т. е. ^3H) и углерода-14 (т. е. ^{14}C) могут быть особенно предпочтительными из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Соединения, меченные изотопами, обычно могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые раскрыты в данном документе, например, в разделе «Примеры», путем замены реагента, не меченого изотопом, реагентом, меченным изотопом.

Фразы «фармацевтически приемлемый» и «фармакологически приемлемый», используемые в настоящем описании, относятся к соединениям, молекулярным объектам, композициям, материалам и/или лекарственным формам, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от обстоятельств. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты в соответствии со стандартами FDA Office of Biologics.

Фразы «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество», используемые в настоящем описании, относятся к любым и всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим средствам и агентам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Фармацевтически приемлемые носители могут включать забуференный фосфатом физиологический раствор, воду, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих агентов. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты.

Фраза «фармацевтическая композиция», используемая в настоящем описании, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, как раскрыто в настоящем документе, в составе вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие дополнительные или усиленные терапевтические функции.

Используемые в настоящем описании термины «индивидуум», «пациент» и «объект» взаимозаменяемы и включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и, более предпочтительно, человека. Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно вводить млекопитающему, такому как человек, но их также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и т. п.), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т. п.) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и т. п.). Млекопитающее, которого подвергают лечению способами, представленными в описании, предпочтительно представляет собой млекопитающего, которому целесообразно лечение, например, боли или депрессии.

Термин «лечение», используемый в настоящем описании, включает любой эффект, например, ослабление, снижение, модулирование, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т. п., включая один или более симптомов из этого. Лечение может заключаться в излечении, улучшении или, по меньшей мере, частичном облегчении расстройства.

Термин «расстройство» относится к терминам «заболевание», «состояние» или «болезнь» и используется взаимозаменяемо с ними, если не указано иное.

Фраза «терапевтически эффективное количество», используемая в настоящем описании, относится к количеству соединения (например, раскрытого соединения), которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Соединения, представленные в описании, можно вводить в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как

количество, которое приводит к уменьшению симптома заболевания, такого как депрессия.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли кислой или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению, и эта соль совместима с фармацевтическим введением. Как известно специалистам в данной области техники, «соли» соединений по настоящему изобретению могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований.

Примеры солей включают, но не ограничиваются ими: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканат, и т. п. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W может представлять собой C_1 - C_4 алкильную группу) и т. п. Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению могут быть фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются основными по своей природе, способны образовывать шир. спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей - аддуктов кислоты таких основных соединений, представляют собой те, которые образуют нетоксичные соли - аддукты кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь ими, малат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

Соединения, включенные в настоящие композиции, которые включают основную

или кислотную часть, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например, одна аминогруппа и одна карбоксильная группа. В таком случае соединение может существовать в виде соли - аддукта кислоты, цвиттериона или соли основания.

Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут существовать в сольватированной форме, а также в несольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предполагается, что описание охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее описание.

На протяжении всего описания, если композиции и наборы описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описываются как включающие или содержащие определенные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции и наборы настоящего описания, которые по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим описанием, которые по существу состоят или состоят из указанных стадий обработки.

В заявке, где говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанные в настоящем документе, могут комбинироваться различными способами, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения, явного или неявного. Например, когда делается ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в этой заявке варианты осуществления были описаны и изображены таким образом, чтобы можно было описать и представить четкую и краткую заявку, но предполагается и будет понятно, что варианты осуществления можно по-разному комбинировать или разделять, не уходя от идеи и описания(й) настоящего изобретения. Например, следует понимать, что все признаки, описанные и представленные в настоящем документе, могут быть применимы ко всем аспектам описания(ий), описанных и представленных в настоящем документе.

Формы единственного числа используются в настоящем описании для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта, если только контекст не является не подходящим. Например, «элемент» означает один

элемент или более одного элемента.

Термин «и/или» используется в настоящем описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

Следует понимать, что выражение «по меньшей мере один из» включает индивидуально каждый из перечисленных объектов после выражения и различные комбинации двух или более перечисленных объектов, если иное не следует из контекста и использования. Выражение «и/или» в связи с тремя или более перечисляемыми объектами следует понимать как имеющее то же значение, если иное не следует из контекста.

Использование термина «включает», «имеет», «содержит», включая их грамматические эквиваленты, следует понимать как правило, как неограниченный и не ограничивающий, например, не исключающий дополнительные неуказанные элементы или стадии, если иное специально не указано или не ясно из контекста.

Если термин «примерно» используется перед количественным значением, настоящее описание также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый в настоящем описании термин «примерно» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не предполагается иное.

Если указан процент в отношении количества компонента или материала в композиции, процент следует понимать как процент по массе, если иное не указано или не следует из контекста.

Если указана молекулярная масса, а не абсолютное значение, например, полимера, то под молекулярной массой следует понимать среднюю молекулярную массу, если иное не указано или не следует из контекста.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока настоящее описание остается работоспособным. Более того, две или более стадий или действий могут выполняться одновременно.

В различных местах настоящего описания заместители раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁-C₆алкил» специально предназначен для индивидуального описания C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆алкила. В качестве других примеров целое число в диапазоне от 0 до 40 специально предназначено для индивидуального описания 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, и 40, а целое число в диапазоне от 1 до 20 специально предназначено для индивидуального описания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20. Дополнительные примеры включают то, что фраза «необязательно замещенный 1-5 заместителями» специально предназначена для индивидуального описания химической группы, которая может включать 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 и 4-5 заместителей.

Использование любых и всех примеров или иллюстративных формулировок в данном документе, например, «такой как» или «включая», предназначено просто для того, чтобы лучше проиллюстрировать настоящее описание и не налагает ограничения на объем раскрытия, если это не заявлено. Никакая формулировка в описании не должна быть истолкована как указывающая на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического применения настоящего описания.

Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то переменная определяется так, как она содержится в другом месте в описании, если не понятно, что она отличается от контекста. Кроме того, определение каждой переменной и/или заместителя, например, C₁-C₆алкила, R², R^b, w и т. п., когда оно встречается более одного раза в любой структуре или соединении, может быть независимым от его определения в другом месте в той же структуре или соединении.

Определения переменных и/или заместителей в формулах и/или соединениях в настоящем документе охватывают несколько химических групп. Настоящее раскрытие включает варианты осуществления, в которых, например, i) определение переменной и/или заместителя представляет собой одну химическую группу, выбранную из тех химических групп, изложенных в настоящем описании, ii) определение представляет собой совокупность двух или более химических групп, выбранных из перечисленных в настоящем документе, и iii) соединение определяется комбинацией переменных и/или заместителей, в которых переменные и/или заместители определяются посредством (i) или (ii).

В некоторых вариантах осуществления R¹, R² и/или R³ независимо друг от друга могут представлять собой аминокислоту или производное аминокислоты, например, альфа-аминоамид, представленный H₂N-CH(боковая цепь аминокислоты)-C(O)NH₂. В некоторых вариантах осуществления атом азота аминокислоты или производного аминокислоты представляет собой кольцевой азот в описанной здесь химической формуле. В таких вариантах осуществления карбоновая кислота аминокислоты или амидная группа аминоамида (производного аминокислоты) не входит в кольцевую структуру, т. е. не является кольцевым атомом. В некоторых вариантах осуществления карбоксильная группа аминокислоты или производного аминокислоты образует амидную связь с атомом азота в кольце в химической формуле, раскрытой в настоящем документе, тем самым обеспечивая аминоамид, где аминокислотная группа аминоамида не находится в пределах кольцевой структуры, т. е. не относится к кольцевому атому. В некоторых вариантах осуществления R¹, R² и/или R³ независимо друг от друга могут представлять собой альфа-аминокислоту, производное альфа-аминокислоты и/или другую аминокислоту или производное аминокислоты, такое как бета-аминокислота или производное бета-аминокислоты, например, бета-аминоамид.

Различные аспекты описания изложены в настоящем документе под заголовками и/или в разделах для ясности; однако следует понимать, что все аспекты, варианты осуществления или признаки описания, представленные в одном конкретном разделе, не

должны ограничиваться этим конкретным разделом, а скорее могут применяться к любому аспекту, варианту осуществления или признаку настоящего описания.

Соединения

В настоящее время обнаружено, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут связываться, стыковаться и/или ингибировать вирусную протеазу, например, Mpro, для улучшения или лечения вирусной инфекции. В частности, была определена кристаллическая структура основной протеазы SARS-CoV2 (MPro или CoV Mpro), при этом сообщалось о примерно 68 кристаллических структурах MPro в комплексе с фрагментами. Из 68 кристаллических структур 22 кристаллические структуры образуют комплексы с нековалентными взаимодействиями, а 44 кристаллические структуры образуют комплексы с фрагментами с ковалентной связью.

Наложение двух кристаллических структур двух пиперазиновых фрагментов, PDB: 5REL и 5RG0, показано на ФИГ. 1. Наложение показывает, что два сокристалла (фрагмента) связываются в несколько разной ориентации и имеют схожие взаимодействия. Верхнее изображение на ФИГ. 1 показывает, что карбоксильная группа обоих фрагментов имеет одно и то же пространство и взаимодействия, а среднее изображение на ФИГ. 1 показывает карбоксильный линкер, удаленный из фрагментов. Изображения предполагают, что спироциклические (6,6; 6,5) или бициклические группы могут быть полезны в качестве ингибиторов COVID. Два фрагмента пиперазина, PDB: 5REL и 5RG0, очень похожи на соединения по настоящему изобретению.

Исследования ковалентного докинга ES-319 с SARS-CoV2 были проведены, чтобы понять способ связывания ES-319. Схема, отображающая конструктивную концепцию ES-319/320, показана на ФИГ. 2. Схема иллюстрирует структурное сходство между наложением двух сокристаллических структур (PDB: 5RG0 и 5REL) и ES-319/320, а также позиции в ES-319/320, доступные для функционализации. Кроме того, с помощью исследований ковалентного докинга были получены изображения 2D (ФИГ. 3) и 3D (ФИГ. 5) взаимодействия ES-319, ковалентно связанного с Cys145 SARS-CoV2. Как показано на ФИГ. 4, предполагаемый механизм ковалентного связывания аналогов ES-319/320 с активным центром SARS-CoV2 включает нуклеофильное замещение группой хлора ES-319/320 и тиолом активного сайта SARS-CoV2 (Cys145) с образованием ковалентной связи.

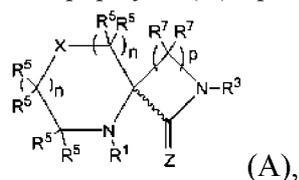
Таким образом, исследования докинга показали, что ES-319 проявляет хорошую аффинность и может ковалентно связываться с Cys145, что позволяет предположить, что аналоги ES-319 перспективны в качестве ингибиторов COVID.

На основании вышеизложенного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, используемые в способах по настоящему изобретению, могут включать соединения формулы (A), как описано в настоящем документе.

Соединения формулы (A)

В некоторых вариантах осуществления в способах и конъюгатах, описанных в настоящем документе, используются соединения формулы (A) или их фармацевтически

приемлемая соль и/или стереоизомер, где формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой O или NR²;

Z представляет собой O, S или NH;

R¹ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, фенила, -C(O)R³¹, -C(S)R³¹, -C(NH)R³¹ и -C(O)OR³², где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, гидроксила, S(O)_w-C₁-C₃алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

R² выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, фенила, -C(O)R³¹, -C(S)R³¹, -C(NH)R³¹ и -C(O)OR³², где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, гидроксила, S(O)_w-C₁-C₃алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

R³ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, фенила, -C(O)R³¹, -C(S)R³¹, -C(NH)R³¹ и -C(O)OR³², где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, гидроксила, S(O)_w-C₁-C₃алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

Каждый из R³¹ и R³² независимо выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила и фенила, где C₁-C₆алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из -C(O) - NR^aR^b, -NR^aR^b, гидроксила, S(O)_w-C₁-C₃алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

R⁵ независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₁-C₃алкокси, -S(O)_w-C₁-C₃алкила, -NR^aR^b, циано и галогена;

R⁷ независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, фенила и галогена;

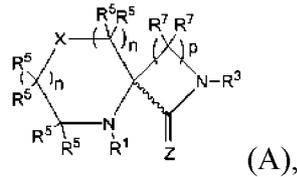
R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 1 или 2;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включают соединение Формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер, где Формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой O или NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

Каждый из R^{31} и R^{32} независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и фенила, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из -

$C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w-C_1-C_3$ алкила, SH, фенила, галогена и $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_3$ алкокси, $-S(O)_w-C_1-C_3$ алкила, $-NR^aR^b$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, фенила и галогена;

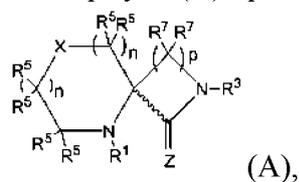
R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 1 или 2;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включают соединения Формулы (A), где Формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w-C_1-C_3$ алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя

заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w-C_1-C_3$ алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{31} представляет собой C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, $S(O)_2-C_1-C_3$ алкила, галогена и $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$;

R^{32} представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_3$ алкокси, $-S(O)_w-C_1-C_3$ алкила, $-NR^aR^b$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, фенила и галогена;

R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 2;

n равно 1 для каждого случая; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R^5 в каждом случае представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^7 в каждом случае представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой $-C(O)(C_1-C_6$ алкил) X' , где X' представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой $-C(O)(CH)(CH_3)X'$, где X' представляет собой галоген.

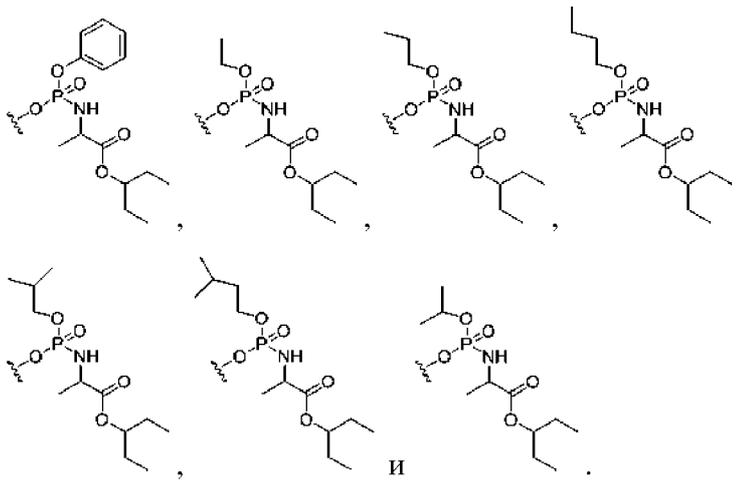
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления X' представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления X' представляет собой Br, Cl, F или I.

В некоторых вариантах осуществления X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбран из $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-O$ -фенила, а R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления X' выбирают из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления n для каждого случая равно 1.

В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, где фенил необязательно может быть замещен одним, двумя или тремя атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила, и CF_3 ;

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR^2 .

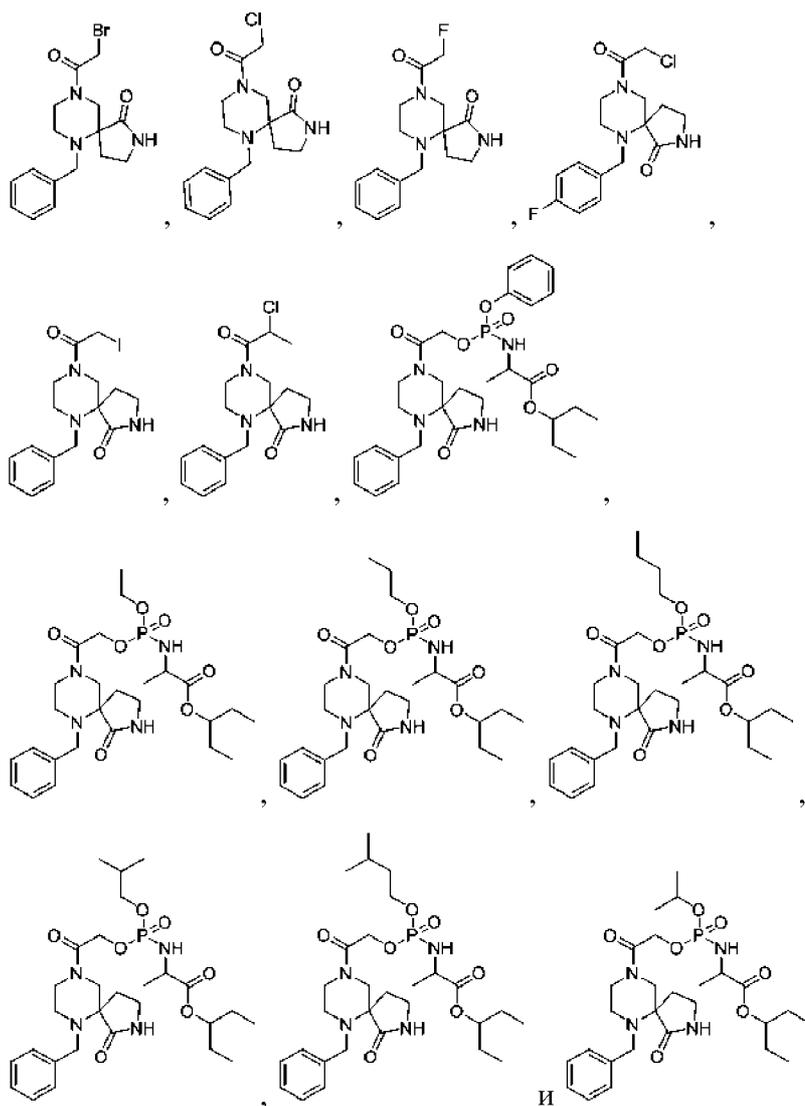
В вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)(C_1-C_6$ алкил) X' , где X' представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)(C_1-C_6$ алкил) X' , где X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-O$ -фенил, и R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_2 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2$ -фенил, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы А выбрано из группы, состоящей из:

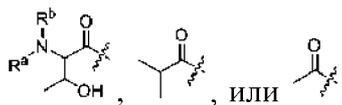


В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкил. Например, R^1 может представлять собой трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный бензилом или одним, двумя или тремя атомами фтора. Например, R^1 может представлять собой метил; в то время как в некоторых вариантах

осуществления R^1 может представлять собой .

В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, где $-C(O)-C_{1-6}$ алкил может быть представлен:



где R^a и R^b могут быть независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода и $-C_{1-6}$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой бензил.

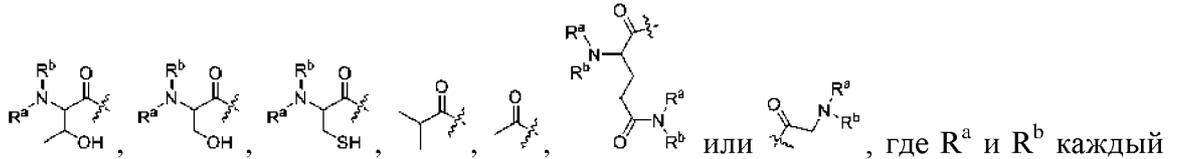
В некоторых вариантах осуществления X может представлять собой O ; тогда как в некоторых вариантах осуществления X может представлять собой NR^2 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой H .

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный бензилом или одним, двумя или тремя атомами фтора, $-C(O)-C_1$ - C_6 алкилом или $-C(O)-O-C_1$ - C_6 алкилом. Например, R^2 может представлять собой метил или .

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой $-C(O)-C_1$ - C_6 алкил, где $-C(O)-C_1$ - C_6 алкил может быть представлен:



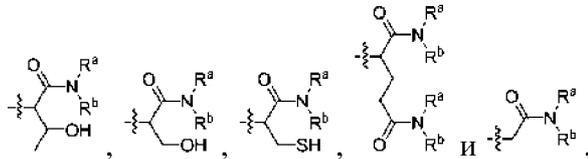
может быть независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из водорода и $-C_1$ - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой $-C(O)-O-C_1$ - C_6 алкил, например, трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления r равно 2.

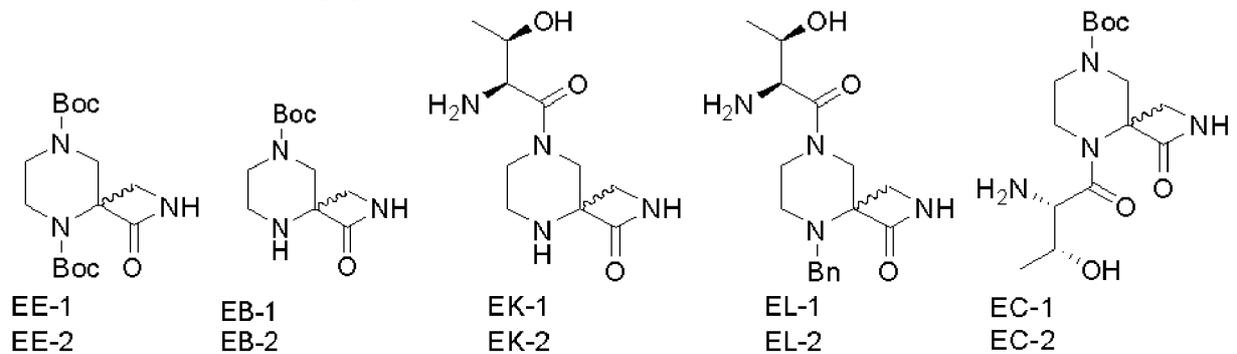
В некоторых вариантах осуществления R^3 может представлять собой H.

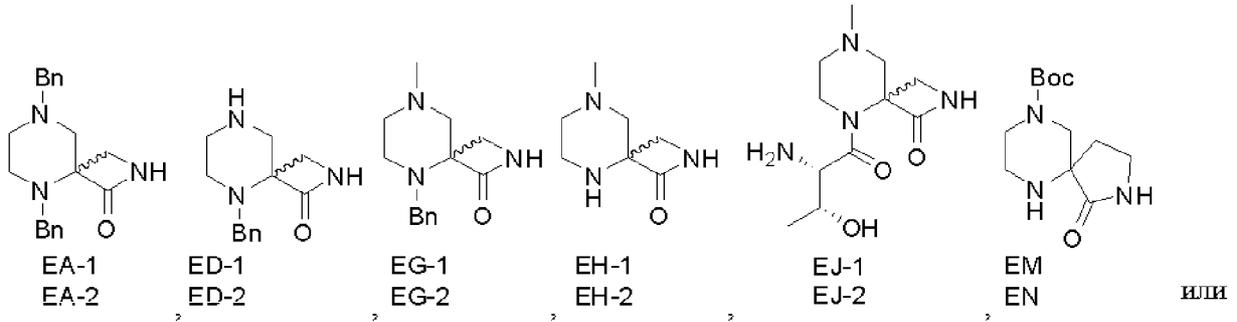
В некоторых вариантах осуществления R^3 может быть выбран из группы, состоящей из:



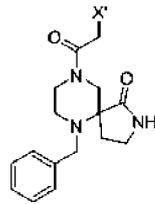
где R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из водорода и $-C_1$ - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбирают из соединений, представленных в таблице ниже, и включает их фармацевтически приемлемые соли и/или стереоизомеры. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A), включает соединение формулы:



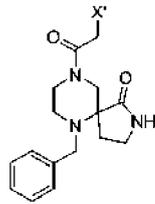


В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) формула (A) представляет собой:



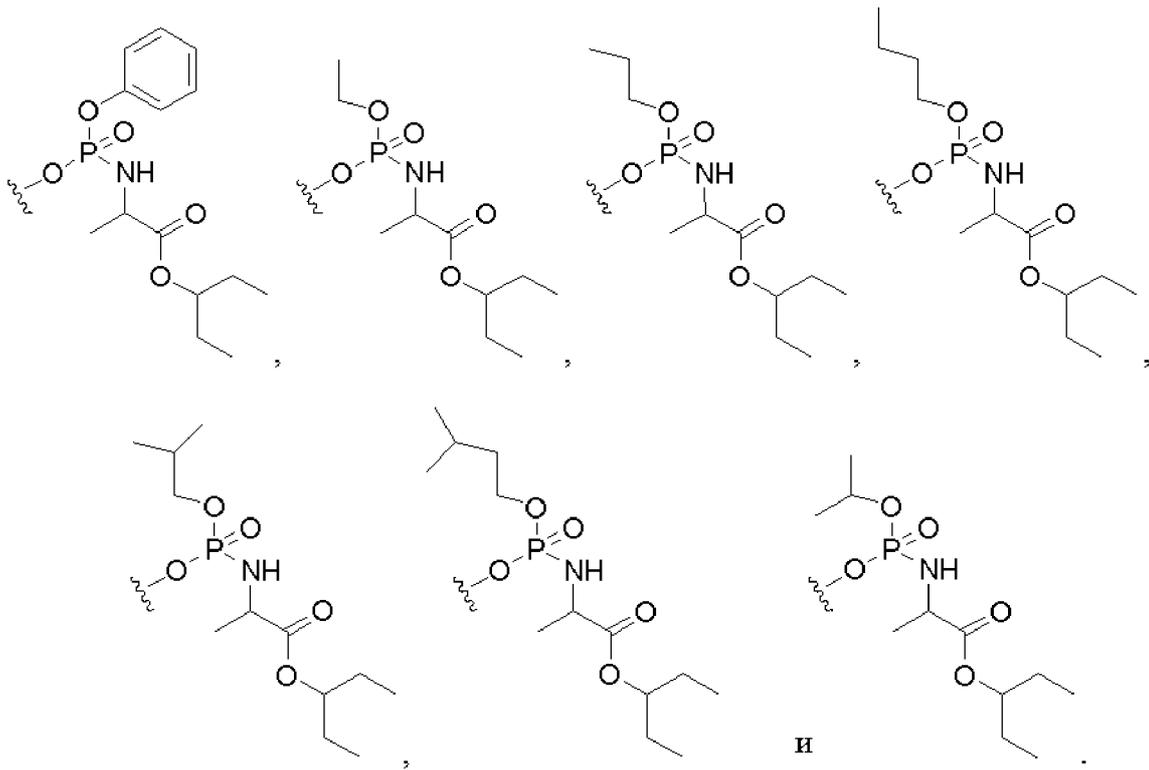
где X' представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) формула (A) представляет собой:

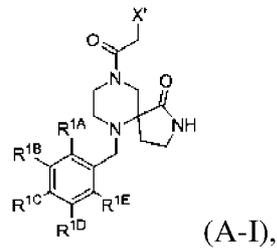


где X' представляет собой I или $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила, $-C_3-C_6$ -циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (A) X' выбирают из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (А) представляет собой соединение формулы (А-I):



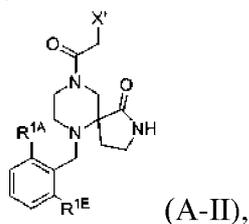
где:

X' представляет собой галоген; и

один, два или три из R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (А-I) выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (А-II); соединения формулы (А-III); и соединения формулы (А-IV), где:

соединение формулы (А-II), представляет собой:

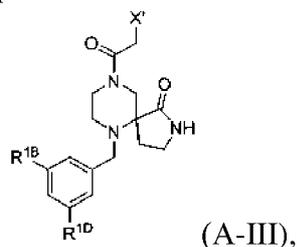


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

соединение формулы (A-III), представляет собой:

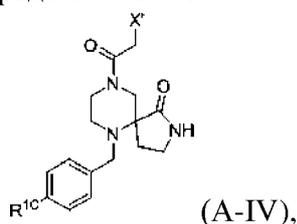


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

соединение формулы (A-IV), представляет собой:



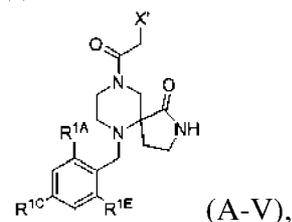
где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A-I) выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

соединение формулы (A-V) представляет собой:

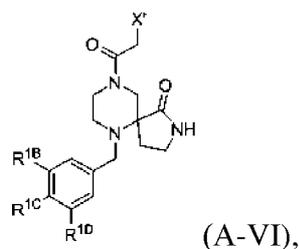


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} , R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

соединение формулы (A-VI) представляет собой:

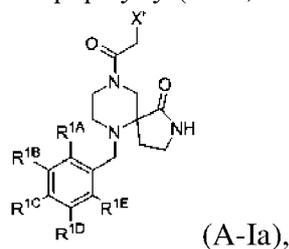


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, описанных в настоящем документе, соединение имеет формулу (A-Ia):



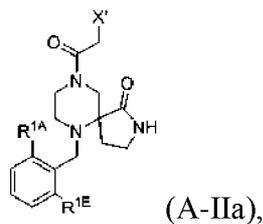
где:

X' представляет собой галоген; и

один, два, три или четыре из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A-Ia) выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-IIa); соединения формулы (A-IIIa); и соединения формулы (A-IVa), где:

соединение формулы (A-IIa), представляет собой:

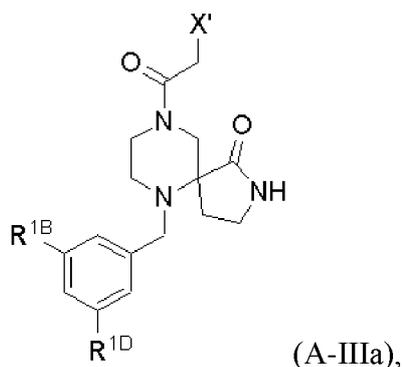


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

соединение формулы (A-IIIa), представляет собой:

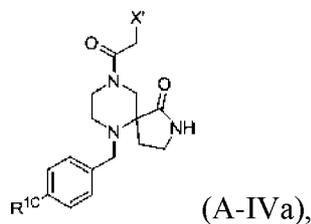


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃; и

соединение формулы (A-IVa):



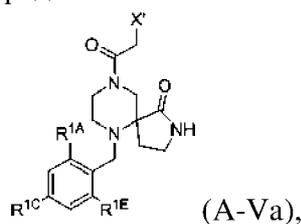
где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A-Ia) выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-Va); и соединения формулы (A-VIa), где:

соединение формулы (A-Va), представляет собой:

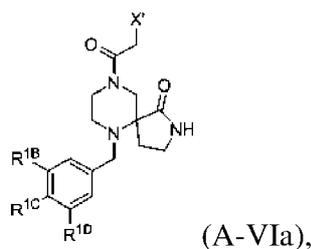


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A}, R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃; и

соединение формулы (A-VIa) представляет собой:



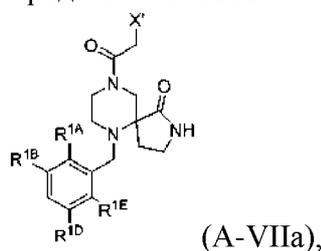
где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A-Ia) представляет собой соединение формулы (A-VIIa), где:

соединение формулы (A-VIIa) представляет собой:

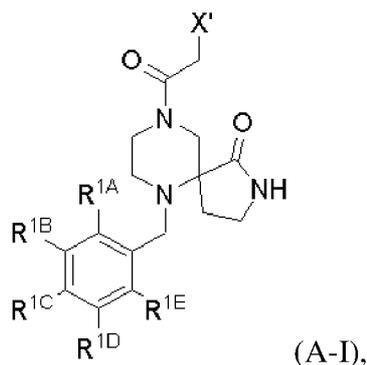


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} , R^{1B} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-I):



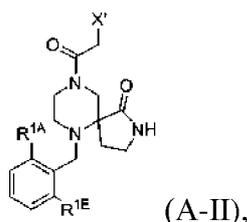
где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила,

галогена, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, -C(O)-(C₁-C₆алкил) и -C(O)-O(C₁-C₆алкил); и один, два или три из R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-II); соединения формулы (A-III); и соединения формулы (A-IV), где:

Формула (A-II) представляет собой:

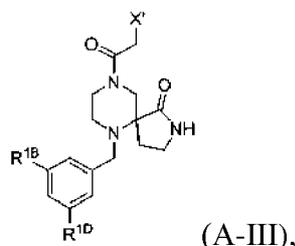


где:

X' представляет собой -O-P(O)(R⁴¹R⁴²), где R⁴¹ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила и -OR⁴³, где R⁴³ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила, фенила и нафтила; и R⁴² выбирают из группы, состоящей из -NH₂, -NH(C₁-C₆алкил) и -N(C₁-C₆алкил)₂, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, -C(O)-(C₁-C₆алкил) и -C(O)-O(C₁-C₆алкил); и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

Формула (A-III) представляет собой:

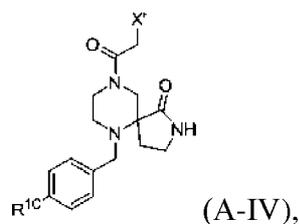


где:

X' представляет собой -O-P(O)(R⁴¹R⁴²), где R⁴¹ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила и -OR⁴³, где R⁴³ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила, фенила и нафтила; и R⁴² выбирают из группы, состоящей из -NH₂, -NH(C₁-C₆алкил) и -N(C₁-C₆алкил)₂, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, -C(O)-(C₁-C₆алкил) и -C(O)-O(C₁-C₆алкил); и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃; и

Формула (A-IV) представляет собой:



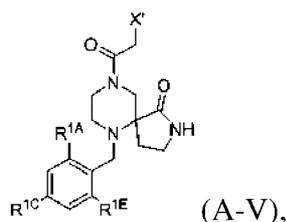
где:

X^1 представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления для формулы (A-I), для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

Формула (A-V) представляет собой:

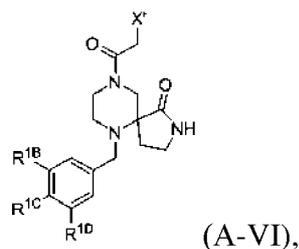


где:

X^1 представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1A} , R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-VI) представляет собой:

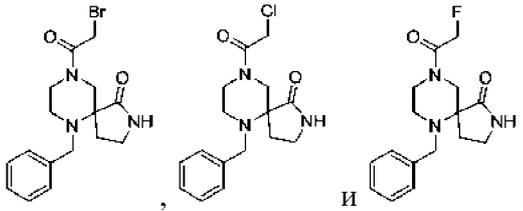


где:

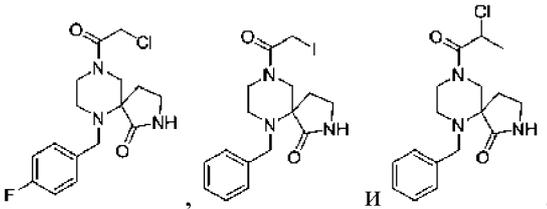
X¹ представляет собой -O-P(O)(R⁴¹R⁴²), где R⁴¹ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила и -OR⁴³, где R⁴³ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила, фенила и нафтила; и R⁴² выбирают из группы, состоящей из -NH₂, -NH(C₁-C₆алкил) и -N(C₁-C₆алкил)₂, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, -C(O)-(C₁-C₆алкил) и -C(O)-O(C₁-C₆алкил); и

R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

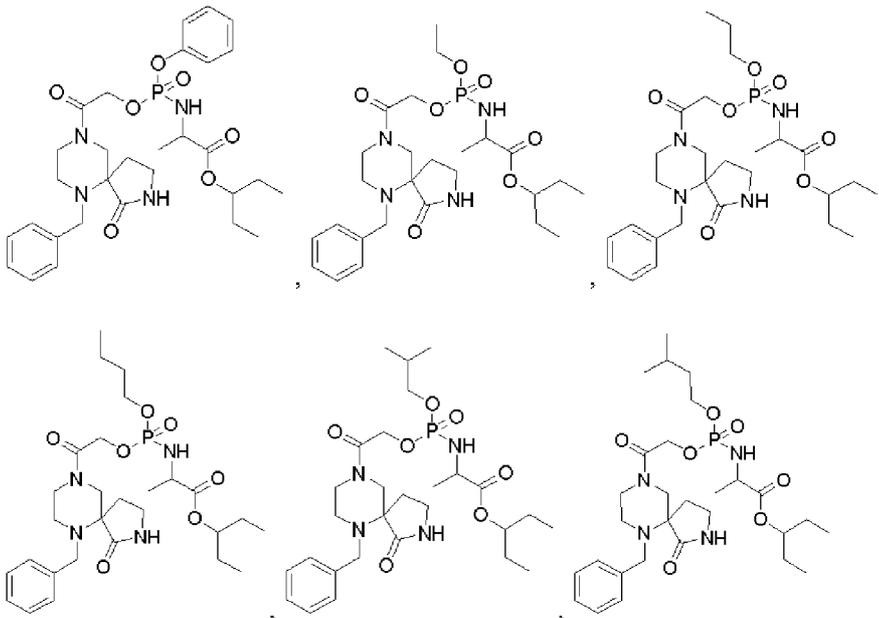
В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A) выбирают из группы, состоящей из:

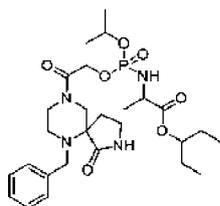


В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A) выбирают из группы, состоящей из:



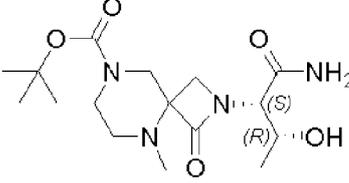
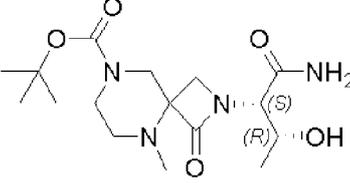
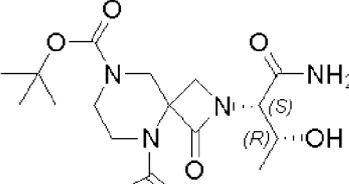
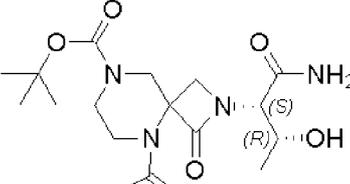
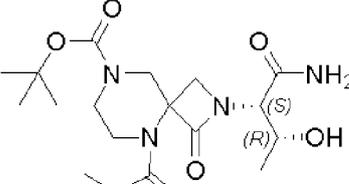
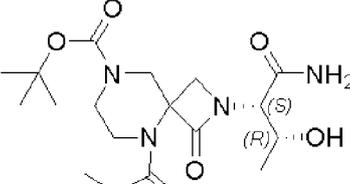
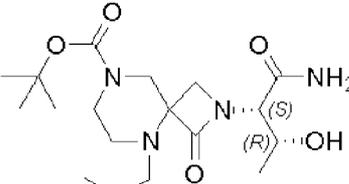
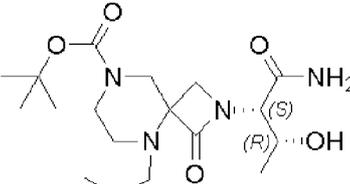
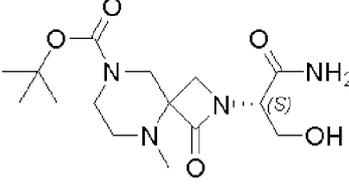
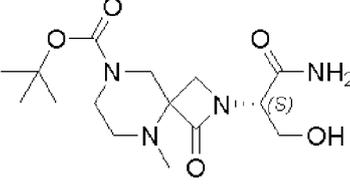
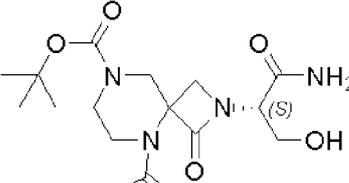
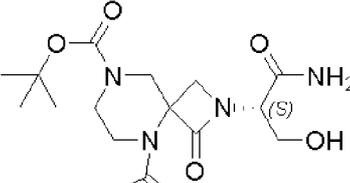
В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A) выбирают из группы, состоящей из:

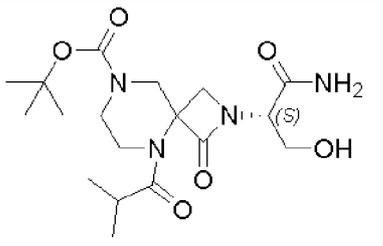
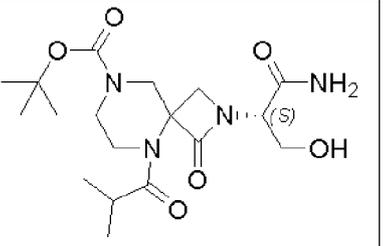
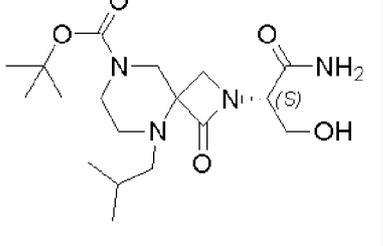
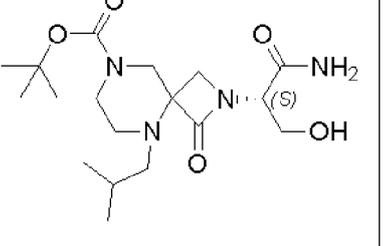
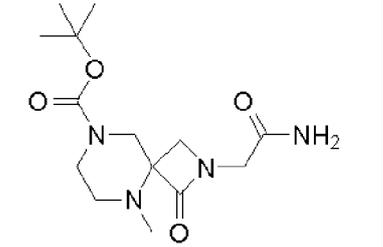
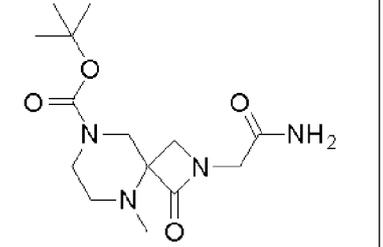
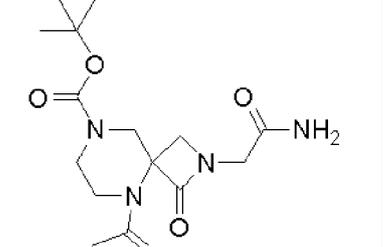
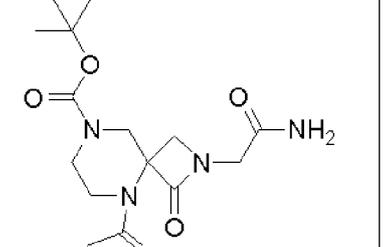
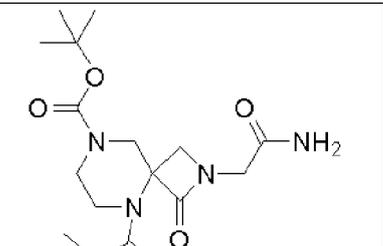
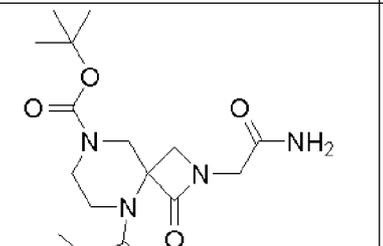


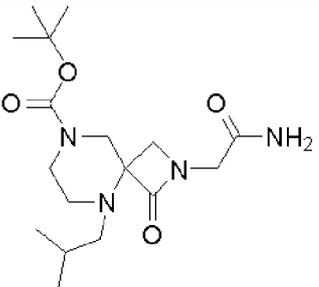
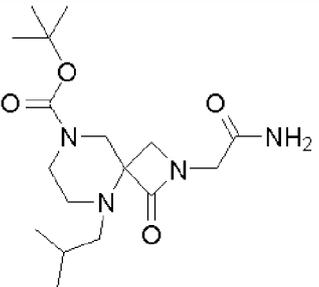
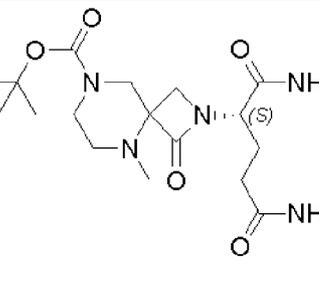
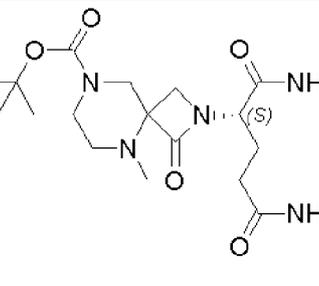
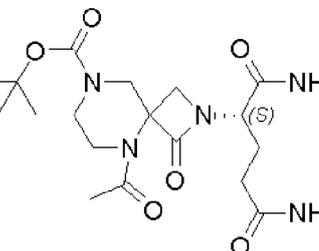
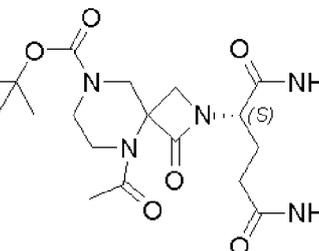
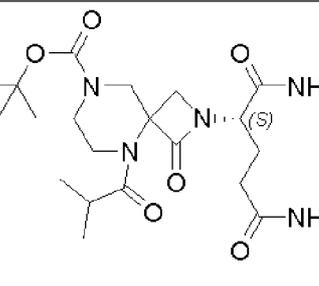
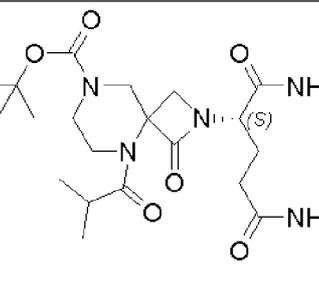
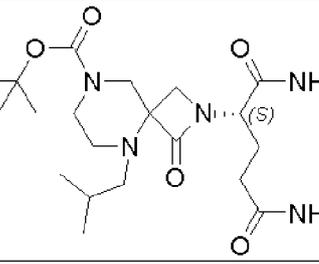
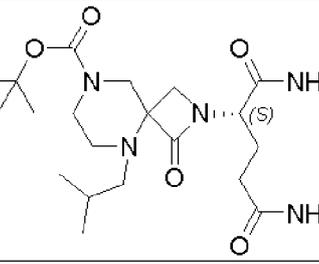
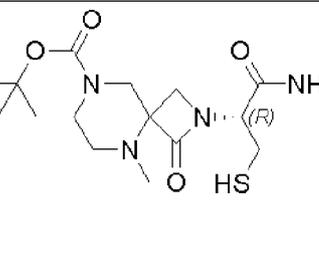
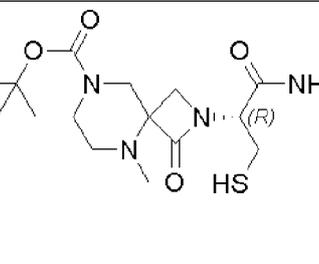


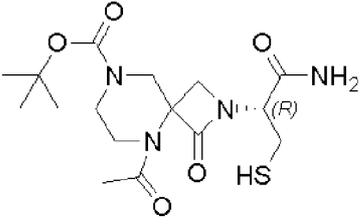
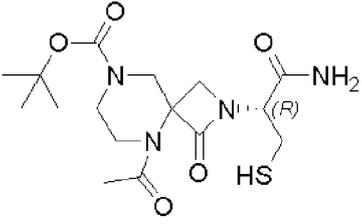
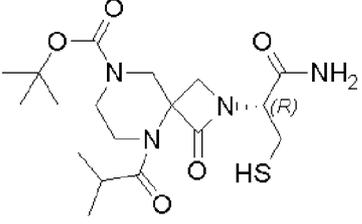
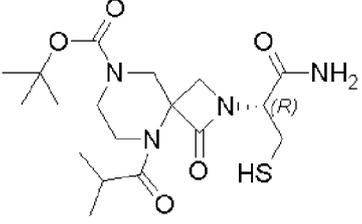
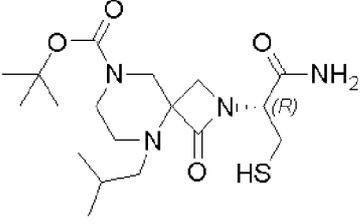
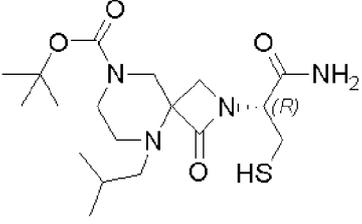
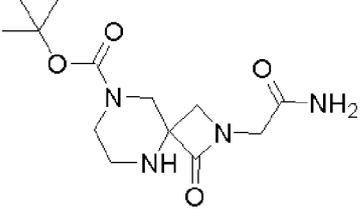
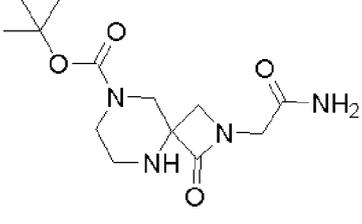
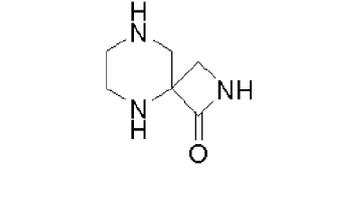
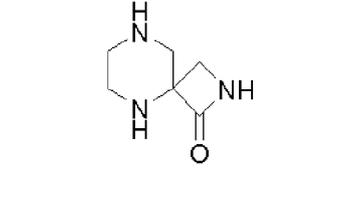
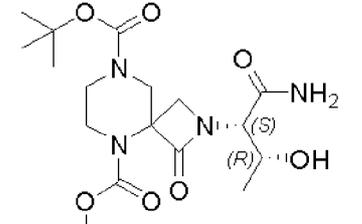
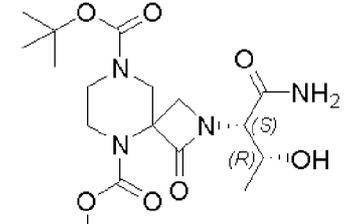
Ниже приведены иллюстративные соединения формулы (A). Следует понимать, что соединение в первой колонке представляет собой другой стереоизомер, например, другой энантиомер и/или другой диастереомер, отличный от соединения во второй колонке. В определенных примерах соединение в одной колонке может представлять собой смесь изомеров, например, как описано здесь.

Ниже приведены другие иллюстративные соединения, имеющие Формулу (A).

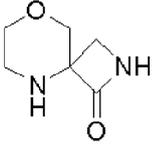
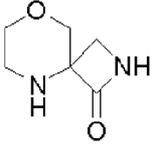
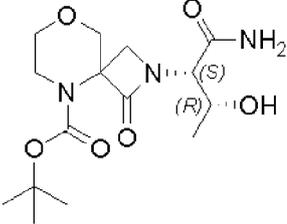
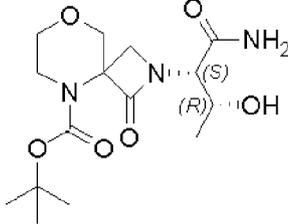
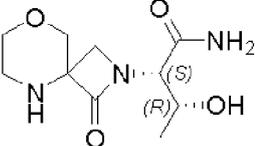
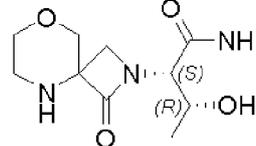
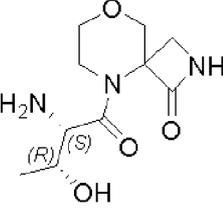
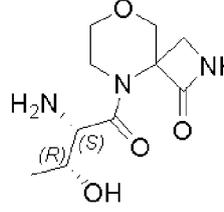
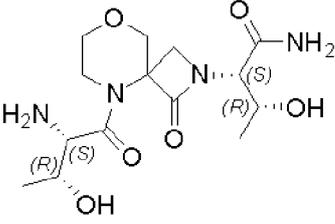
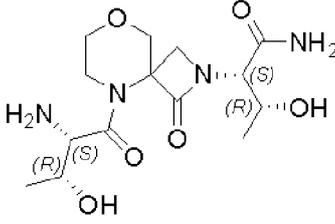
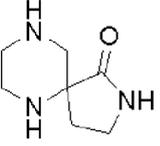
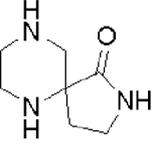
Структура	Соединение	Структура	Соединение
	ER-101		ER-102
	ER-103		ER-104
	ER-105		ER-106
	ER-107		ER-108
	ER-109		ER-110
	ER-111		ER-112

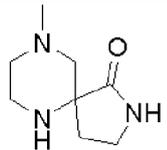
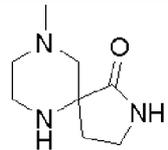
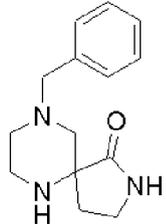
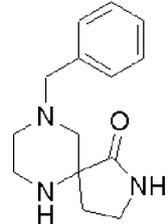
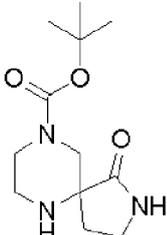
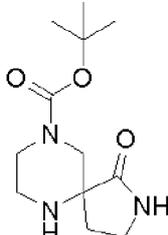
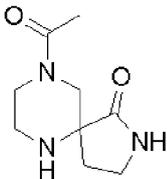
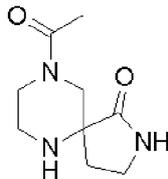
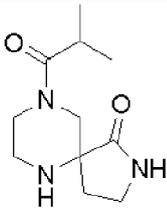
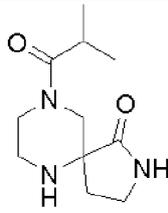
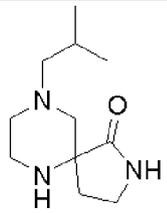
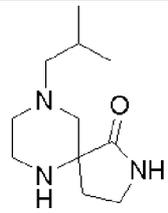
	ER-113		ER-114
	ER-115		ER-116
	ER-117		ER-118
	ER-119		ER-120
	ER-121		ER-122

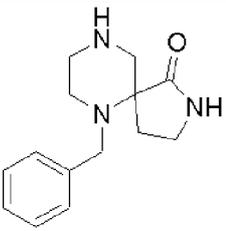
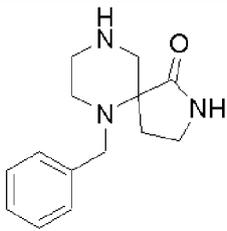
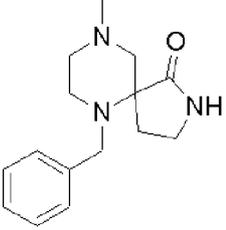
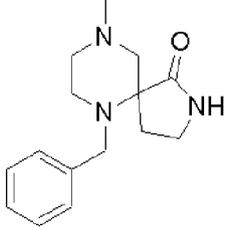
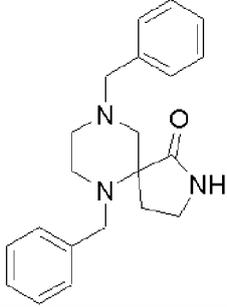
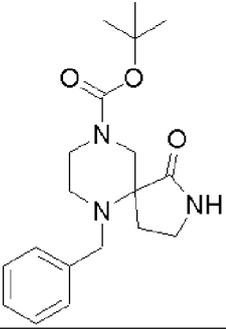
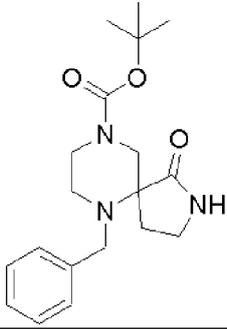
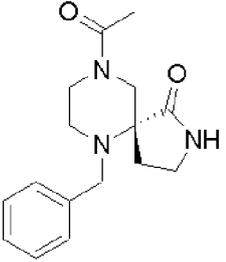
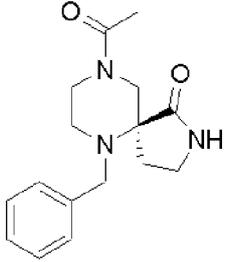
	ER-123		ER-124
	ER-125		ER-126
	ER-127		ER-128
	ER-129		ER-130
	ER-131		ER-132
	ER-133		ER-134

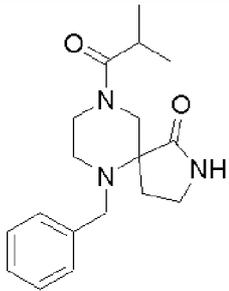
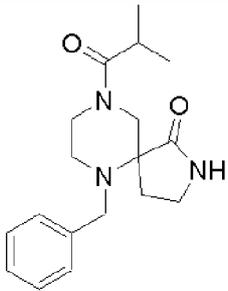
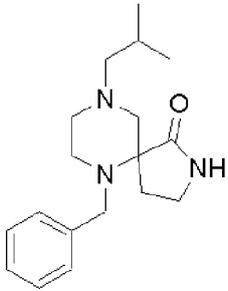
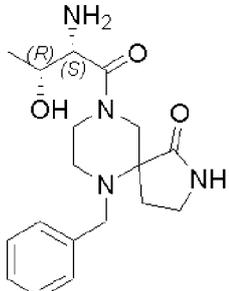
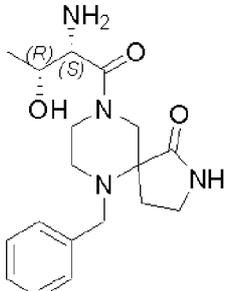
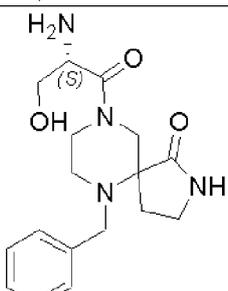
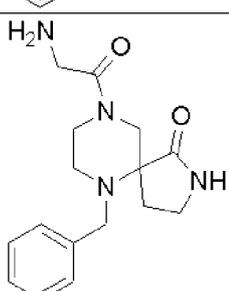
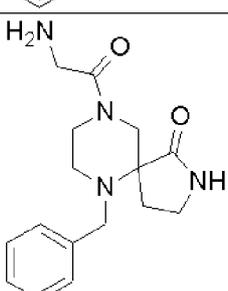
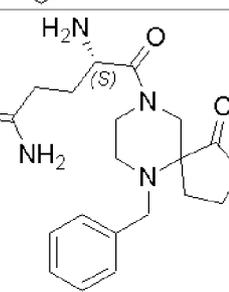
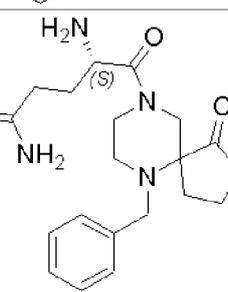
	ER-135		ER-136
	ER-137		ER-138
	ER-139		ER-140
	ER-141		ER-142
	ER-143		ER-144
	ER-145		ER-146

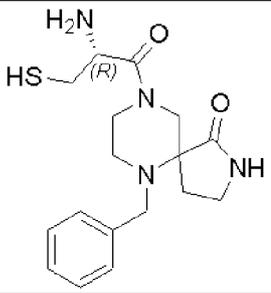
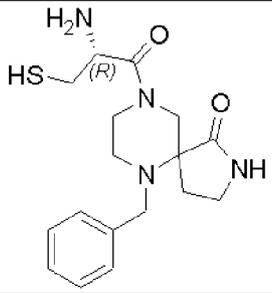
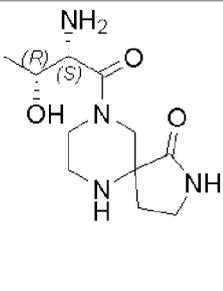
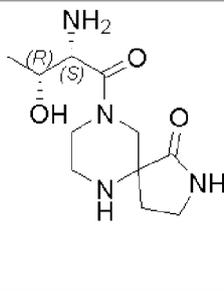
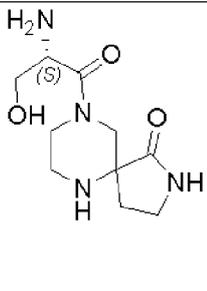
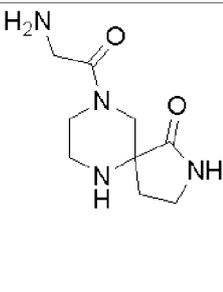
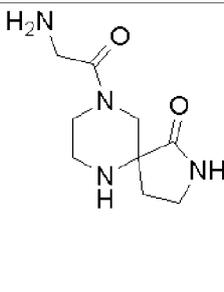
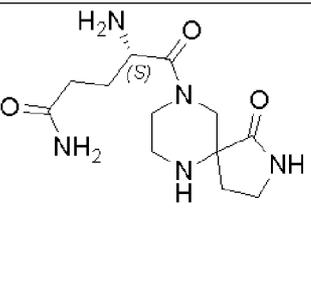
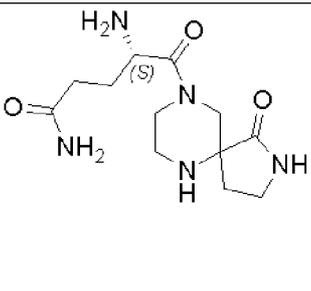
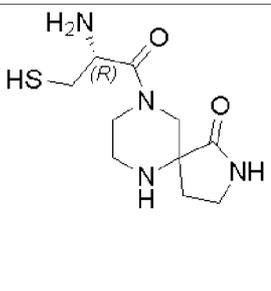
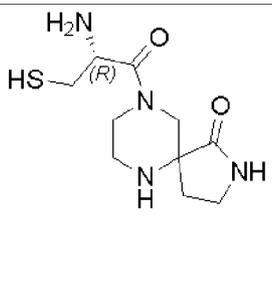
	ER-147		ER-148
	ER-149		ER-150
	ER-151		ER-152
	ER-153		ER-154
	ER-155		ER-156

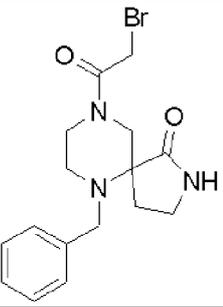
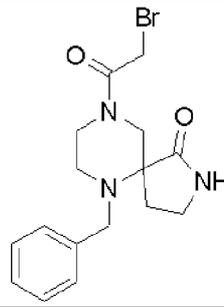
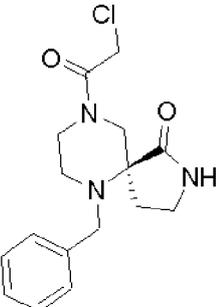
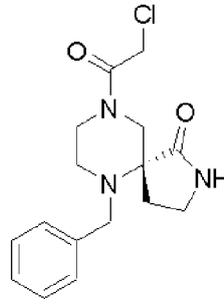
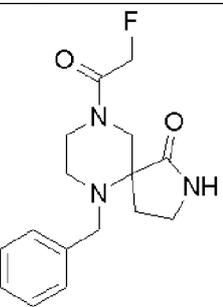
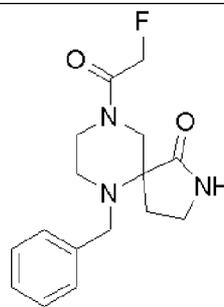
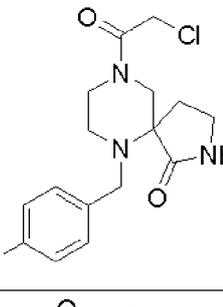
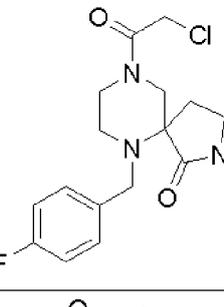
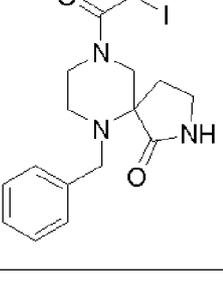
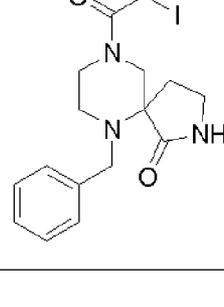
	ER-157		ER-158
	ER-159		ER-160
	ER-161		ER-162
	ER-163		ER-164
	ER-165		ER-166
	ES-301		ES-302

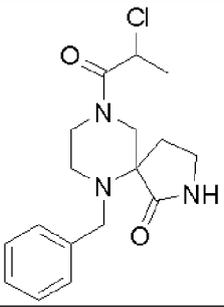
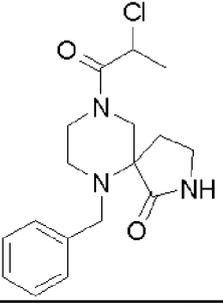
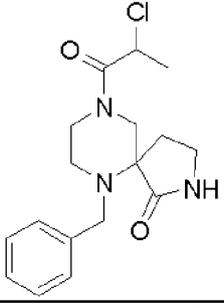
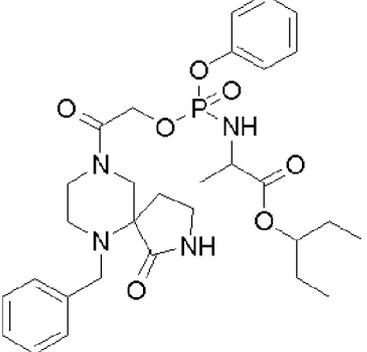
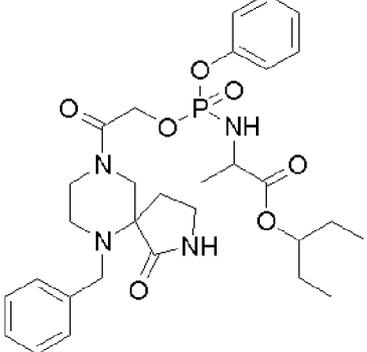
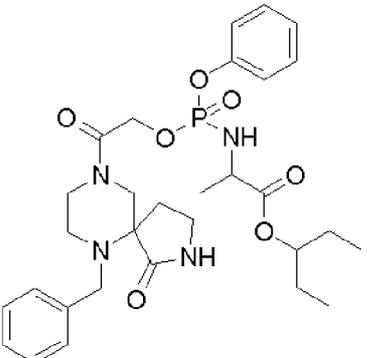
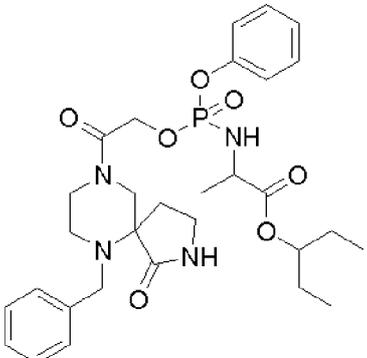
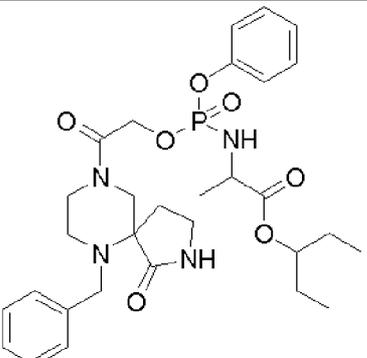
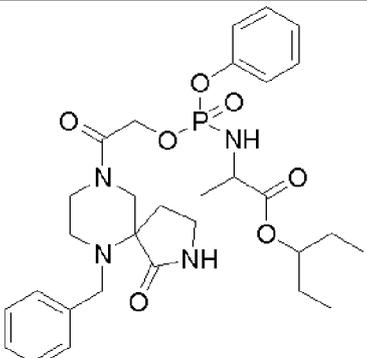
	ES-303		ES-304
	ES-305		ES-306
	EM		EN
	ES-307		ES-308
	ES-309		ES-310
	ES-311		ES-312

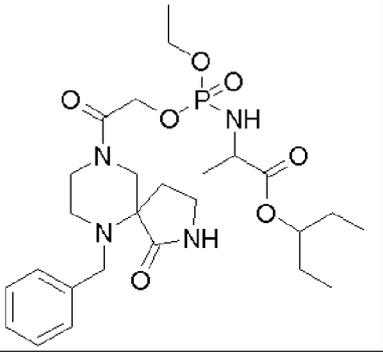
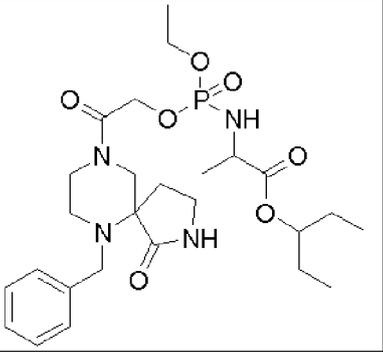
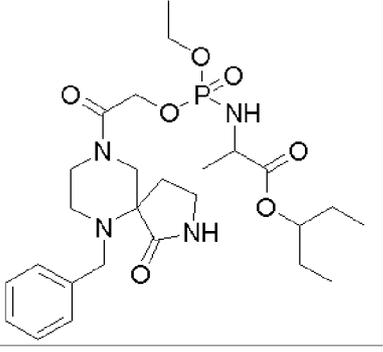
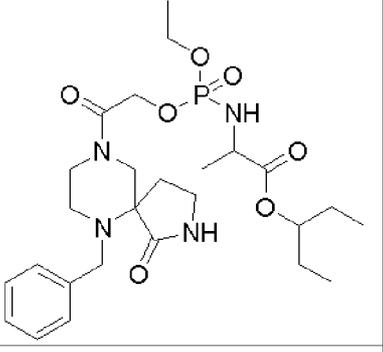
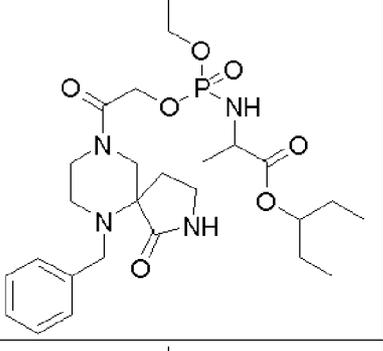
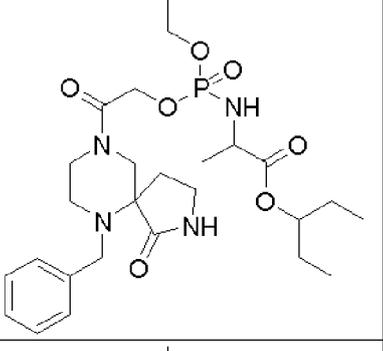
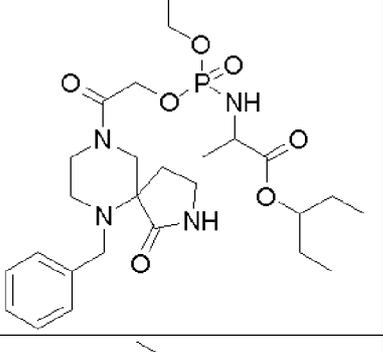
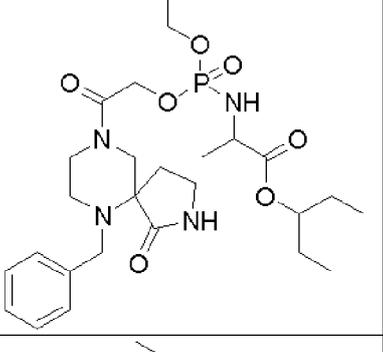
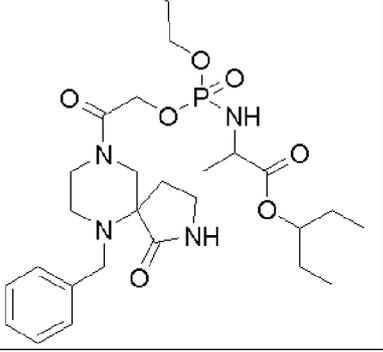
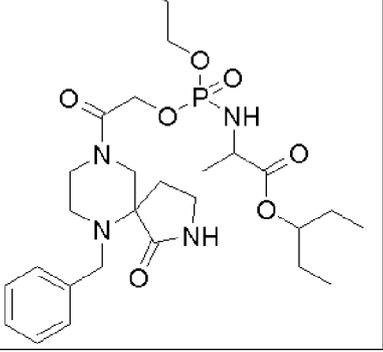
	ES-313		ES-314
	ES-315		ES-316
	ES-317		ES-318
	MO		MP
	ES-319		ES-320

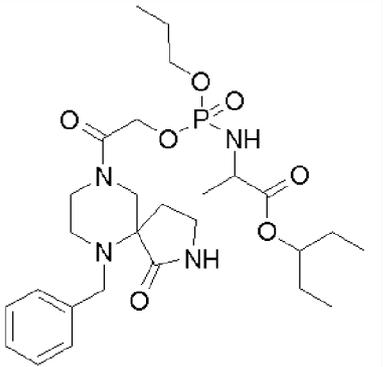
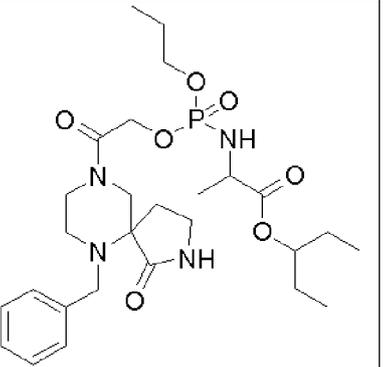
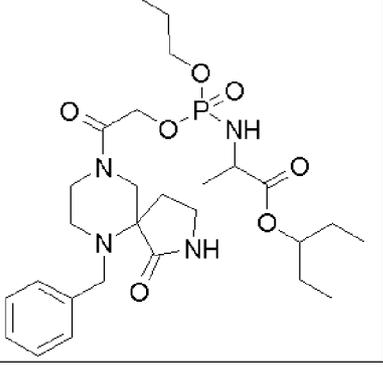
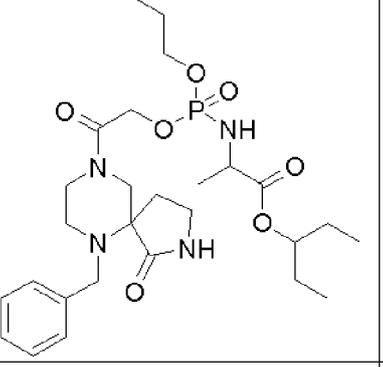
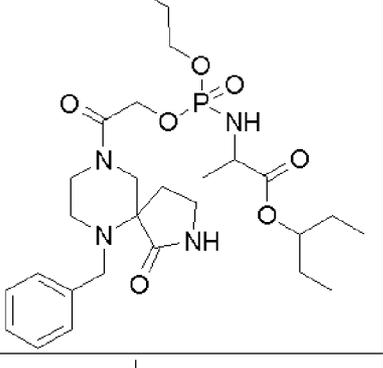
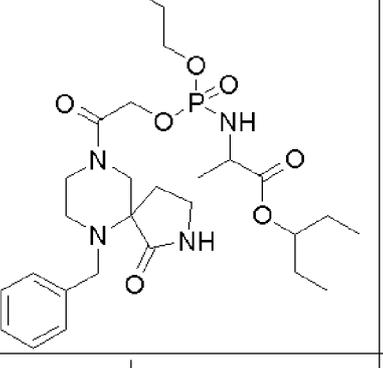
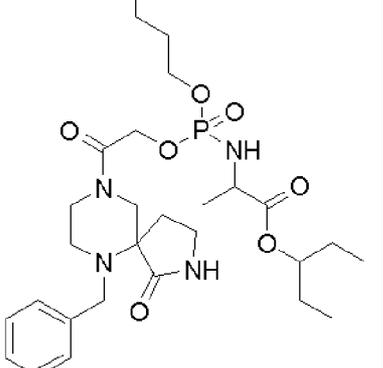
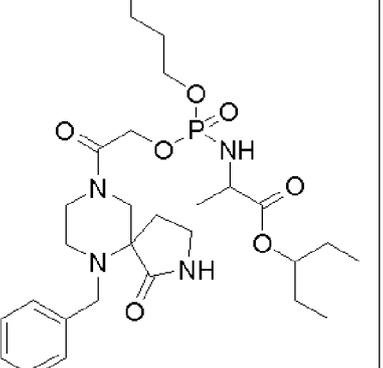
	ES-321		ES-322
	ES-323		ES-324
	ES-325		ES-326
	ES-327		ES-328
	ES-329		ES-330
	ES-331		ES-332

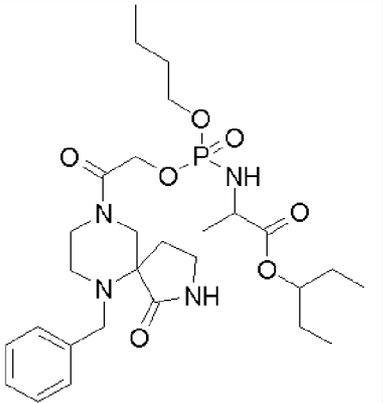
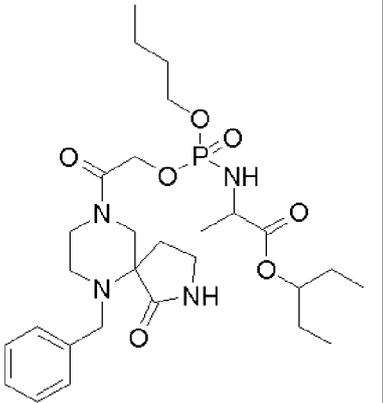
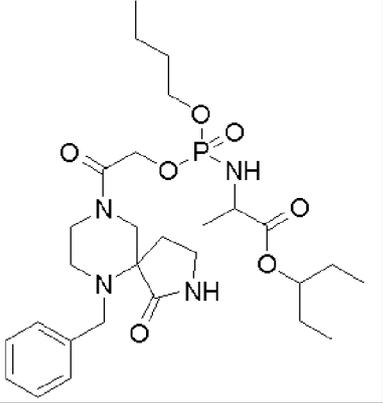
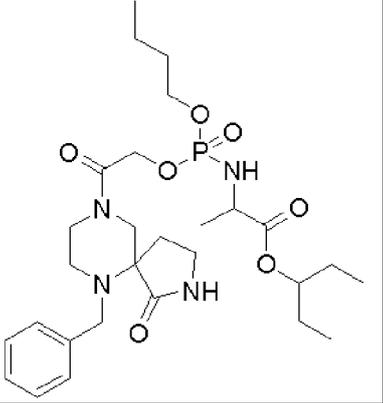
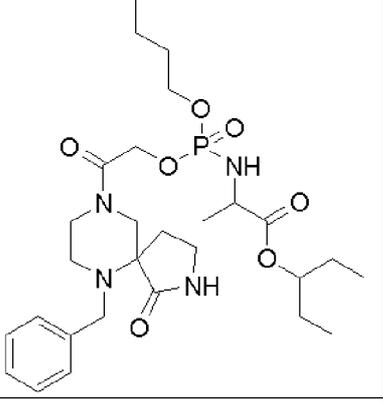
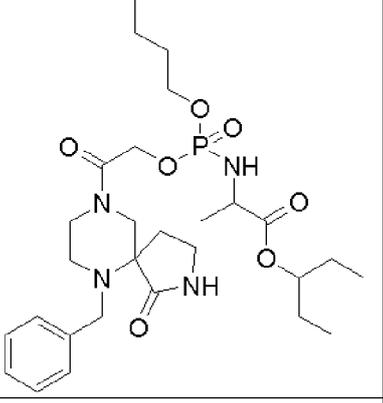
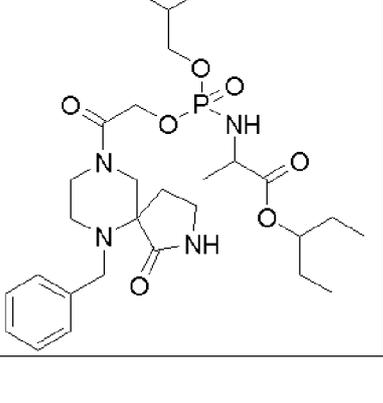
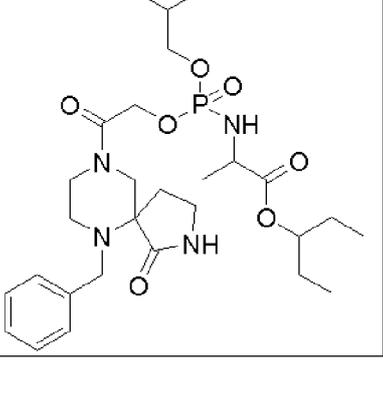
	ES-333		ES-334
	ES-335		ES-336
	ES-337		ES-338
	ES-339		ES-340
	ES-341		ES-342
	ES-343		ES-344

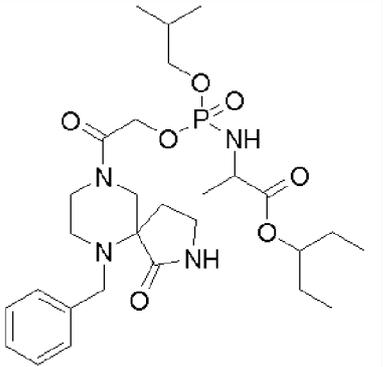
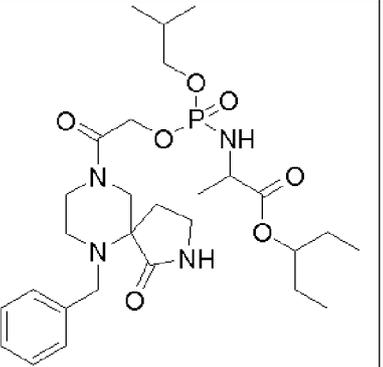
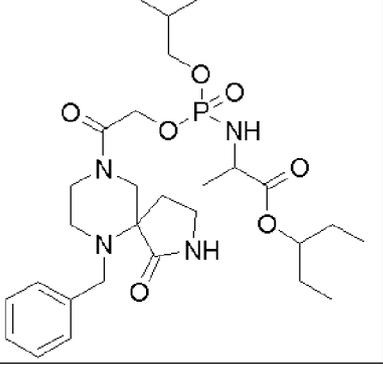
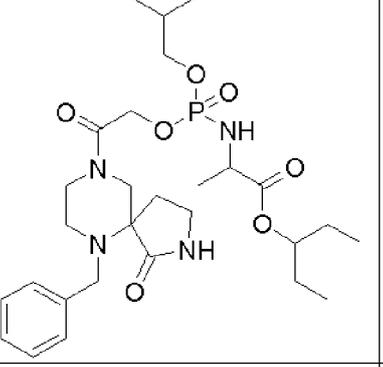
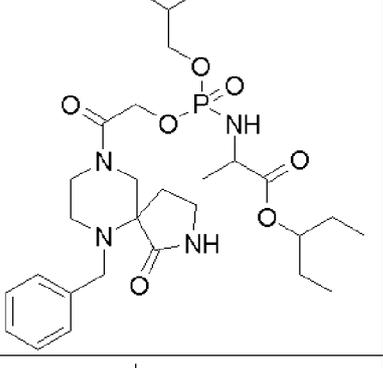
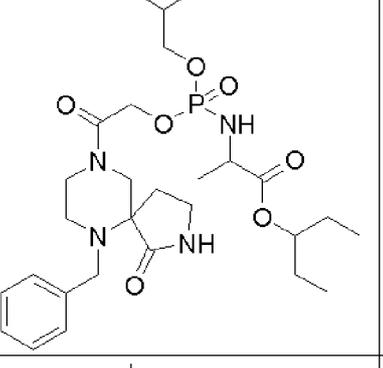
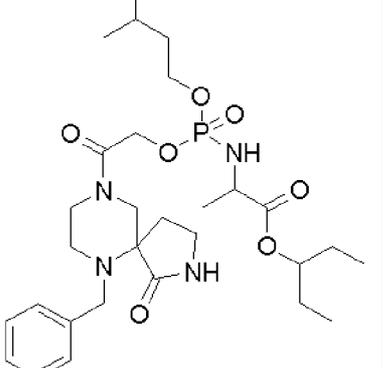
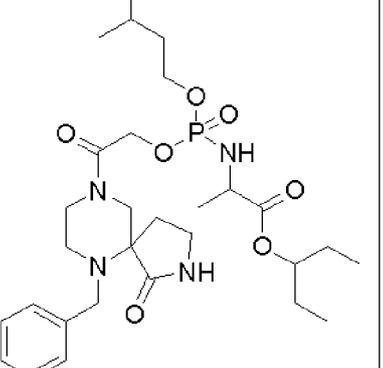
 <chem>BrCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-101	 <chem>BrCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-102
 <chem>ClCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-103	 <chem>ClCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-104
 <chem>FCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-105	 <chem>FCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-106
 <chem>ClCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N</chem>	ET-107	 <chem>ClCC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N</chem>	ET-108
 <chem>ICC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-109	 <chem>ICC(=O)N1CCN(CCN1Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	ET-110

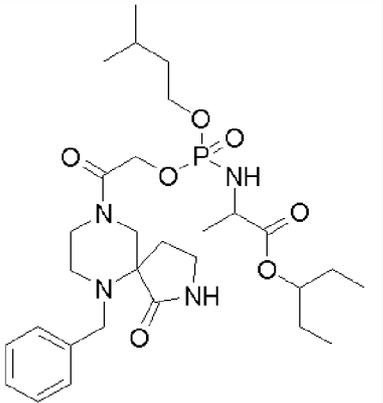
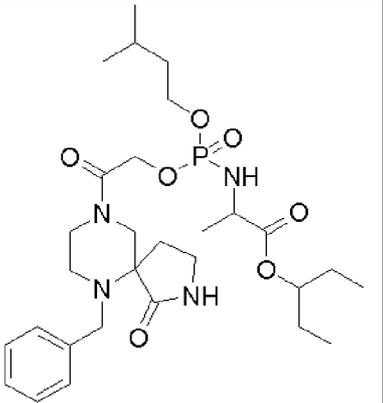
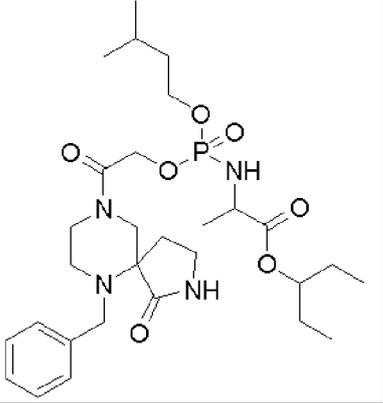
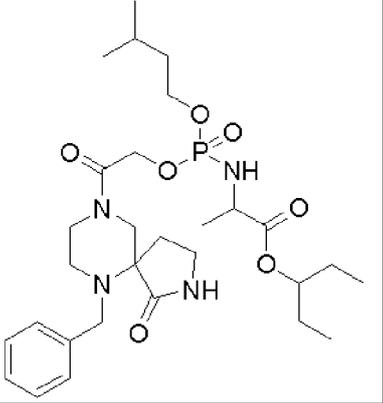
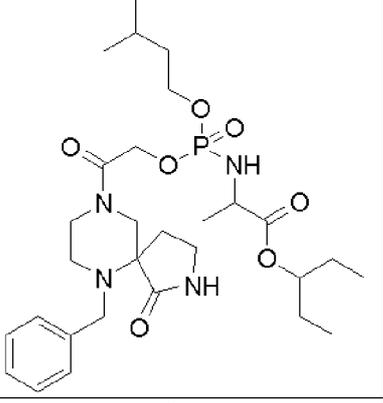
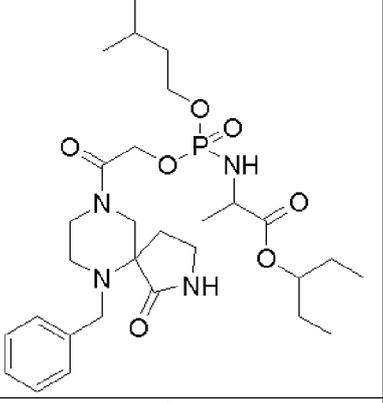
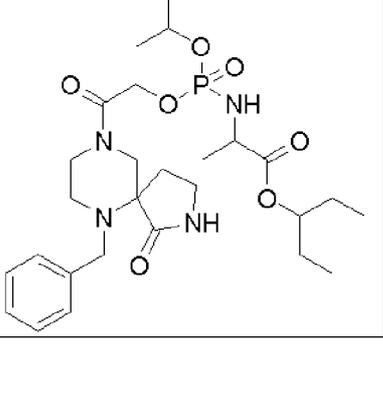
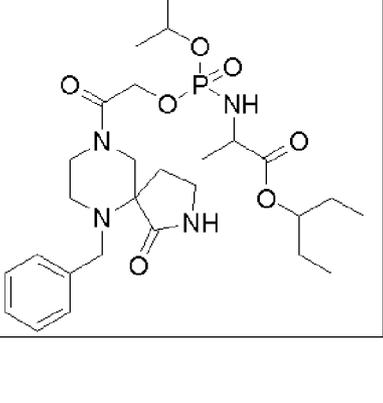
	ET-111		ET-112
	ET-113		ET-114
	ET-115		ET-116
	ET-117		ET-118
	ET-119		ET-120

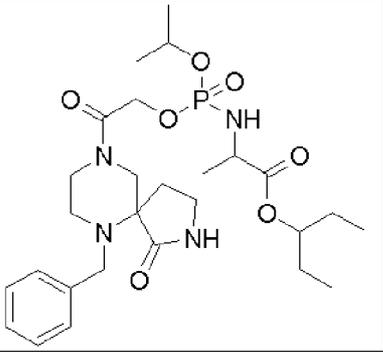
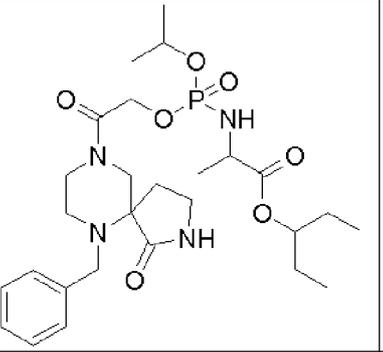
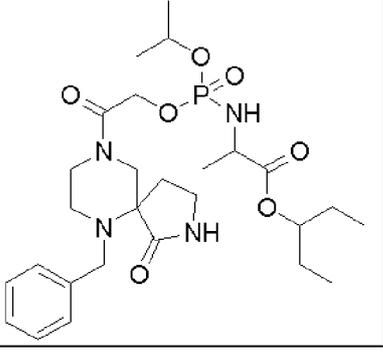
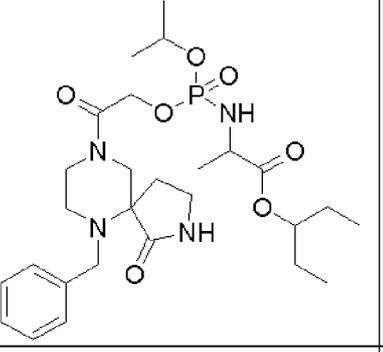
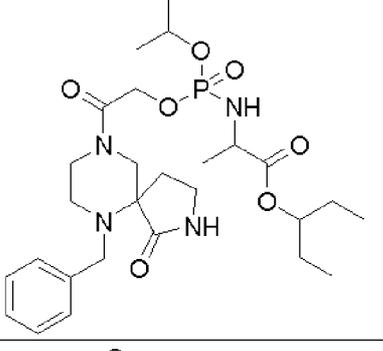
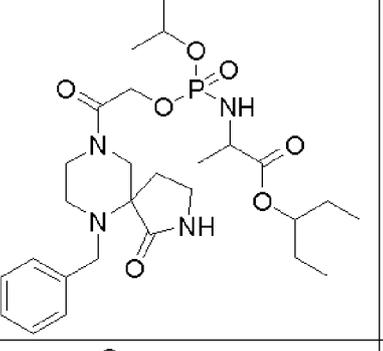
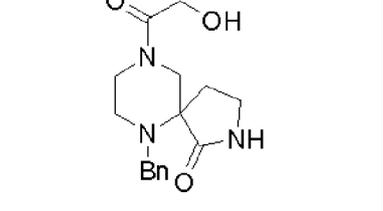
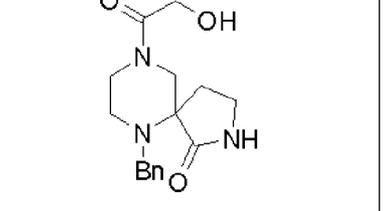
 <p>Chemical structure of ET-121: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a fused ring system that includes a five-membered ring with a carbonyl group and an NH group. A side chain is attached to the piperazine, consisting of a methylene group, a carbonyl group, and a phosphorus atom. The phosphorus atom is double-bonded to one oxygen and single-bonded to another oxygen (which is part of an ethoxy group) and an NH group.</p>	ET-121	 <p>Chemical structure of ET-122: Identical to ET-121.</p>	ET-122
 <p>Chemical structure of ET-123: Identical to ET-121.</p>	ET-123	 <p>Chemical structure of ET-124: Identical to ET-121.</p>	ET-124
 <p>Chemical structure of ET-125: Identical to ET-121.</p>	ET-125	 <p>Chemical structure of ET-126: Identical to ET-121.</p>	ET-126
 <p>Chemical structure of ET-127: Identical to ET-121.</p>	ET-127	 <p>Chemical structure of ET-128: Identical to ET-121.</p>	ET-128
 <p>Chemical structure of ET-129: Identical to ET-121.</p>	ET-129	 <p>Chemical structure of ET-130: Identical to ET-121.</p>	ET-130

 <p>Chemical structure of ET-131: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a chain that includes a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a propyl chain and an NH group. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a branched alkoxy group.</p>	ET-131	 <p>Chemical structure of ET-132: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-132
 <p>Chemical structure of ET-133: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-133	 <p>Chemical structure of ET-134: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-134
 <p>Chemical structure of ET-135: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-135	 <p>Chemical structure of ET-136: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-136
 <p>Chemical structure of ET-137: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-137	 <p>Chemical structure of ET-138: This structure is identical to ET-131.</p>	ET-138

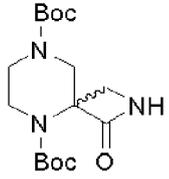
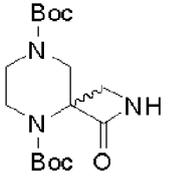
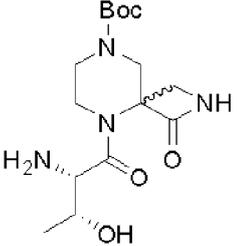
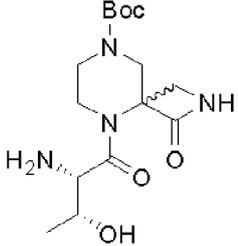
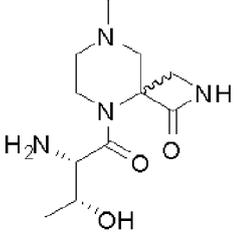
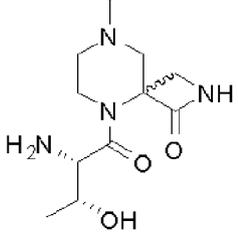
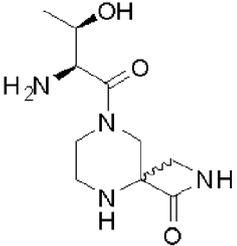
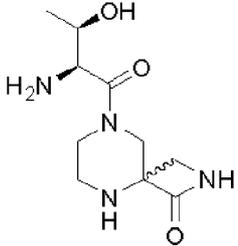
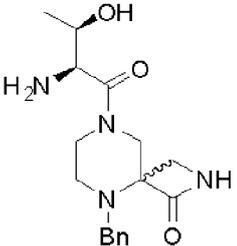
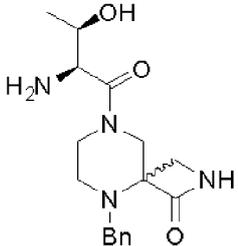
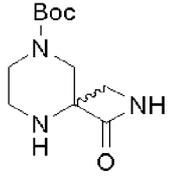
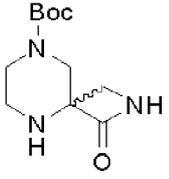
 <p>Chemical structure of ET-139: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-139	 <p>Chemical structure of ET-140: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-140
 <p>Chemical structure of ET-141: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-141	 <p>Chemical structure of ET-142: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-142
 <p>Chemical structure of ET-143: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-143	 <p>Chemical structure of ET-144: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-144
 <p>Chemical structure of ET-145: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-145	 <p>Chemical structure of ET-146: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonamide group. The phosphonamide group is further substituted with a butyl chain and a diethylamino group.</p>	ET-146

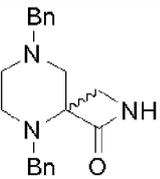
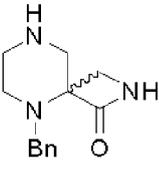
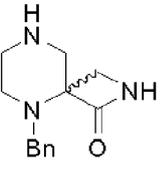
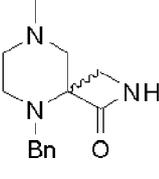
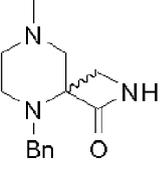
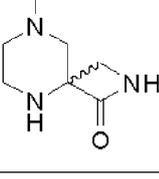
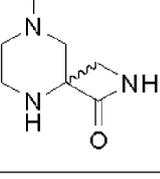
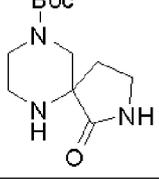
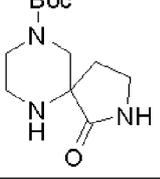
 <p>Chemical structure of ET-147: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-147	 <p>Chemical structure of ET-148: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-148
 <p>Chemical structure of ET-149: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-149	 <p>Chemical structure of ET-150: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-150
 <p>Chemical structure of ET-151: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-151	 <p>Chemical structure of ET-152: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-152
 <p>Chemical structure of ET-153: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-153	 <p>Chemical structure of ET-154: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a benzyl group. The other nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a five-membered ring containing a secondary amide. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a carbonyl group linked to a phosphonamide group (-P(=O)(NH2)O-), which is further connected to a propyl chain.</p>	ET-154

 <p>Chemical structure of ET-155: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-155	 <p>Chemical structure of ET-156: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-156
 <p>Chemical structure of ET-157: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-157	 <p>Chemical structure of ET-158: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-158
 <p>Chemical structure of ET-160: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-160	 <p>Chemical structure of ET-161: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-161
 <p>Chemical structure of ET-162: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-162	 <p>Chemical structure of ET-163: A complex molecule featuring a piperazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The piperazine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a phosphonate group. The phosphonate group is further substituted with a tert-butyl group and a propyl group.</p>	ET-163

	ET-164		ET-165
	ET-166		ET-167
	ET-168		ET-169
	ET-170		ET-171

Ниже приведены другие иллюстративные соединения, имеющие Формулу (А).

Структура	Соединение	Структура	Соединение
	EE-1		EE-2
	EC-1		EC-2
	EJ-1		EJ-2
	EK-1		EK-2
	EL-1		EL-2
	EB-1		EB-2

	EA-1		EA-2
	ED-1		ED-2
	EG-1		EG-2
	EH-1		EH-2
	EM		EN

Соединения по настоящему изобретению и их составы могут иметь множество хиральных центров. Каждый хиральный центр может быть независимо R, S или любой смесью R и S. Например, в некоторых вариантах осуществления хиральный центр может иметь отношение R:S от примерно 100:0 до примерно 50:50 («рацемат»), от примерно 100:0 до примерно 75:25, от примерно 100:0 до примерно 85:15, от примерно 100:0 до примерно 90:10, от примерно 100:0 до примерно 95:5, от примерно 100:0 до примерно 98:2, от примерно 100:0 до примерно 99:1, от примерно 0:100 до примерно 50:50, от примерно 0:100 до примерно 25:75, от примерно 0:100 до примерно 15:85, от примерно 0:100 до примерно 10:90, от примерно 0:100 до примерно 5:95, от примерно 0:100 до примерно 2:98, от примерно 0:100 до примерно 1:99, от примерно 75:25 до 25:75 и примерно 50:50. Составы раскрытых соединений, содержащие более высокое соотношение одного или более изомеров (т. е. R и/или S), могут обладать улучшенными терапевтическими характеристиками по сравнению с рацемическими составами раскрытых соединений или смесей соединений. В некоторых случаях химические формулы содержат дескриптор «-(R)-» или «-(S)-», который дополнительно присоединяется к сплошному или пунктирному клину. Этот дескриптор предназначен для обозначения метинового углерода (CH), который присоединен к трем другим заместителям и имеет либо указанную R-, либо S-конфигурацию.

Композиции

Настоящее описание также относится к фармацевтическому составу или фармацевтической композиции, включающему раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый вспомогательное вещество, для применения в способах по изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит рацемическую смесь одного или более раскрытых соединений.

Состав может быть приготовлен в любой из множества форм для применения, например, для введения активного агента пациенту, который может в этом нуждаться, как это известно в области фармацевтики. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены для введения в твердой или жидкой форме, включая композиции, адаптированные для следующего: (1) пероральное введение, например, капли (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки (например, препараты, предназначенные для трансбуккальной, подъязычной и/или системной абсорбции), болюсы, порошки, гранулы и пасты для нанесения на язык; (2) парентеральное введение, например, подкожная, внутримышечная, внутривенная, внутривенная или эпидуральная инъекция, например, в виде стерильного раствора или суспензии или состава с замедленным высвобождением; (3) местное введение, например, в виде крема, мази, пластыря с контролируемым высвобождением или спрея для нанесения на кожу; (4) интравагинальное или интравидеальное введение, например, в виде пессария, крема или пены; (5) сублингвальное введение; (6) глазное введение; (7) трансдермальное введение; или (8) назальное введение.

Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут подходить для доставки в глаза, т. е. периокулярно. Родственные способы могут включать введение фармацевтически эффективного количества раскрытого соединения или фармацевтической композиции, включающей раскрытое соединение, пациенту, например, в глаз пациента, где введение может быть местным, субконъюнктивальным, субтенональным, интравитреальным, ретробульбарным, перибульбарным, интракоммеральным и/или системным.

Количества описанного в настоящем документе соединения в составе могут варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, может быть введен одиночный болюс, могут быть введены несколько доз в течение периода времени или дозы могут быть пропорционально уменьшены или увеличены в зависимости от потребностей терапевтической ситуации. Особенно выгодно готовить парентеральные композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, используемая в настоящем описании, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве унитарных доз для млекопитающего, подвергаемого лечению; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, которое рассчитано для привнесения требуемого терапевтического

эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем.

Спецификация стандартных дозированных форм диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик выбранного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области приготовления таких активных соединений для лечения, чувствительности у людей.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть приготовлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или других упорядоченных структур подходящих для высоких концентраций лекарственных веществ. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях, предпочтительным будет включение в композицию изотонических агентов, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеаратных солей и желатина.

Соединения можно вводить в составе с пролонгированным высвобождением, например, в композиции, которая включает полимер с замедленным высвобождением. Соединения могут быть приготовлены с носителями, которые защитят соединение от быстрого высвобождения, такими как препараты с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэферы, полимолочная кислота и сополимеры полимолочной и полигликолевой кислот (PLG). Специалистам в данной области известны многие способы приготовления таких составов.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, в результате которых получается порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть приготовлено с

одним или более дополнительными соединениями, которые повышают растворимость соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения описанного в настоящем документе расстройства.

Способы применения и лечения

Раскрытые соединения могут быть использованы в способах лечения пациентов, страдающих вирусной инфекцией, например, коронавирусной инфекцией. В частности, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения указанных ниже медицинских показаний, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы А или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из соединений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция происходит от вируса, выбранного из группы, состоящей из РНК-вируса, ДНК-вируса, коронавируса, папилломавируса, пневмовируса, пикорнавируса, вируса гриппа, аденовируса, цитомегаловируса, полиомавируса, поксвируса, флавивируса, альфавируса, вируса эбола, морбилливируса, энтеровируса, ортопневмовируса, лентивируса, аренавируса, вируса герпеса и гепатовируса. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из альфа-коронавируса 229Е, альфа-коронавируса NL63, бета-коронавируса OC43, бета-коронавируса HKU1, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (MERS-CoV), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), коронавируса (SARS-CoV) и SARS-CoV2 (COVID-19). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой SARS-CoV2.

В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой аренавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления аренавирус выбирают из группы, состоящей из: вируса Хунина, вируса Ласса, вируса Лухо, вируса Мачупо и вируса Сабиа. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления вирус гриппа представляет собой вирус гриппа H1N1, H3N2 или H5N1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании также предложен способ ингибирования передачи вируса, способ ингибирования репликации вируса, способ минимизации экспрессии вирусных белков или способ ингибирования высвобождения вируса, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы А), или

его фармацевтически приемлемой соли, пациенту, страдающему от вируса, и/или при контакте с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы А), или его фармацевтически приемлемой соли с инфицированной вирусом клеткой.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного противовирусного терапевтического средства. В вариантах осуществления противовирусное терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из рибавирина, фавипиравира, ST-193, осельтамивира, занамивира, перамивира, данопревира, ритонавира и ремдесивира. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеазы, ингибиторов слияния, блокаторов протонных каналов M2, ингибиторов полимеразы, ингибиторов б-эндонуклеазы, ингибиторов нейраминидазы, ингибитора обратной транскриптазы, ацикловира, ацикловира, ингибиторов протеазы, арбидола, атазанавира, атрипла, боцепревира, цидофовира, комбивира, дарунавира, докозанола, эдокудина, ингибиторов проникновения, энтекавира, фамцикловира, фомивирсена, фосампренавира, фоскарнета, фосфонета, ганцикловира, ибацитабина, иммуновира, идоксуридина, имихимода, инозина, ингибитора интегразы, интерферонов, лопинавира, ловира, мороксидина, нексавира, нуклеозидных аналогов, пенцикловира, плеконарила, подофиллотоксина, рибавирина, типранавира, трифлуридина, тризивира, тромантадина, трувада, валацикловира, валганцикловира, викривирока, видарабина, вирамидина и зодовудина. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противовирусное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ламивудина, интерферона-альфа, антиидиотипического антитела против VAP, энфувиртида, амантадина, римантадина, плеконарила, ацикловира, зидовудина, фомивирсена, морфолино, ингибитора протеазы, активируемого двухцепочечной РНК олигомеризатора каспазы, (DRACO), рифампицина, занамивира, осельтамивира, данопревира, ритонавира и ремдесивира.

Предполагаемые пациенты включают не только людей, но и других животных, таких как животные-компаньоны (например, собаки, кошки), домашние животные и дикие животные (например, обезьяны, летучие мыши, змеи).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описан способ облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы А, описанного в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие предполагаемые способы лечения включают способ лечения или облегчения состояния, вызванного вирусной инфекцией, или сопутствующего заболевания путем введения пациенту соединения, описанного в настоящем документе.

Примеры сопутствующих заболеваний включают заболевания легких, сердечные

расстройства, эндокринные расстройства, респираторные расстройства, заболевания печени, скелетные расстройства, психические расстройства, нарушения обмена веществ и нарушения репродуктивной функции.

В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция происходит от вируса, выбранного из группы, состоящей из РНК-вируса, ДНК-вируса, коронавируса, папилломавируса, пневмовируса, пикорнавируса, вируса гриппа, аденовируса, цитомегаловируса, полиомавируса, поксвируса, флавивируса, альфавируса, вируса эбола, морбилливируса, энтеровируса, ортопневмовируса, лентивируса, аренавируса, вируса герпеса и гепатовируса. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из альфа-коронавируса 229Е, альфа-коронавируса NL63, бета-коронавируса OC43, бета-коронавируса HKU1, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (MERS-CoV), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), коронавируса (SARS-CoV) и SARS-CoV2 (COVID-19). В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой SARS-CoV2. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой аренавирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления аренавирус выбирают из группы, состоящей из: вируса Хунина, вируса Ласса, вируса Лухо, вируса Мачупо и вируса Сабиа. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления вирус гриппа представляет собой вирус гриппа H1N1, H3N2 или H5N1. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой вирусную инфекцию верхних дыхательных путей или вирусную инфекцию нижних дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение другого терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления вирус выбирают из группы, состоящей из ретровируса (например, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса иммунодефицита обезьян (SIV), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV)-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4), вируса Эбола, вируса гепатита А, вируса гепатита В, вируса гепатита С, вируса простого герпеса (HSV) (например, HSV-1, HSV-2, вируса ветряной оспы, цитомегаловируса), аденовируса, ортомиксовируса (например, вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, вируса гриппа D, тогавируса), флавивируса (например, вируса денге, вируса Зика), вируса Западного Нила, вируса лихорадки Рифт-Валли, аренавируса, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, эховируса, риновируса, вируса Коксаки, коронавируса (например, коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV2), коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), респираторно-синцитиального вируса, вируса эпидемического паротита, ротавируса, вируса кори, вируса краснухи, парвовируса (например, аденоассоциированного вируса), вируса

коровьей оспы, вируса натуральной оспы, вируса моллюска, вируса лейкемии крупного рогатого скота, вируса диареи крупного рогатого скота, полиовируса, вируса энцефалита Сент-Луиса, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса долины Мюррей, вируса Повассан, вируса Росио, вирусного энцефаломиелита овец, вируса Банзи, вирус Ильеуса, вируса Кокобера, вируса Кунджин, вируса Alfuy, вируса бешенства, полиомавируса (например, вируса JC, вируса BK), альфавируса и рубивируса (например, вируса краснухи).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой вирусную инфекцию, например, заболевание или расстройство, выбранное из группы, состоящей из синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), ассоциированной с HTLV-1 миелопатии/тропического спастического парализа, болезни, вызванной вирусом Эбола, гепатита А, гепатита В, гепатита С, герпеса, опоясывающего герпеса, острой ветряной оспы, мононуклеоза, респираторных инфекций, пневмонии, гриппа, лихорадки денге, энцефалита (например, японского энцефалита, энцефалита Сент-Луиса или клещевого энцефалита, такого как энцефалит Повассан), лихорадки Западного Нила, лихорадки долины Рифт, конго-крымской геморрагической лихорадки, болезни Кьясанурского леса, желтой лихорадки, лихорадки Зика, асептического менингита, миокардита, простуды, инфекции легких, контагиозного моллюска, энзоотического лейкоза крупного рогатого скота, коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), свинки, гастроэнтерита, кори, краснухи, болезни щечины, оспы, бородавок (например, остроконечных кондилом), контагиозного моллюска, полиомиелита, бешенства и розового лишая.

В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой РНК-содержащий вирус (имеющий геном, состоящий из РНК). РНК-вирусы могут быть одноцепочечными РНК (ssRNA) или двухцепочечными РНК (dsRNA). РНК-вирусы имеют более высокую частоту мутаций по сравнению с ДНК-вирусами, поскольку РНК-полимераза не способна к коррективке (см. Steinhauer DA, Holland JJ (1987). «Rapid evolution of RNA viruses». *Annu. Rev. Microbiol.* 41: 409-33). В некоторых вариантах осуществления РНК-вирус представляет собой РНК-вирус с положительной цепью (например, вирус SARS-CoV, вирус полиомиелита, вирус Коксаки, энтеровирус, риновирус человека, вирус ящура, вирус энцефаломиокардита, вирус денге, вирус Зика, вирус гепатита С или вирус Ньюкаслской болезни).

РНК-вирусы классифицируют по типу генома (двухцепочечный, отрицательный (-) или положительный (+) одноцепочечный). Двухцепочечные РНК-вирусы содержат ряд различных молекул РНК, каждая из которых кодирует один или более вирусных белков. Вирусы ssRNA с положительной смысловой цепью используют свой геном непосредственно как мРНК; рибосомы в клетке-хозяине транслируют мРНК в один белок, который затем модифицируется для образования различных белков, необходимых для репликации вируса. Одним из таких белков является РНК-зависимая РНК-полимераза (РНК-репликаза), которая копирует вирусную РНК, чтобы сформировать двухцепочечную

репликативную форму. Геном вирусов ssRNA с отрицательной смысловой цепью копируется ферментом РНК-репликазой с образованием РНК с положительной смысловой цепью для репликации. Следовательно, вирус содержит фермент РНК-репликазу. Полученная РНК с положительной смысловой цепью затем действует как вирусная мРНК и транслируется рибосомами хозяина. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус dsRNA. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус с отрицательной ssRNA. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус с положительной ssRNA. В некоторых вариантах осуществления вирус с положительной ssRNA представляет собой коронавирус.

SARS-CoV2, также иногда называемый новым коронавирусом 2019 года или 2019-nCoV, представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной смысловой цепью. SARS-CoV2 имеет четыре структурных белка, известных как белки S (шиповидных отростков), E (оболочки), M (мембрана) и N (нуклеокапсидный). Белок N скрепляет геном РНК; белки S, E и M образуют вирусную оболочку. Шиповидные отростки позволяют вирусу прикрепляться к мембране клетки-хозяина, как например к рецептору ACE2 в клетках человека (Kruse R.L. (2020), Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China (version 2). F1000Research, 9:72). SARS-CoV2 представляет собой высококонтагиозный возбудитель коронавирусной болезни 2019 (COVID19), глобальной пандемии.

В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой ДНК-вирус (имеющий геном, состоящий из ДНК). Примеры ДНК-вирусов включают, без ограничения, парвовирусы (например, аденоассоциированные вирусы), аденовирусы, асфарвирусы, герпесвирусы (например, вирусы простого герпеса 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2), вирус Эпштейна-Барра (EBV), цитомегаловирус (CMV)), папилломавирусы (например, HPV), полиомавирусы (например, вакуолизирующий вирус обезьян 40 (SV40)) и поксвирусы (например, вирус осповакцины, вирус коровьей оспы, вирус оспы, вирус оспы птиц, вирус оспы овец, вирус миксомы). Примеры РНК-вирусов включают, без ограничения, буньявирусы (например, хантавирусы), коронавирусы, флавивирусы (например, вирус желтой лихорадки, вирус Западного Нила, вирус денге), вирусы гепатита (например, вирус гепатита А, вирус гепатита С, вирус гепатита Е), вирусы гриппа (например, вирус гриппа типа А, вирус гриппа типа В, вирус гриппа типа С), вирус кори, вирус эпидемического паротита, норовирусы (например, вирус Норуолк), полиовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), ретровирусы (например, вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1)) и торовирусы.

Описанные в настоящем документе способы могут ингибировать репликацию вируса, передачу, репликацию, сборку или высвобождение или минимизировать экспрессию вирусных белков. В одном варианте осуществления в настоящем документе описан способ ингибирования передачи вируса, способ ингибирования репликации вируса, способ минимизации экспрессии вирусных белков или способ ингибирования высвобождения вируса, включающий введение терапевтически эффективного количества

соединения, описанного в настоящем документе или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, страдающему от вируса, и/или при контакте эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли с инфицированной вирусом клеткой.

В частности, в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения вышеуказанных медицинских показаний, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, такого как раскрытое соединение.

Способы согласно настоящему изобретению для лечения состояния пациента включают введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или композиции, содержащей такое соединение. В некоторых вариантах осуществления состояние может представлять собой вирусную инфекцию, например, заболевание или расстройство, выбранное из группы, состоящей из синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), ассоциированной с HTLV-1 миелопатии/тропического спастического парапареза, болезни, вызванной вирусом Эбола, гепатита А, гепатита В, гепатит С, герпеса, опоясывающего герпеса, острой ветряной оспы, мононуклеоза, респираторных инфекций, пневмонии, гриппа, лихорадки денге, энцефалита (например, японского энцефалита, энцефалита Сент-Луиса или клещевого энцефалита, такого как энцефалит Повассан), лихорадки Западного Нила, лихорадки долины Рифт, конго-крымской геморрагической лихорадки, болезни Кьясанурского леса, желтой лихорадки, лихорадки Зика, асептического менингита, миокардита, простуды, инфекции легких, контагиозного моллюска, энзоотического лейкоза крупного рогатого скота, коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), свинки, гастроэнтерита, кори, краснухи, болезни пощечины, оспы, бородавок (например, остроконечных кондилом), контагиозного моллюска, полиомиелита, бешенства и розового лишая.

В настоящем описании также предложены способы лечения состояния у резистентных к лечению пациентов, например, у пациентов, страдающих вирусной инфекцией, которая не отвечает и/или не ответила на адекватные курсы по меньшей мере одного или по меньшей мере двух других соединений или терапий. Например, в настоящем описании предложен способ лечения вирусной инфекции у резистентного к лечению пациента, включающий а) необязательную идентификацию пациента как резистентного к лечению и б) введение эффективной дозы соединения указанному пациенту.

В настоящем описании также предложены комбинированные терапии, включающие соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А), или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более другими активными агентами для лечения расстройства, описанного в настоящем документе, такого как инфекция, вызванная патогеном, описанным в настоящем документе, например, вирусом, грибом или простейшим. Для ясности здесь рассматриваются как фиксированная композиция, содержащая раскрытое соединение и

другое терапевтическое средство, такое как раскрытое в настоящем описании, так и способы введения раскрытого соединения и раскрытого терапевтического средства отдельно. Например, в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А), или его фармацевтически приемлемую соль, одно или более дополнительных терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления вводят соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А), или его фармацевтически приемлемую соль, и одно дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления вводят раскрытое соединение, как определено в настоящем описании, и два дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления вводят раскрытое соединение, как определено в настоящем описании, и три дополнительных терапевтических агента. Комбинированную терапию можно проводить путем введения двух или более терапевтических агентов, каждое из которых составляется и вводится отдельно. Например, соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А) или его фармацевтически приемлемая соль, и дополнительный терапевтический агент могут быть приготовлены и введены отдельно.

Комбинированную терапию также можно проводить путем введения двух или более терапевтических агентов в одном составе, например, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А), или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве одного терапевтического агента и другого или более дополнительных терапевтических агентов, таких как антибиотик, ингибитор вирусной протеазы или противовирусный нуклеозидный антиметаболит. Например, соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы А) или его фармацевтически приемлемая соль, и дополнительный терапевтический агент можно вводить в одном составе. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Хотя два или более агента в составе комбинированной терапии можно вводить одновременно, в этом нет необходимости. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на несколько минут, часов, дней или недель. Таким образом, два или более агента можно вводить в течение нескольких минут относительно друг друга или в течение 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часов относительно друг друга или в течение 1, 2, 3, 4, 5 часов, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней относительно друг друга или в пределах 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель относительно друг друга. В некоторых случаях возможны и более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента одновременно, это не обязательно должно быть так.

Комбинированная терапия также может включать два или более введения одного или более агентов, используемых в комбинации, с использованием различных последовательностей составляющих агентов. Например, если агент X и агент Y

используются в комбинации, их можно вводить последовательно в любой комбинации один или более раз, например, в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов, которые можно вводить в комбинации с соединением, представленным в настоящем документе, могут представлять собой антибиотик, ингибитор вирусной протеазы, противовирусный антимераболит, лизосомотропный агент, блокатор протонных каналов M2, ингибитор полимеразы (например, EIDD-2801), ингибитор нейраминидазы, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор проникновения вируса, ингибитор интегразы, интерфероны (например, типы I, II и III) или нуклеозидный аналог.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение дополнительного противовирусного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления противовирусное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из рибавирина, фавипиравира, ST-193, осельтамивира, занамивира, перамивира, данопревира, ритонавира и ремдесивира. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеазы (например, нафамостата, камостата, габексата, эпсилон-аминокапроновой кислоты и апротинина), ингибиторов слияния (например, BMU-27709, CL 61917 и CL 62554), блокаторов протонных каналов M2 (например, амантадина и римантадина), ингибиторов полимеразы (например, 2-дезоксидезокси-2'-фторгуанозидов (2'-fluoroGuo), ингибиторов 6-эндонуклеазы (например, L-735,822 и флутамида) ингибиторов нейраминидазы (например, занамивира (Relenza), осельтамивира, перамивира и АВТ-675 (A-315675), ингибитора обратной транскриптазы (например, абакавира, адефовира, делавирдина, диданозина, эфавиренза, эмтрицитабина, ламивудина, невирапина, ставудина, тенофовира, тенофовира дизопроксила и зальцитабина), ацикловира, ацикловира, ингибиторов протеазы (например, ампренавира, индинавира, нелфинавира, ритонавира и саквинавира), арбидола, атазанавира, атрипла, боцепревира, цидофовира, комбивира, дарунавира, докозанола, эдокудина, ингибиторов проникновения (например, энфувиртида и маравирока), энтекавира, фамцикловира, фомивирсена, фосампренавира, фоскарнета, фосфонета, ганцикловира, ибацитабина, иммуновира, идоксуридина, имиквимода, инозина, ингибитора интегразы (например, ралтегравира), интерферонов (например, типа I, II и III), лопинавира, ловирида, мороксидина, нексавира, нуклеозидных аналогов (например, ацикловира), пенцикловира, плеконарила, подофиллотоксина, рибавирина, типранавира, трифлуридина, тризивири, тромантадина, трувада, валацикловира, валганцикловира, викривирока, видарабина, вирамидина и зодовудина. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противовирусное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ламивудина, интерферона-альфа, антиидиотипического антитела против VAP, энфувиртида, амантадина, римантадина, плеконарила, ацикловира, зидовудина, фомивирсена, морфолино, ингибитора протеазы, активируемого двухцепочечной РНК

олигомеризатора каспазы (DRACO), рифампицина, занамивира, осельтамивира, данопревира, ритонавира и ремдесивира. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из хинина (необязательно в комбинации с клиндамицином), хлорохина, амодиахина, артемизинина и его производных (например, артеметера, артесуната, дигидроартемизинина, артеэфира), доксициклина, пириметамина, мефлохина, галофантрина, гидроксихлорохина, эфлорнитина, нитазоксанида, орнидазола, паромомицина, пентамидина, примахина, пириметамина, прогуанила (необязательно в комбинации с атоваквоном), сульфонамида (например, сульфадоксина, сульфаметоксипиридазина), тафенохина, тинидазола и ингибитора PPT1 (включая Lys05 и DC661). В некоторых вариантах осуществления другим терапевтическим средством является антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой пенициллиновый антибиотик, хинолоновый антибиотик, тетрациклиновый антибиотик, макролидный антибиотик, линкозамидный антибиотик, цефалоспориновый антибиотик или ингибитор РНК-синтетазы. В некоторых вариантах осуществления антибиотик выбирают из группы, состоящей из азитромицина, ванкомицина, метронидазола, гентамицина, колистина, фидаксомицина, телаванцина, оритаванцина, далбаванцина, даптомицина, цефалексина, цефуроксима, цефадроксила, цефазолина, цефалотина, цефаклора, цефамандола, цефокситина, цефпрозила, цефтобипрола, ципро, левахина, флоксина, текина, авелокса, норфлокса, тетрациклина, миноциклина, окситетрациклина, доксициклина, амоксициллина, ампициллина, пенициллина V, диклоксациллина, карбенициллина, метициллина, эртапенема, дорипенема, имипенема/циластатина, меропенема, амикацина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина, паромомицина, цефиксима, цефдинира, цефдиторена, цефоперазона, цефотаксима, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима, цефтриаксона, цефокситина и стрептомицина. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой азитромицин.

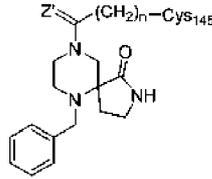
В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой ингибиторы киназы, включая, помимо прочего, эрлотиниб, gefitinиб, нератиниб, афатиниб, осимертиниб, лапатаниб, кризотиниб, бригаиниб, церитиниб, алектиниб, лорлатиниб, эверолимус, темсиролимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, понатиниб, иделализиб, ибрутиниб, локсо 292, ларотректиниб и квизартиниб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой терапевтические противовирусные вакцины.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой иммуномодулирующие средства, включая, помимо прочего, терапевтические средства против PD-1 или против PDL-1, включающие пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 или авелумаб, анти-TIM3 (анти-HAVcr2), терапевтические средства, включая, помимо прочего, TSR-022 или MBG453,

вариантах осуществления p равно 2. В некоторых вариантах осуществления Z и Z' представляют собой O.

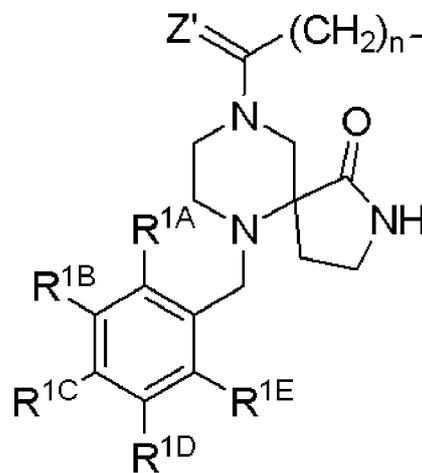
В конкретных вариантах осуществления конъюгат представлен:



где Z' и n имеют значения, указанные в настоящем документе для соединений формулы (A).

В некоторых вариантах осуществления Z' представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления конъюгат представлен:



где Z' представляет собой O, S или NH;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

ПРИМЕРЫ

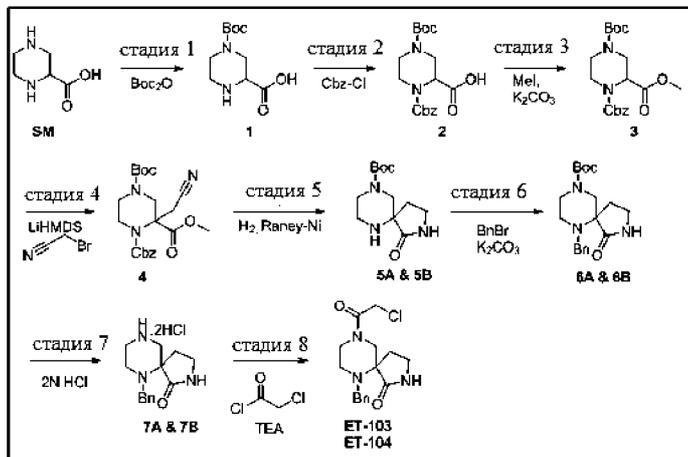
Соединения формулы (A), раскрытые в настоящем документе, а также их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены способами, известными из литературы. См., например, публикацию международной заявки № WO 2018/026782 A1, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Следующие сокращения могут быть использованы в настоящем описании и имеют указанные определения: СПИД представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита, Вос и ВОС представляют собой трет-бутоксикарбонил, Вос₂O представляет собой ди-трет-бутилдикарбонат, Вп представляет собой бензил, ВОМ-Cl представляет собой бензилоксиметилхлорид, CAN представляет собой нитрат аммония церия, Cbz представляет собой карбоксибензил, DCM представляет собой дихлорметан, DIAD представляет собой диизопропилазодикарбоксилат, DIPEA представляет собой N,

N-диизопропилэтиламин, DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин, DMF представляет собой N, N-диметилформамид, DMSO представляет собой диметилсульфоксид, EDC и EDCI представляют собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид, ESI представляет собой ионизацию электрораспылением, EtOAc представляет собой этилацетат, Gly представляет собой глицин, h представляет собой час, HATU представляет собой 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1, 1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат, ВИЧ представляет собой вирус иммунодефицита человека, ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию, ЖХМС представляет собой жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, LiHMDS представляет собой гексаметилдисилазан лития, MTBE представляет собой метил-трет-бутиловый эфир, NMDAR представляет собой рецептор N-метил-D-аспартата, NMP представляет собой N-метил-2-пирролидон, ЯМР представляет собой ядерный магнитный резонанс, Pd/C представляет собой палладий на углеводе, PMB представляет собой пара-метоксибензил, КТ представляет собой комнатную температуру (например, от примерно 20 °С до примерно 25 °С), TBS и TBDMS представляют собой трет-бутилдиметилсилил, TEA представляет собой триэтиламин, TLC представляет собой тонкослойную хроматографию, TFA представляет собой трифторуксусную кислоту, THF представляет собой тетрагидрофуран, TMS представляет собой триметилсилил, TMSCN представляет собой триметилсилилцианид и TPP представляет собой трифенилфосфин.

А. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

Синтез ET-103 и ET-104:



Синтез 4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (1):

К перемешиваемой суспензии пиперазин-2-карбоновой кислоты (SM) (500 г, 3,846 моль) в смеси 1,4-диоксан:вода (1:1, 8 л) добавляли NaHCO₃ (484 г, 5,769 моль), а затем Вос-ангидрид (1,06 л, 4,615 моль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. После израсходования исходного материала (по данным ТСХ) к реакционной смеси добавляли Et₂O (2 л) и отделяли органический слой. Летучие вещества уменьшали под давлением с получением соединения 1 (~884 г в 4 л растворителя). Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,16 (ушир. с, 1H), 4,04 (ушир. с, 1H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,63 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,90-2,8 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,31-0,84 (м, 1H).

ЖХ-МС (ESI): m/z 229,0 [M-H]-

Синтез 1-((бензилокси)карбонил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (2):

К перемешиваемому раствору неочищенного соединения 1 (884 г, 3,843 моль) в 1,4-диоксан:вода (1:4, 5 л) добавляли NaHCO_3 (484 г, 5,765 моль) с последующим добавлением по каплям Cbz-Cl . (50% в толуоле) (784 г, 4,612 моль) при 0 °С. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и промывали Et_2O (500 мл). Водный слой подкисляли 2 Н раствором HCl ($\text{pH}\approx 2$) при 0-10 °С и экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2 (940 г, 67%) в виде густой коричневой вязкой жидкости.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,05 (ушир. с, 1H), 7,38-7,31 (м, 5H), 5,13-5,05 (м, 2H), 4,56-4,53 (м, 1H), 4,38- 4,32 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,84 (ушир. с, 1H), 1,37 (с, 9H).

Синтез 1-бензил-4-(трет-бутил)-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (3):

К перемешиваемому раствору соединения 2 (400 г, 1,098 моль) в ДМФ (1,2 л) добавляли K_2CO_3 (227 г, 1,648 моль) при 0°С в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 мин по каплям добавляли MeI (85 мл, 1,318 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 2 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали Et_2O (2x1 л). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под давлением испарения. Полученный сырой материал промывали 30% Et_2O в гексане и сушили в вакууме, получая соединение 3 (255 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,44-7,21 (м, 5H), 5,20-4,98 (м, 2H), 4,78-4,63 (м, 1H), 4,31 (ушир. т, $J=15,4$ Гц, 1H)), 3,98-3,73 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,26-3,00 (м, 2H), 2,96-2,79 (м, 1H), 1,37 (с, 9H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 279,1 [M-Вос+H]+

Синтез 1-бензил-4-(трет-бутил)-2-метил-2-(цианометил)пиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (4):

К перемешиваемому раствору соединения 3 (100 г, 0,264 моль) в ТГФ (1 л) добавляли LiHMDS (1М в ТГФ, 396 мл, 0,396 моль) при -78°С в атмосфере азота. Реакционной смеси давали нагреться до -40°С и перемешивали в течение 1,5 часов. Снова реакционную смесь охлаждали до -78°С, по каплям добавляли бром-ацетонитрил (27,7 мл, 0,396 моль). Реакционной смеси давали нагреться до 0°С и перемешивали в течение 3 часов. После потребления исходного материала (60% по данным ТСХ) реакционную смесь

гасили раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали раствором соли (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под давлением испарения. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 10-20% EtOAc /гексан, с получением соединения 4 (30 г, 27%) в виде вязкой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,47-7,26 (м, 5H), 5,14 (ушир. с, 2H), 4,00 (ушир. д, $J=14,2$ Гц, 2H), 3,85 (ушир. с, 1H), 3,72 -3,53 (м, 3H), 3,42 (ушир. с, 3H), 3,21 (с, 1H), 3,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ-МС (ESI): m/z 418,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез трет-бутил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (5A и 5B):

К перемешиваемому раствору соединения 4 (10 г, 0,023 моль) в MeOH (150 мл) добавляли никель Ренея (20 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч в атмосфере H_2 (20 кг). После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, с получением рацемического соединения 5 (4 г, 66%) в виде белого твердого вещества. Рацемический продукт (4 г) разделяли очисткой хиральной препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5A (1,4 г) в виде беловатого твердого вещества и соединения 5B (1,2 г) в виде беловатого твердого вещества.

5A:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,76 (ушир. с, 1H), 3,68-3,49 (м, 2H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,95-2,77 (м, 3H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 1H), 1,39 (с, 9H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 256,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 93,63%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ЕТОН:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 12,671 мин.

5B:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,76 (ушир. с, 1H), 3,67-3,46 (м, 2H), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,95-2,75 (м, 3H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,39 (с, 9H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 256,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 98.60%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ЕТОН:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 16,549 мин.

Синтез трет-бутил-6-бензил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (6А):

К перемешиваемому раствору соединения 5А (1,4 г, 5,49 ммоль) в CH_3CN (14 мл) добавляли K_2CO_3 (2,27 г, 16,47 ммоль) и VnBr (1,4 мл, 8,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с Et_2O (50 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 6А (1,6 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

6А:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (с, 1H), 7,39 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 3,82-3,61 (м, 2H), 3,46 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,26 (ушир. д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 3,02-2,72 (м, 2H), 2,46 (ушир. дд, $J=2,8, 11,9$ Гц, 1H), 2,18-2,05 (м, 2H), 1,88 (ушир. дд, $J=7,2, 12,2$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 346,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 98,18%

Хиральная ВЭЖХ: 98,11%

Колонка: Chiralpak IC (150*4,6 мм, 3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Время удерживания: 16,314 мин.

Синтез трет-бутил-6-бензил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (6В):

К перемешиваемому раствору соединения 5В (1,2 г, 4,70 ммоль) в CH_3CN (12 мл) добавляли K_2CO_3 (1,9 г, 14,11 ммоль) и VnBr (0,83 мл, 7,05 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с Et_2O (50 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 6В (1,4 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

6В:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,92 (с, 1H), 7,39 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J=7,4$

Гц, 2Н), 7,25-7,19 (м, 1Н), 3,80-3,62 (м, 2Н), 3,46 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 3,26 (ушир. д, J=8,6 Гц, 1Н), 3,21-3,12 (м, 2Н), 3,03-2,72 (м, 2Н), 2,46 (ушир.дд, J=2,8, 11,9 Гц, 1Н), 2,19-2,04 (м, 2Н), 1,88 (ушир.дд, J=7,2, 12,3 Гц, 1Н), 1,40 (с, 9Н)

ЖХ-МС (ESI): m/z 346,2 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,50%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм, 3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в n-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Время удерживания: 7,597 мин.

Синтез 6-бензил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1-он дигидрохлорида (7А):

К перемешиваемому раствору соединения 6А (1,6 г, 4,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (16 мл) добавляли 2 н. HCl в Et₂O (22 мл, 46,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с эфиром (2×20 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 7А (1,4 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

7А:

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,50 (с, 5Н), 4,04-3,95 (м, 1Н), 3,91-3,82 (м, 1Н), 3,70-3,56 (м, 3Н), 3,55-3,48 (м, 3Н), 1Н), 3,45-3,31 (м, 3Н), 3,11-2,97 (м, 1Н), 2,75 (ддд, J=6,0, 8,8, 14,8 Гц, 1Н), 2,51 (ддд, J=4,7, 8,5, 14,7 Гц, 1ч)

ЖХ-МС (ESI): m/z 246,2 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 98,56%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IA (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в n-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 7,332 мин.

Синтез дигидрохлорида 6-бензил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1-она (7В):

К перемешиваемому раствору соединения 6В (1,4 г, 4,05 ммоль) в CH₂Cl₂ (14 мл) добавляли 2 н. HCl в Et₂O (22 мл, 40,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с эфиром (2×20 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 7В (1,2 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

7В:

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,51 (с, 5Н), 4,01-3,94 (м, 1Н), 3,91-3,81 (м, 1Н), 3,70-3,57 (м, 3Н), 3,55-3,48 (м, 3Н), 1Н), 3,51-3,33 (м, 3Н), 3,19-3,06 (м, 1Н), 2,79 (ддд, J=6,5, 8,4,

14,7 Гц, 1H), 2,50 (ддд, J=4,7, 8,5, 14,7 Гц, 1ч)

ЖХ-МС (ESI): m/z 246,0 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 94,60%

Хиральная ВЭЖХ: 97,54%

Колонка: CHIRALPAK IA (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 5,853 мин.

Синтез 6-бензил-9-(2-хлорацетил)-2,6,9-триаза Spiro[4.5]декан-1-она (ET-103):

К перемешиваемому раствору соединения 7А (1,4 г, 4,40 ммоль) в CH₂Cl₂ (14 мл) добавляли Et₃N (1,83 мл, 13,20 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,53 мл, 6,60 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-5% MeOH/CH₂Cl₂, с получением ET-103 (700 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,05-7,88 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 4,12-3,93 (м, 1H), 3,75-3,54 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 1H), 3,29-3,08 (м, 1H), 3,29-3,08 (м, 1H), м, 4H), 2,83 (ушир. д, J=12,1 Гц, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,31-1,77 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 322,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,57%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IA (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ЕТОН

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 9,283 мин.

Синтез 6-бензил-9-(2-хлорацетил)-2,6,9-триаза Spiro[4.5]декан-1-она (ET-104):

К перемешиваемому раствору соединения 7А (1,2 г, 3,77 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) добавляли Et₃N (1,5 мл, 11,32 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,45 мл, 5,66 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-5% MeOH/CH₂Cl₂, с получением ET-104 (700 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,05-7,88 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,4

Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 4,12-3,93 (м, 1H), 3,75-3,54 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 1H), 3,29-3,08 (м, 1H), 3,29-3,08 (м, 1H), м, 4H), 2,83 (ушир. д, J=12,1 Гц, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,31-1,77 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 322,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,02%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IA (250*4,6 мм*5 мкм)

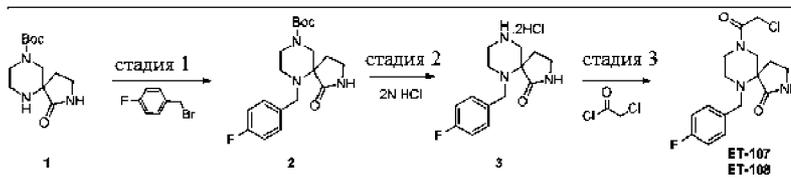
Подвижная фаза: А: 0,1% DEA в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ЕТОН

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 1 мл/мин.

Время удерживания: 10,036 мин.

Синтез ЕТ-107 и ЕТ-108:



Экспериментальная процедура синтеза соединения 1 описана в ЕТ-103 и ЕТ-104 в виде рацемической смеси соединений 5А и 5В.

Синтез трет-бутил-6-(4-фторбензил)-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (2):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (1,5 г, 5,88 ммоль) в CH₃CN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (2,4 г, 17,64 ммоль), а затем 1-(бромметил)-4-фторбензол (1,65 г, 8,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После израсходования исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал растирали с Et₂O (5 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 2 (1,8 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,94 (с, 1H), 7,43 (дд, J=5,9, 8,3 Гц, 2H), 7,12 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,83-3,59 (м, 2H), 3,41 (ушир. д, J=13,3 Гц, 1H), 3,26 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 3,03-2,70 (м, 2H), 2,42 (ш д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20-2,00 (м, 2H), 1,88 (ушир. дд, J=7,0, 12,3 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 364,1 [M+H]⁺

Синтез 1-(бромметил)-4-фторбензолдигидрохлорида (3):

К перемешиваемому раствору соединения 2 (2 г, 5,51 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли 2 Н НСl в Et₂O (5 мл, 11,01 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с эфиром (2×20 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 3 (1,4 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,85 (ушир. д, J=1,1 Гц, 2H), 8,55 (ушир. с, 1H), 7,59-7,34 (м, 3H), 7,20 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,63 (ушир. д, J=13,0 Гц, 1H), 3,47 (ушир. д, J=12,5 Гц, 1H), 3,34 (ушир. т, J=6,7 Гц, 2H), 3,23-2,97 (м, 4H), 2,93-2,60 (м, 3H), 2,42 (ушир. д, J=1,8 Гц, 1H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 264,0 [M+H]⁺

Синтез 9-(2-хлорацетил)-6-(4-фторбензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1-она (ЕТ-107 и ЕТ-108):

К раствору соединения 3 (1,5 г, 4,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли Et₃N (1,9 мл, 13,43 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 минут добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,53 мл, 6,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-3% MeOH/ CH_2Cl_2 , с получением рацематов ЕТ-107 и ЕТ-108 (1 г, 66%) в виде беловатого твердого вещества. Этот материал дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ЕТ-107 (180 мг) в виде белого твердого вещества и ЕТ-108 (180 мг) в виде белого твердого вещества.

ЕТ-107

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,09-7,92 (м, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,9 Гц, 2H), 4,52-4,41 (м, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,15-3,97 (м, 1H), 3,76-3,55 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,29-3,08 (м, 4H), 2,81 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,22-1,71 (м, 3H).

ЖХ-МС (ESI): m/z 340,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,95%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 9,811 мин.

ЕТ-108

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,08-7,91 (м, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,9 Гц, 2H), 4,52-4,40 (м, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,15-3,98 (м, 1H), 3,76-3,55 (м, 1H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,29-3,07 (м, 4H), 2,82 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,17-1,74 (м, 3H).

ЖХ-МС (ESI): m/z 340,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,75%

Хиральная ВЭЖХ: 98,77%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

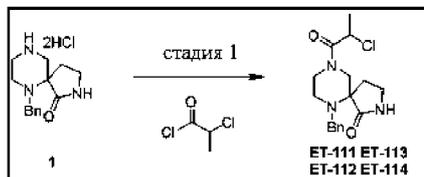
Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 12,504 мин.

Синтез ET-111, ET-112, ET-113 и ET-114:



Экспериментальная процедура синтеза соединения 1 описана в ET-103 и ET-104 в виде рацемической смеси соединений 7А и 7В.

Синтез 6-бензил-9-(2-хлорпропаноил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1-она (ET-111, ET-112, ET-113 и ET-114):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (1 г, 3,55 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляли Et_3N (1,37 мл, 10,65 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,38 мл, 4,27 ммоль) при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали водой (2×5 мл) и соляным раствором (2×5 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением смеси изомеров ET-111, ET-112, ET-113 и ET-114 (920 мг, 83%) в виде беловатого твердого вещества. Эту смесь изомеров очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением ET-111 и ET-112 (450 мг) в виде беловатого твердого вещества и другой фракции, содержащей смесь ET-113 и ET-114 (380 мг) в виде беловатого твердого вещества. Смесь ET-111, ET-112 (450 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ET-111 (185 мг) в виде беловатого твердого вещества и ET-112 (175 мг) в виде беловатого твердого вещества. Смесь ET-113 и ET-114 (380 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ET-113 (175 мг) в виде беловатого твердого вещества и ET-114 (180 мг) в виде беловатого твердого вещества.

ET-111

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,04-7,93 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,09 (кв.д, $J=6,4, 17,6$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=1,4, 12,5$ Гц, 0,5H), 3,94-3,83 (м, 1H), 3,74 (д, $J=13,6$ Гц, 0,5H), 3,51-3,32 (м, 2H), 3,28-3,08 (м, 3H), 2,99-2,90 (м, 0,5H), 2,79 (д, $J=12,5$ Гц, 0,5H), 2,57 (дт, $J=3,8, 11,9$ Гц, 0,5H), 2,27-2,01 (м, 3H), 1,77 (дт, $J=5,7, 7,4$ Гц, 0,5H), 1,58-1,43 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 335,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 97,84%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 13,277 мин.

ЕТ-112

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,06-7,89 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,17-5,00 (м, 1H), 4,18-3,69 (м, 2H), 3,52-3,32 (м, 2H), 3,30-3,05 (м, 3H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,60-2,51 (м м, 1H), 2,27-1,72 (м, 3H), 1,56-1,42 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 336,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,71%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 17,192 мин.

ЕТ-113

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,09-7,92 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H) , 5,17-4,98 (м, 1H), 4,14 (ушир. д, J=12,6 Гц, 1H), 3,91-3,70 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,29-3,10 (м, 4H), 2,90-2,65 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,37-2,04 (м, 2H), 1,96-1,74 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 336,0 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,78%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 10,522 мин.

ЕТ-114

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,09-7,93 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H) , 5,17-4,95 (м, 1H), 4,15 (ушир. д, J=12,4 Гц, 1H), 3,89-3,70 (м, 1H), 3,55-3,39 (м, 1H), 3,29-3,11 (м, 4H), 2,91-2,64 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,39-2,03 (м, 2H), 1,97-1,72 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 336,0 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 99,91%

Хиральная ВЭЖХ: 97,55%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

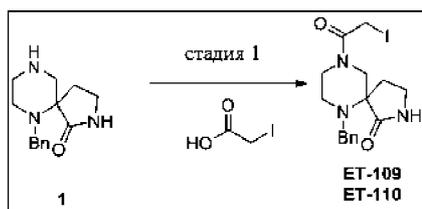
Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 13,245 мин.

Синтез ET-109 и ET-110:



Экспериментальная процедура синтеза соединения 1 описана в ET-103 и ET104 в виде рацемической смеси соединений 7А и 7В. -

Синтез 6-бензил-9-(2-иодацетил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1-она (ET-109 и ET-110):

К перемешиваемому раствору 2-йодоуксусной кислоты (500 мг, 2,68 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли свободное основание как соединение 1 (793 мг, 3,22 ммоль), растворяли в воде (1 мл) при 0 °С и доводили pH до 7 водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×1 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. К продукту в виде свободного основания добавляли N-метилморфолин (0,8 мл, 8,06 ммоль) и раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 мас.% в этилацетате, 1,7 мл, 5,37 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере и перемешивали в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию смесь разбавляли ледяной водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 5-10% MeOH/CH₂Cl₂, с получением смеси изомеров (ET-109 и ET-110) (400 мг, 36%) в виде беловатого твердого вещества. Смесь ET-109 и ET-110 (400 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ET-109 (60 мг) в виде беловатого твердого вещества и ET-110 (60 мг) в виде беловатого твердого вещества.

ET-109

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,13-7,86 (м, 1H), 7,40 (ушир. т, J=7,7 Гц, 2H), 7,31 (ушир. т, J=7,3 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 4,14-3,89 (м, 2H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,65-3,34 (м, 2H), 3,28-3,03 (м, 4H), 2,84-2,64 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 1H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 414,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 98,10%

Хиральная ВЭЖХ: 99,08%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 14,484 мин.

ET-110

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,09-7,85 (м, 1H), 7,40 (ушир. т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,31 (ушир. т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 4,15-3,88 (м, 2H), 3,84-3,67 (м, 1H), 3,64-3,33 (м, 2H), 3,28-3,04 (м, 4H), 2,81-2,63 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,20-2,01 (м, 2H), 1,91-1,74 (м, 1H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 414,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 96,04%

Хиральная ВЭЖХ: 99,14%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

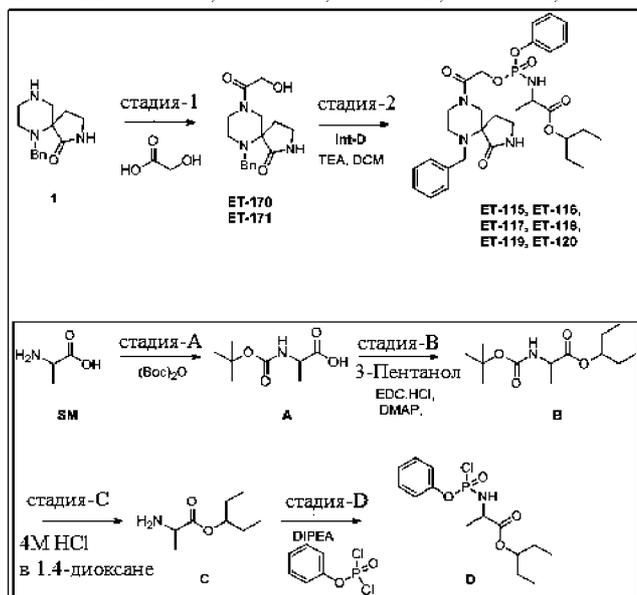
Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 17,320 мин.

Синтез ET-170, ET-171, ET-115, ET-116, ET-117, ET-118, ET-119 и ET-120:



Экспериментальная процедура синтеза соединения 1 описана в ET-103 и ET-104 в виде рацемической смеси соединений 7A и 7B.

Синтез 6-бензил-9-(2-гидроксиацетил)-2,6,9-триаза Spiro[4.5]декан-1-она (ET-170 и ET-171):

К перемешиваемому раствору соединения 1 (3,5 г, 14,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (52 мл) добавляли DIPEA (7,6 мл, 42,8 ммоль), 2-гидроксиуксусную кислоту (1,6 г, 21,4 ммоль) и NATU (8,1 г, 21,4 ммоль.) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2*50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-3% MeOH/ CH_2Cl_2 , с получением смеси ET-170 и ET-171 (2 г, 46%) в виде беловатого твердого вещества. Смесь ET-170 и

ЕТ-171 (2 г) очищали хиральной препаративной очисткой ВЭЖХ с получением ЕТ-170 (700 мг) в виде беловатого твердого вещества и ЕТ-171 (700 мг) в виде беловатого твердого вещества.

ЕТ-170

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,94 (ушир. д, J=11,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 4,74-4,57 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 3H), 3,61-3,40 (м, 2H), 3,29-3,12 (м, 4H), 3,03 (ушир. т, J=10,8 Гц, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,27-2,03 (м, 2H), 2,01-1,76 (м, 1H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 304,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 95,59%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 18,915 мин.

ЕТ-171

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,94 (ушир. д, J=12,0 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 4,73-4,56 (м, 1H), 4,21-3,92 (м, 3H), 3,60-3,39 (м, 2H), 3,28-3,12 (м, 4H), 3,03 (ушир. т, J=10,8 Гц, 1H), 2,88-2,74 (м, 1H), 2,25-2,03 (м, 2H), 2,00-1,77 (м, 1H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 304,1 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 96,39%

Хиральная ВЭЖХ: 96,89%

Колонка: CHIRALPAK IG (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 25,030 мин.

Синтез пентан-3-ил((2-(6-бензил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-2-оксоэтоксифенокси)фосфорил)аланината (ЕТ- 115):

К перемешиваемому раствору ЕТ-170 (100 мг, 0,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли Et₃N (0,14 мл, 0,90 ммоль), а затем сырое Int-D (439 мг, 1,30 ммоль) при 0°С в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-3% MeOH/CH₂Cl₂, с получением 80 мг, вероятно, смеси четырех неразделенных изомеров в виде беловатого твердого вещества.

Аналогичным образом к раствору ET-171 (100 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли Et_3N (0,14 мл, 0,90 ммоль), а затем сырой Int-D (439 мг, 1,30 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 2-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, с получением 80 мг вероятно смеси четырех неразделенных изомеров в виде беловатого твердого вещества.

10 мг каждого продукта из реакций ET-170 и ET-171 смешивали с получением ET-115 (20 мг, вероятно, смесь восьми неразделенных изомеров) в виде беловатого твердого вещества.

ET-115

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,88 (м, 1H), 7,45-7,27 (м, 6H), 7,26-7,10 (м, 4H), 5,99-5,92 (м, 1H), 4,91-4,49 (м, 3H), 4,16-3,83 (м, 2H), 3,62-3,38 (м, 2H), 3,28-3,13 (м, 3H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,22-1,94 (м, 3H), 1,62-1,38 (м, 5H), 1,26 (ушир. т, $J=7,9$ Гц, 4H), 0,86-0,73 (м, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 99,07%

Хиральная ВЭЖХ: 34,70%, 16,38% и 48,92%

Колонка: Chiralpak AD-H (250 \times 4,6 мм, 5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 12,752 мин, 17,652 мин и 21,467 мин.

Синтез пентан-3-ил((2-(6-бензил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-2-оксоэтоксифенокси)фосфорил)аланината (ET-116 и ET-117):

К перемешиваемому раствору ET-170 (100 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли Et_3N (0,14 мл, 0,90 ммоль), а затем сырое Int-D (439 мг, 1,30 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью 2-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с последующей очисткой хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ET-116 (18 мг, смесь изомеров, которые еще предстоит разделить, и установить их стереохимию) в виде бледно-коричневого липкого твердого вещества и смесь ET-117 (26 мг, смесь изомеров, которые еще предстоит разделить и установить их стереохимию) в виде бледно-коричневого липкого твердого вещества.

ET-116

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,94 (ушир. с, 1H), 7,44-7,27 (м, 6H), 7,27-7,10 (м, 4H), 6,02-5,89 (м, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,64 (ушир. д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,62-3,40 (м, 2H), 3,25-3,11 (м м, 3H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,79 (ушир. д, $J=12,9$ Гц, 1H), 2,42 (ушир. д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,22-1,93 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 4H), 1,25 (ушир. д, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,86-0,74 (м, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 96,39%

Хиральная ВЭЖХ: 97,53%

Колонка: CHIRAL CEL ADH (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 12,284 мин.

ET-117

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,94 (ушир. с, 1H), 7,44-7,27 (м, 6H), 7,27-7,10 (м, 4H), 6,02-5,89 (м, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,64 (ушир. д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,62-3,40 (м, 2H), 3,25-3,11 (м м, 3H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,79 (ушир. д, $J=12,9$ Гц, 1H), 2,42 (ушир. д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,22-1,93 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 4H), 1,25 (ушир. д, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,86-0,74 (м, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ: 99,49%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: CHIRAL CEL ADH (250*4,6 мм*5 мкм)

Подвижная фаза: А: н-гексан

Подвижная фаза: В: IPA

А : В :: 50 : 50; Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 20,910 мин.

Синтез пентан-3-ил((2-(6-бензил-1-оксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-2-оксоэтокси)(феноксифосфорил)аланината (ET- 118, ET-119 и ET-120):

К перемешиваемому раствору ET-171 (100 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли Et_3N (0,14 мл, 0,90 ммоль), а затем сырое Int-D (439 мг, 1,30 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали с помощью жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью 2-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с последующей очисткой хиральной препаративной ВЭЖХ с получением ET-118 (35 мг, смесь изомеров, которые еще предстоит разделить, и установить их стереохимию) в виде коричневого липкого твердого вещества, ET-119 (31

мг) в виде коричневого липкого твердого вещества и ЕТ-120 (14 мг) в виде коричневого липкого твердого вещества.

ЕТ-118

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,96 (ушир. д, J=16,6 Гц, 1H), 7,44-7,27 (м, 6H), 7,26-7,11 (м, 4H), 6,02-5,89 (м, 1H), 4,85-4,52 (м, 3H), 4,14-3,86 (м, 2H), 3,62-3,38 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 4H), 3,08-2,75 (м, 1H), 2,24-1,75 (м, 4H), 1,62-1,38 (м, 4H), 1,26 (ушир. т, J=7,1 Гц, 3H), 0,80 (т, J=7,4 Гц, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,3 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 98,90%

Хиральная ВЭЖХ: 54,06% и 45,94%

Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм, 3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Время удерживания: 8,957 мин и 9,128 мин

ЕТ-119

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,96 (ушир. д, J=18,2 Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,26-7,14 (м, 4H), 5,96 (ушир. дд, J=10,2, 12,6 Гц, 1H), 4,82-4,55 (м, 3H), 4,13-3,92 (м, 2H), 3,61-3,41 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 4H), 3,05-2,70 (м, 4H), 1H), 2,18-1,95 (м, 4H), 1,60-1,39 (м, 4H), 1,20-1,11 (м, 3H), 0,80 (ушир. т, J=7,0 Гц, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,3 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 88,79%

Хиральная ВЭЖХ: >99,00%

Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм, 3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Время удерживания: 12,985 мин.

ЕТ-120

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,00-7,88 (м, 1H), 7,41-7,25 (м, 6H), 7,24-7,11 (м, 4H), 6,01-5,86 (м, 1H), 4,84- 4,70 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 4,00-3,84 (м, 1H), 3,59-3,38 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 3H), 3,07-2,73 (м, 2H), 2,18-1,75 (м, 4H), 1,57-1,37 (м, 4H), 1,23 (ушир. д, J=7,2 Гц, 3H), 0,85-0,71 (м, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 601,2 [M+H]⁺

ВЭЖХ: 93,26%

Хиральная ВЭЖХ: 97,95%

Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм, 3 мкм)

Подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в н-гексане.

Подвижная фаза: В: ДХМ:МЕОН (1:1)

А : В :: 75 : 25; Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Время удерживания: 16,862 мин.

Получение интермедиатов:

Синтез (трет-бутоксикарбонил)аланина (А):

К перемешиваемому раствору DL-аланина (10 г, 112,3 ммоль) в смеси 1,4-диоксан: вода (200 мл, 1:1) добавляли NaHCO_3 (28,3 г, 337,0 ммоль) при 0°C . После перемешивания в течение 10 мин по каплям добавляли Voc_2O (30,8 мл, 134,8 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и промывали Et_2O (2×100 мл). pH водного слоя доводили до 2 с помощью 6 Н раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением Int-A (18 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,37 (ушир. с, 1H), 7,08 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,92 (ушир. т, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,21 (д, $J=7,3$ Гц, 3H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 134,2 $[\text{M-tBu+H}]^+$

Синтез пентан-3-ил(трет-бутоксикарбонил)аланината (В):

К перемешиваемому раствору Int-A (5 г, 26,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли EDCI-HCl (7,5 г, 39,6 ммоль), DMAP (645 мг, 5,29 ммоль) и 3-пентанол (2,7 г, 31,7 ммоль) и при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали водой (3×50 мл) и соляным раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали жидкостной хроматографией среднего давления, элюируя смесью 10-20% EtOAc /гексан, с получением Int-B (5 г, 73%) в виде белого полутвердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,23 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,64 (тт, $J=4,9, 7,4$ Гц, 1H), 3,96 (квинт, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,62-1,30 (м, 13H), 1,24 (д, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,82 (к, $J=7,3$ Гц, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 204,0 $[\text{M-tBu+H}]^+$

Синтез пентан-3-илаланината (С):

К перемешиваемому раствору Int-B (5 г, 19,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Сырое соединение растирали с Et_2O (10 мл) и сушили в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в воде, pH доводили до 7 водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением Int-C (2,6 г, 86%) в виде бледно-коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 4,71 (тт, $J=5,0, 7,4$ Гц, 1H), 3,45 (к, $J=7,0$ Гц, 1H),

1,84 (ушир. с, 2H), 1,70-1,45 (м, 4H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (тд, J=2,6, 7,4 Гц, 6H)

ЖХ-МС (ESI): m/z 160,5 [M+H]⁺

Синтез пентан-3-ил(хлор(фенокси)фосфорил)аланината (D):

К перемешиваемому раствору Int-C (500 мг, 3,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли DIPEA (1,6 мл, 9,43 ммоль) при -40°C в инертной атмосфере. После перемешивания в течение 5 мин добавляли фенилфосфородихлоридат (788 мг, 3,77 ммоль) и продолжали в течение 30 мин. После потребления исходного материала (по данным ТСХ) реакцию гасили ледяной водой (5 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением Int-D (100 мг, сырое) в виде коричневой жидкости. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

V. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ

Анализ протеазы 3CL (SARS-CoV-2 или COVID-19)

Было проведено исследование для оценки ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению.

Протокол анализа

Анализ проводили с использованием набора для анализа 3CL Protease, MBP-tagged (SARS-CoV-2) от BPS Biosciences (кат. № 79955-2). Набор для анализа представляет собой анализ на основе FRET, в котором протеаза 3CL расщепляет флуоресцентный субстрат (детали о субстрате не предоставляются производителем набора). Вкратце, 2,5 мкл (концентрация 5X) соединений, разведенных в буфере для анализа, и 7,5 мкл (10 нг/мкл, 75 нг/реакцию) фермента добавляли в 384-луночные планшеты для микротитрования с низким связыванием (круглодонные) и предварительно инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при медленном встряхивании. В каждую лунку добавляли по 2,5 мкл раствора субстрата (конечная концентрация 50 мкМ) и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 4 часов. Анализ проводили в двух экземплярах. Интенсивность флуоресценции (возбуждение при длине волны 360 нм и детектирование эмиссии при длине волны 460 нм) измеряли с помощью планшет-ридера Perkin Elmer Envision. IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism для оценки ингибирования при различных концентрациях ингибитора.

Проверка анализа

Анализ подтверждали с использованием инструментального соединения или эталонного стандарта GC376, входящего в набор. Анализ подтверждали двумя независимыми экспериментами (N=2) в разные дни. GC376 показал IC₅₀ 0,29 мкМ (N=1) и 0,33 мкМ (N=2), как показано на ФИГ. 6, что соответствует заявленным значениям, как показано на ФИГ. 7 и ФИГ. 8.

Исследование соединения

10-точечный анализ [кривая доза-эффект (DRC)] проводили для соединений (в концентрациях 30, 10, 3,3, 1,1, 0,4, 0,1, 0,041, 0,014, 0,005 и 0,002 мкМ) и инструментального соединения GC376 (в концентрациях 50, 16,7, 5,6, 1,9, 0,6, 0,2, 0,069,

0,023, 0,008, 0,003, 0,0008 и 0,0003 мкМ). Результаты для соединений представлены в виде % активности при протестированных концентрациях. IC50 рассчитывали с помощью GraphPad Prism.

Результаты исследования

ЕТ-104, ЕТ-108, ЕТ-110 и ЕТ-103 показали примерно 92%, 84%, 47% и 44% ингибирования соответственно при концентрации 30 мкМ. Было обнаружено, что ES-319 и ES-320 неактивны в протестированных концентрациях. ЕТ-104 показал значение IC50 11,50 мкМ, а ЕТ-108 показал значение IC50 6,00 мкМ. GC376 показал IC50 0,35 мкМ, что соответствует ранее опубликованным значениям. В Таблице 4 обобщена ингибирующая активность протеазы COVID-19 3CL при 30 мкМ соединений по настоящему изобретению.

Таблица 4

Соединение	% Ингибирования при 30 мкМ
ES-319	0
ES-320	0
ЕТ-103	44
ЕТ-115	31
ЕТ-116	28
ЕТ-117	15
ЕТ-118	34
ЕТ-119	34
ЕТ-120	30
ЕТ-111	0
ЕТ-112	0
ЕТ-113	0
ЕТ-114	0
ЕТ-104	92
ЕТ-107	38
ЕТ-108	84

Соединение	% Ингибирования при 30 μ M
ET-109	36
ET-110	47

Включение ссылкой

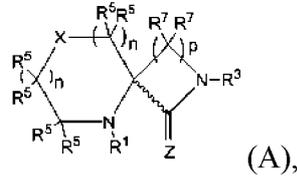
Эта заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущественно. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего описания, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем описании. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, связанной или не связанной с существованием предшествующего уровня техники.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не выходя за рамки его объема или существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Таким образом, объем изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и предполагается, что все изменения, подпадающие под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, включены в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_3 алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^{31}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, гидроксила, $\text{S}(\text{O})_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_3 алкила, метила и CF_3 ;

R^{31} представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, $\text{S}(\text{O})_2$ - C_1 - C_3 алкила, галогена и $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{41}\text{R}^{42})$;

R^{32} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_3$ - C_6 циклоалкила и $-\text{OR}^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) и $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_6 алкил) и $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}_1$ - C_3 алкокси, $-\text{S}(\text{O})_w$ - C_1 - C_3 алкила, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

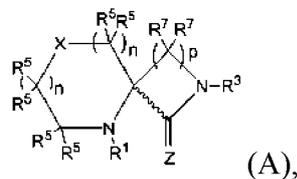
R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 2;

n равно 1 для каждого случая; и

w независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2.

2. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой O или NR^2 ;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^{a,b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^{a,b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^{a,b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{31} и R^{32} , каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила, галогена и $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_3 алкокси, $-S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, $-NR^aR^b$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

R^a и R^b , каждый независимо для каждого случая, выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 1 или 2;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

w независимо, для каждого случая, равно 0, 1 или 2.

3. Способ по п. 1 или 2, где для формулы (A) R^5 в каждом случае представляет собой H.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где для формулы (A) R^7 в каждом случае представляет собой H.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где для формулы (A) по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C(O)(C_1-C_6$ алкил) X' , где X' представляет собой галоген.

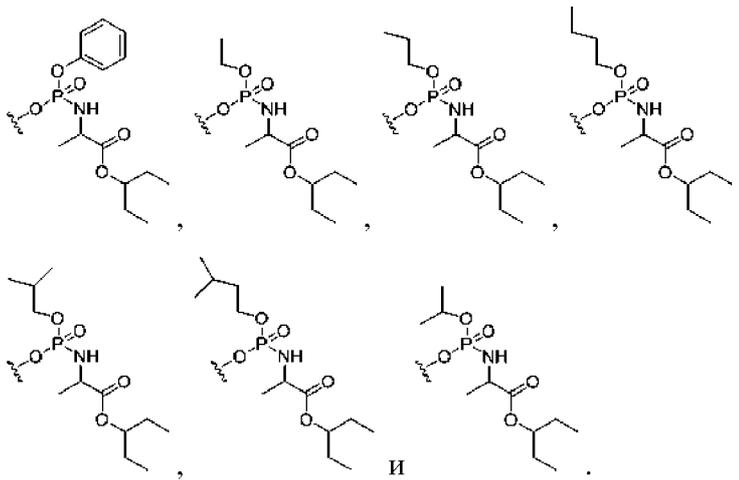
6. Способ по любому из пп. 1-5, где для формулы (A) Z представляет собой O.

7. Способ по п. 5, где для формулы (A) X' представляет собой Br, Cl, F или I.

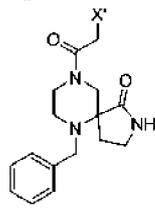
8. Способ по любому из пп. 1-4, где для формулы (A) по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C(O)(C_1-C_6$ алкил) X' , где X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-O$ -фенила, и R^{42} представляет собой $-NH(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный с помощью $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

9. Способ по п. 8, где для формулы (A) Z представляет собой O.

10. Способ по п. 8 или 9, где для формулы (A) X' выбирают из группы, состоящей из:

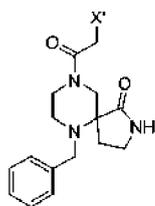


11. Способ по п. 2, где для формулы (A) n для каждого случая равно 1.
12. Способ по п. 2, где для формулы (A) p равно 1.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где для формулы (A) R¹ представляет собой H.
14. Способ по любому из пп. 1-12, где для формулы (A) R¹ представляет собой -C₁-алкилфенил, где фенил необязательно может быть замещен одним, двумя или тремя атомами галогена.
15. Способ по п. 2, где для Формулы (A) X представляет собой NR².
16. Способ по любому из пп. 1-7, 11, 12 и 15, где для Формулы (A) R² представляет собой -C(O)(C₁-C₆алкил)X', где X' представляет собой галоген.
17. Способ по любому из пп. 1-7, 11, 12 и 15, где для формулы (A) R² представляет собой -C(O)(CH₂)X', где X' представляет собой галоген.
18. Способ по п. 16 или 17, где X' представляет собой Br, Cl, F или I.
19. Способ по любому из пп. 1-18, где для формулы (A) R³ представляет собой C₁-C₂алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.
20. Способ по любому из пп. 1-18, где для формулы (A) R³ представляет собой -CH₂-фенил, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.
21. Способ по любому из пп. 1-18, где для формулы (A) R³ представляет собой H.
22. Способ по п. 1, где формула (A) представляет собой:



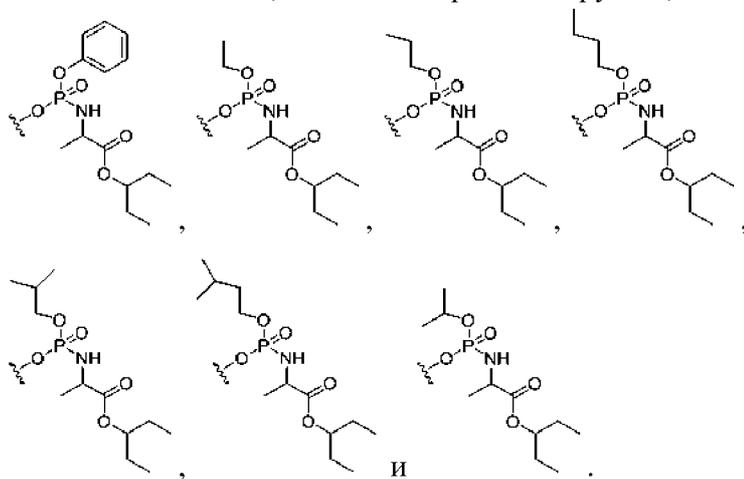
где X' представляет собой Br, Cl или F.

23. Способ по п. 1, где формула (A) представляет собой:

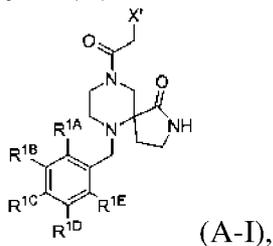


где X' представляет собой I или $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила, $-C_3-C_6$ -циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил).

24. Способ по п. 23, где X' выбирают из группы, состоящей из



25. Способ по п. 1, где для формулы (A) соединение имеет формулу (A-I):



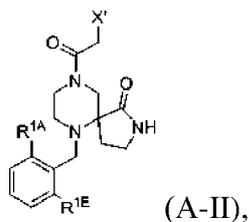
где:

X' представляет собой галоген; и

один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

26. Способ по п. 25, где для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-II); соединения формулы (A-III); и соединения формулы (A-IV), где:

Формула (A-II) представляет собой:

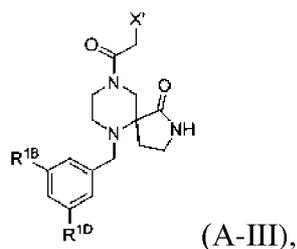


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃;

Формула (A-III) представляет собой:

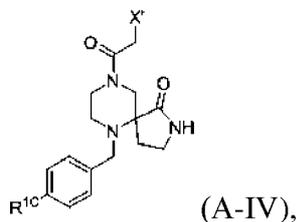


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃; и

Формула (A-IV) представляет собой:



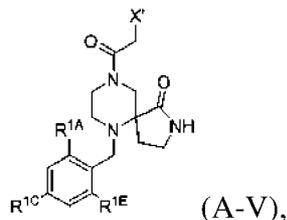
где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

27. Способ по п. 25, где для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

Формула (A-V) представляет собой:

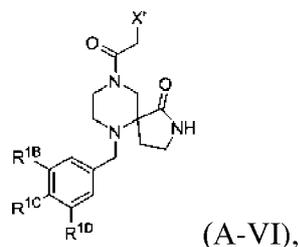


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1A} , R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-VI) представляет собой:

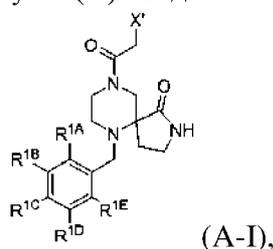


где:

X' представляет собой галоген; и

R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

28. Способ по п. 1, где для Формулы (A) соединение имеет формулу (A-I):



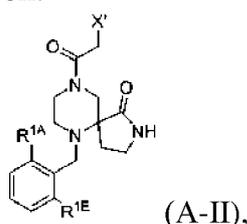
где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

один, два или три из R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

29. Способ по п. 28, где для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-II); соединения формулы (A-III); и соединения формулы (A-IV), где:

Формула (A-II) представляет собой:



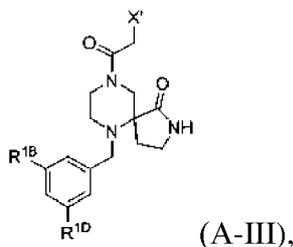
где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из

C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1A} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

Формула (A-III) представляет собой:

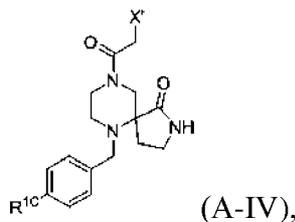


где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1B} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-IV) представляет собой:



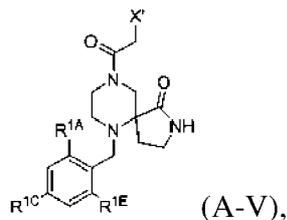
где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1C} необязательно выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

30. Способ по п. 28, где для формулы (A-I) соединение выбирают из группы, состоящей из соединения формулы (A-V); и соединения формулы (A-VI), где:

Формула (A-V) представляет собой:

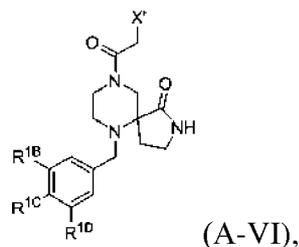


где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1A} , R^{1C} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ; и

Формула (A-VI) представляет собой:

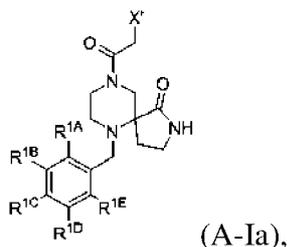


где:

X' представляет собой $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$, где R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, $-C_3-C_6$ циклоалкила, фенила и нафтила; и R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил); и

R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 .

31. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A-Ia) или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где формула (A-Ia):

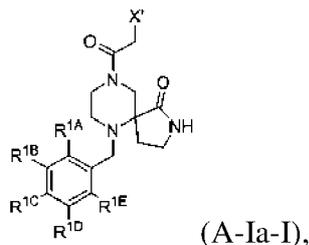


где:

X' представляет собой галоген; и

один, два, три или четыре из R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

32. Способ облегчения или лечения вирусной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A-Ia-I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где формула (A-Ia-I):



где:

X' представляет собой -O-P(O)(R⁴¹R⁴²), где R⁴¹ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила и -OR⁴³, где R⁴³ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, -C₃-C₆циклоалкила, фенила и нафтила; и R⁴² выбирают из группы, состоящей из -NH₂, -NH(C₁-C₆алкил) и -N(C₁-C₆алкил)₂, где алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, -C(O)-(C₁-C₆алкил) и -C(O)-O(C₁-C₆алкил); и

один, два, три или четыре из R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где вирусная инфекция происходит от вируса, выбранного из группы, состоящей из РНК-вируса, ДНК-вируса, коронавируса, папилломавируса, пневмовируса, пикорнавируса, вируса гриппа, аденовируса, цитомегаловируса, полиомавируса, поксвируса, флавивируса, альфавируса, вируса Эбола, морбилливируса, энтеровируса, ортопневмовируса, лентивируса, ареновируса, вируса герпеса и гепатовируса.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.

35. Конъюгат, представленный:

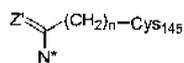


где Cys145 представляет собой цистеин в положении 145 или эквивалентный цистеин активного сайта на Mpro;

Z' представляет собой O, S или NH; и

VPI является ингибитором вирусной протеазы.

36. Конъюгат, представленный:



где:

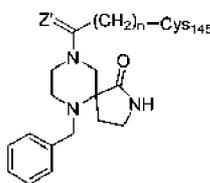
Cys145 представляет собой цистеин в положении 145 или эквивалентный цистеин активного сайта на Mrp0;

Z' представляет собой O, S или NH;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

N* представляет собой кольцевой азот соединения или его фармацевтически приемлемой соли и/или стереоизомера, где N* включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер, и соединение представляет собой соединение формулы (A).

37. Конъюгат, представленный:



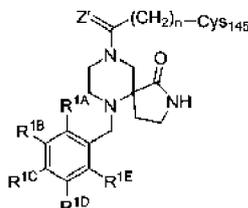
где Z' представляет собой O, S или NH; и

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2.

38. Конъюгат по п. 37, где Z' представляет собой O.

39. Конъюгат по п. 37 или 38, где n равно 1.

40. Конъюгат, представленный:

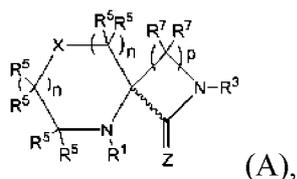


где Z' представляет собой O, S или NH;

n независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2; и

один, два или три из R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} необязательно каждый независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -C(O)-O-C₁-C₃алкила, -C(O)-C₁-C₃алкила, метила и CF₃.

41. Соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль и/или стереоизомер, где формула (A) представляет собой:



где:

X представляет собой NR²;

Z представляет собой O, S или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^{a,b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила, $-C(O)R^{31}$, $-C(S)R^{31}$, $-C(NH)R^{31}$ и $-C(O)OR^{32}$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^{a,b}$, гидроксила, $S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, SH, фенила и галогена; и фенил, независимо для каждого случая, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, $-C(O)-O-C_1-C_3$ алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ алкила, метила и CF_3 ;

R^{31} представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, $S(O)_2$ - C_1 - C_3 алкила, галогена и $-O-P(O)(R^{41}R^{42})$;

R^{32} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{41} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила и $-OR^{43}$, где R^{43} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_3$ - C_6 циклоалкила, фенила и нафтила;

R^{42} выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) и $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из оксо, гидроксила, галогена, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)-O(C_1-C_6$ алкил);

R^5 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_3 алкокси, $-S(O)_w$ - C_1 - C_3 алкила, $-NR^{a,b}$, циано и галогена;

R^7 независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, фенила и галогена;

R^a и R^b каждый независимо для каждого случая выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и фенила, или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

p равно 2;

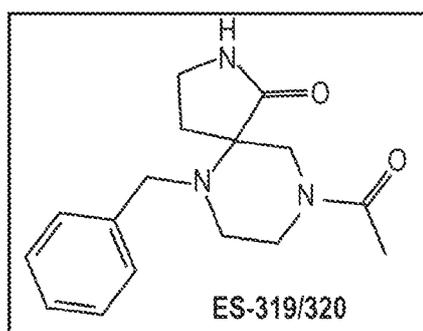
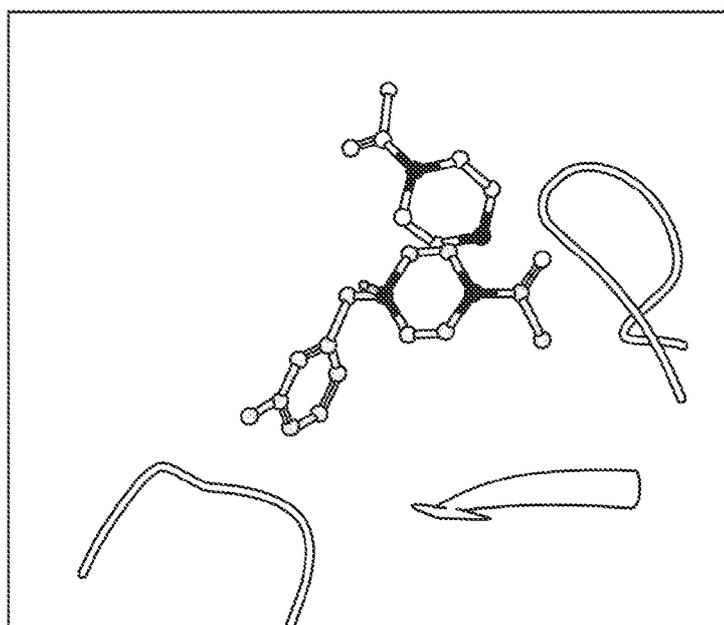
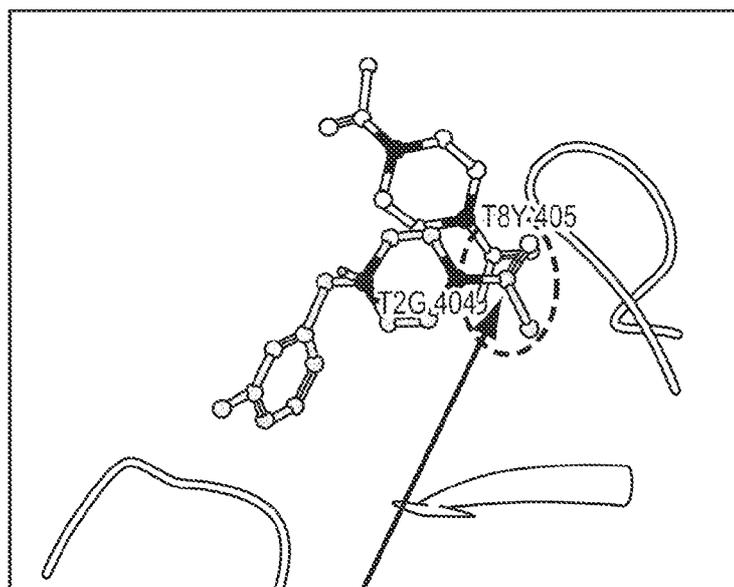
n равно 1 для каждого случая; и

w независимо для каждого случая равно 0, 1 или 2.

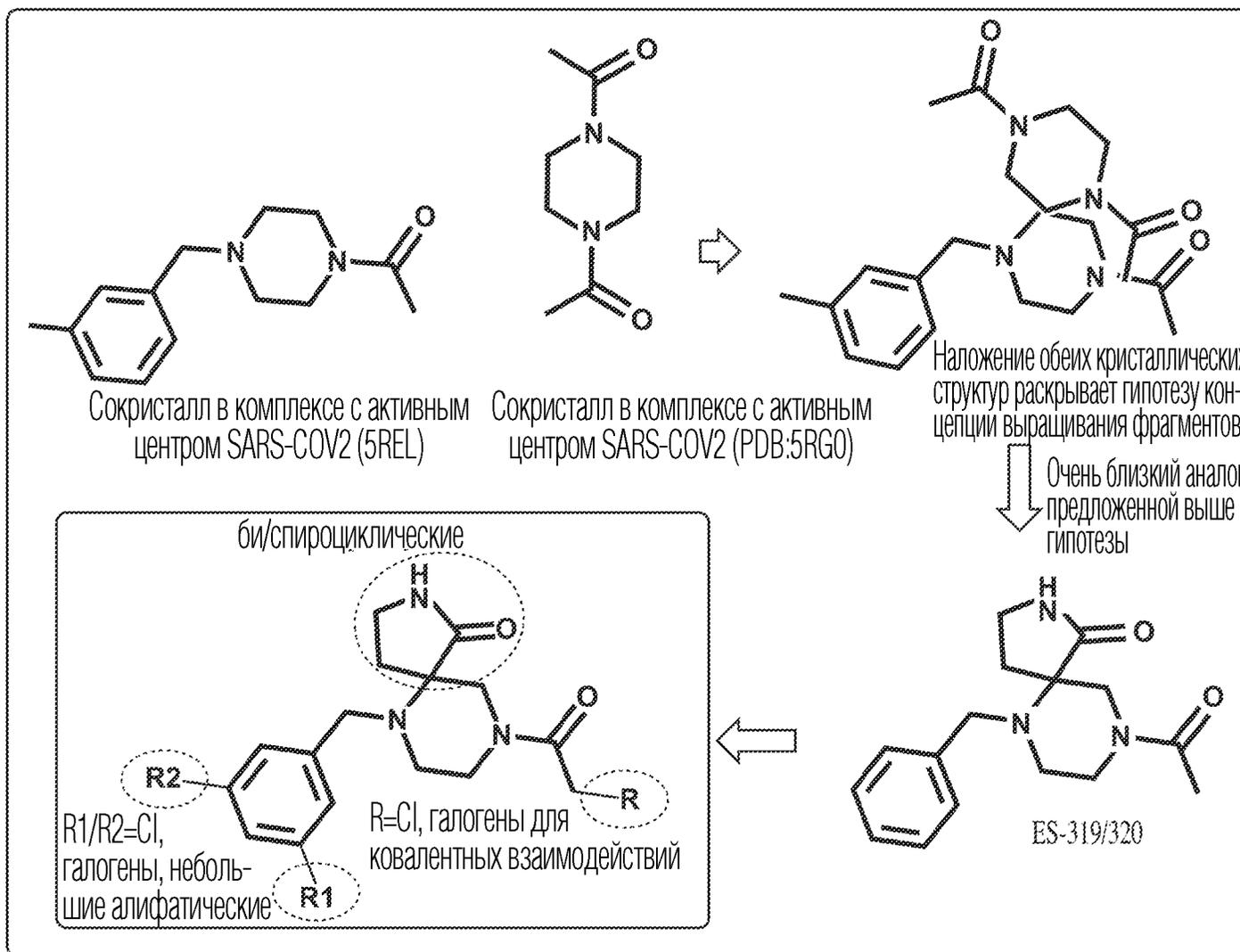
42. Соединение по п. 41, где R^1 представляет собой C_1 алкилфенил, где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из гидроксила, галогена, метила и CF_3 .

По доверенности

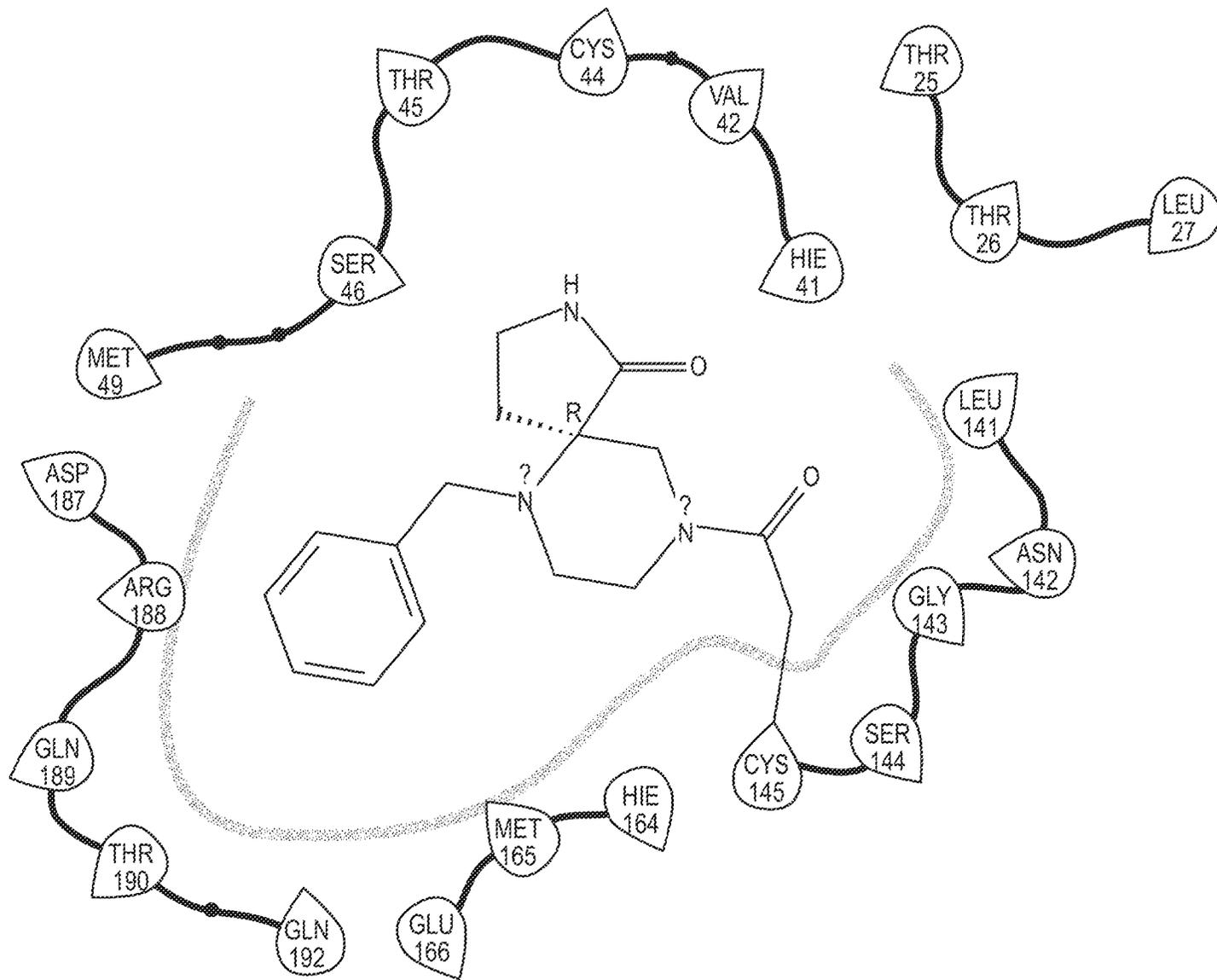
1/9



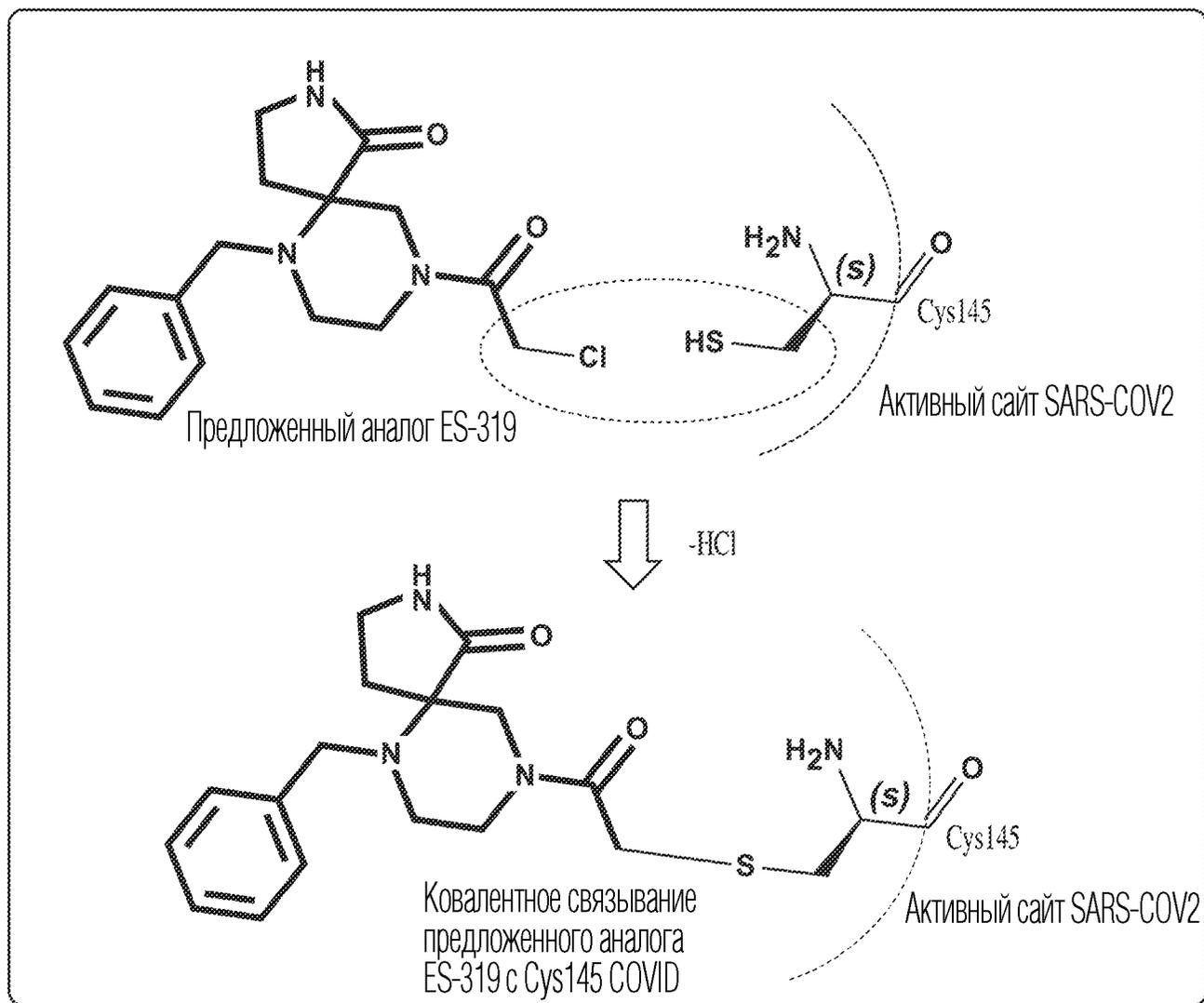
ФИГ. 1



ФИГ. 2

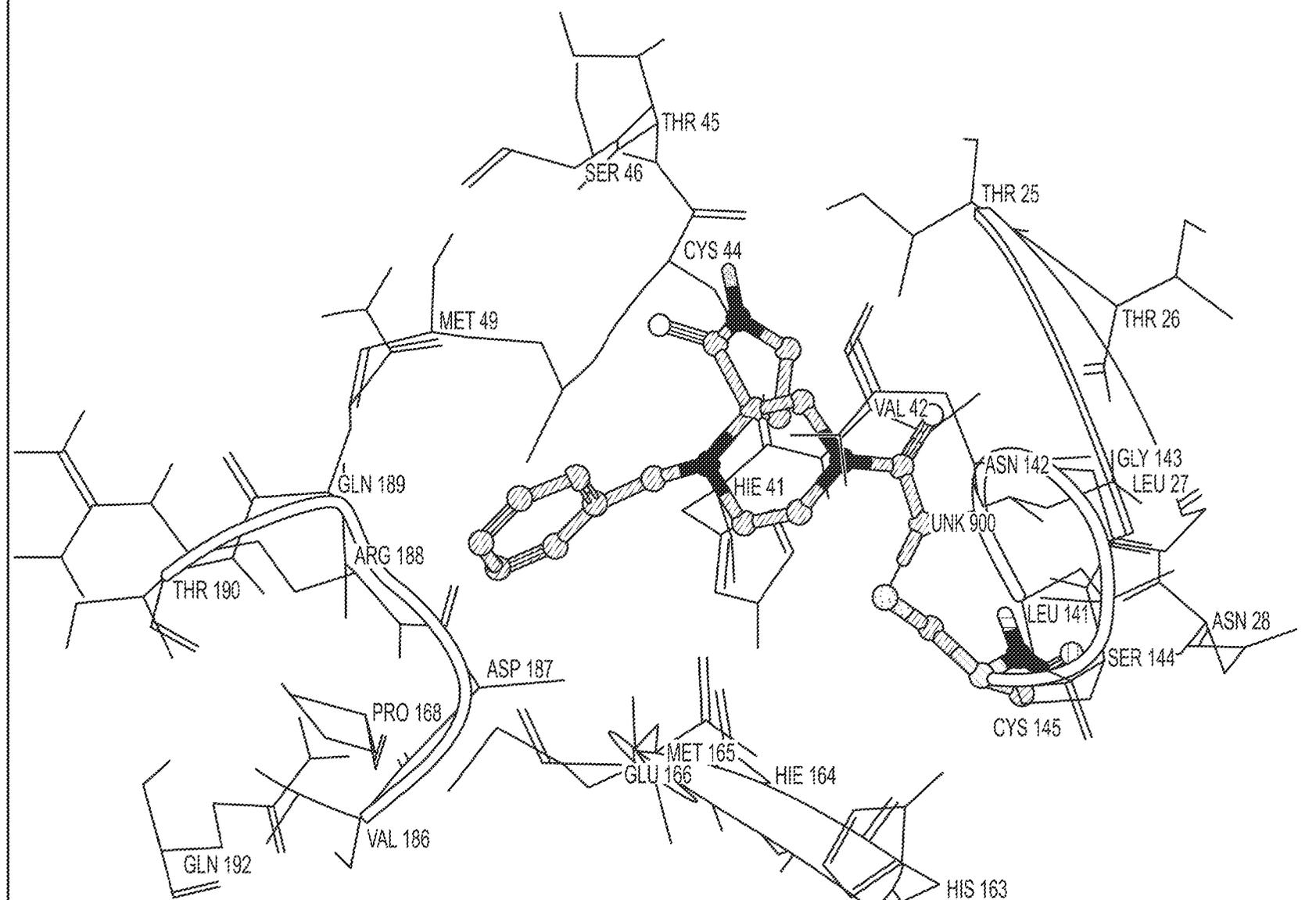


ФИГ. 3

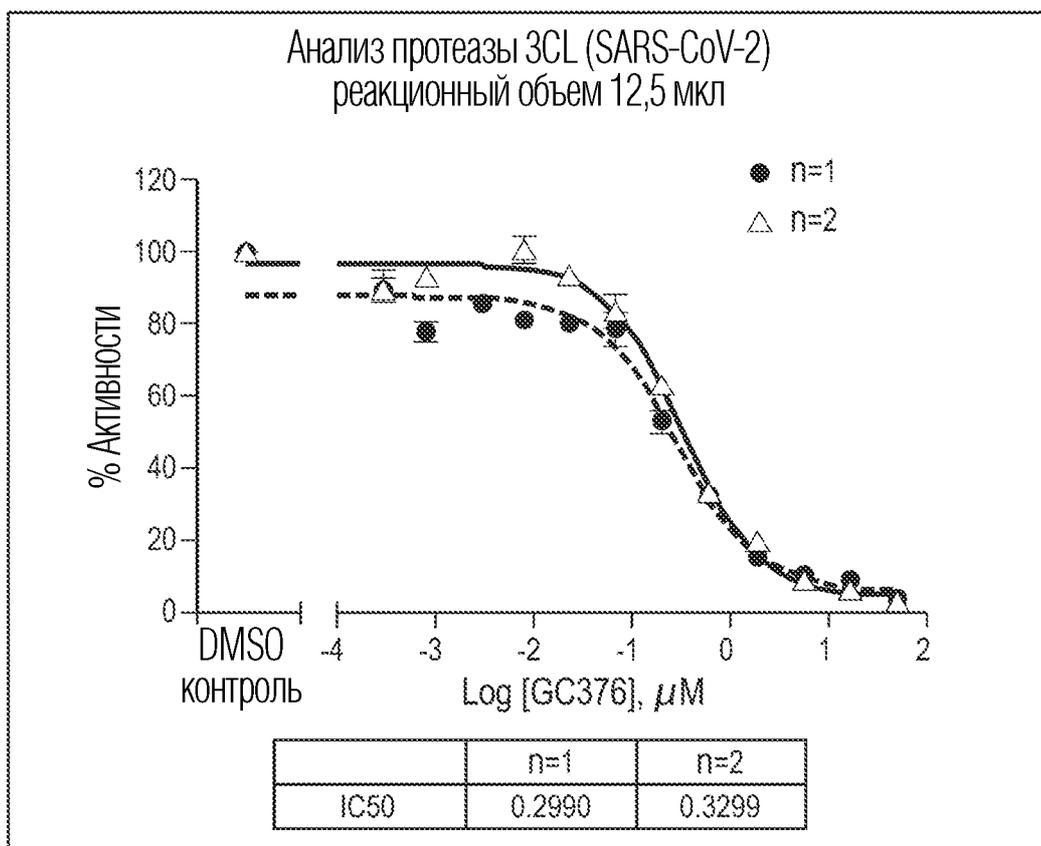


ФИГ. 4

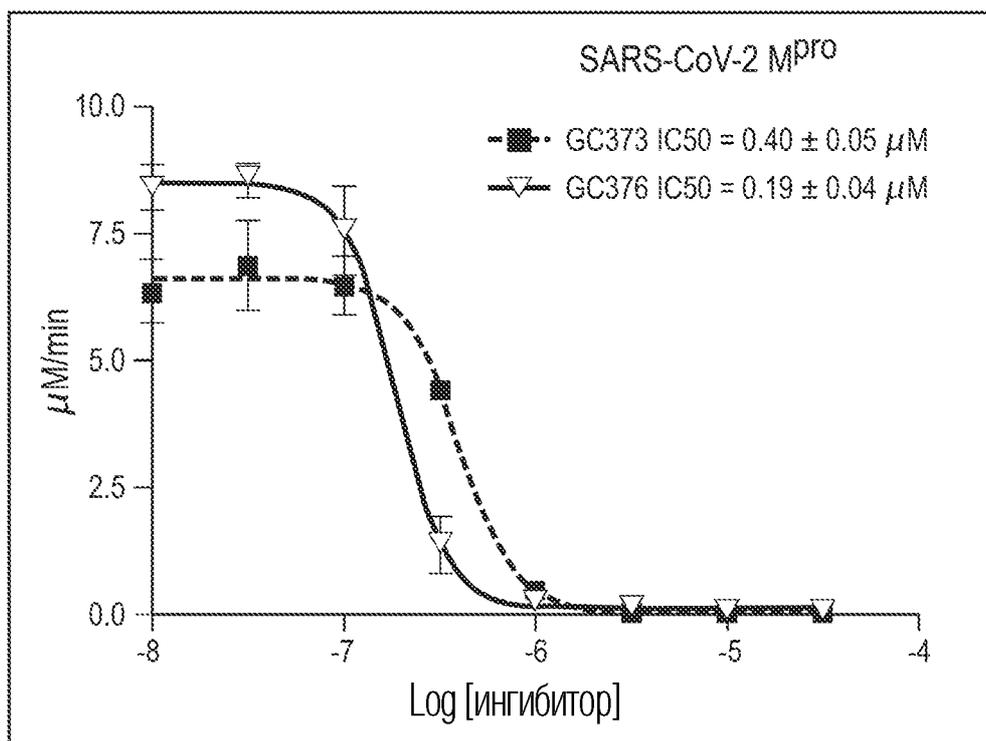
Title: 4037



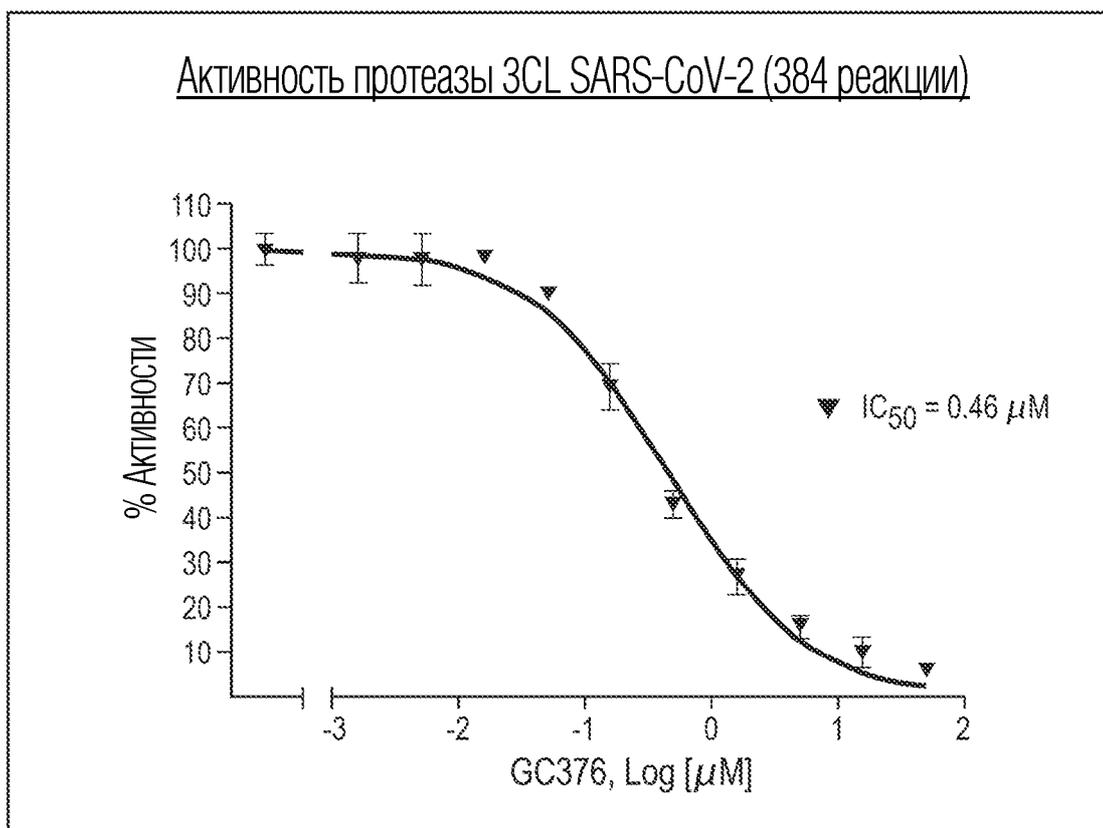
ФИГ. 5



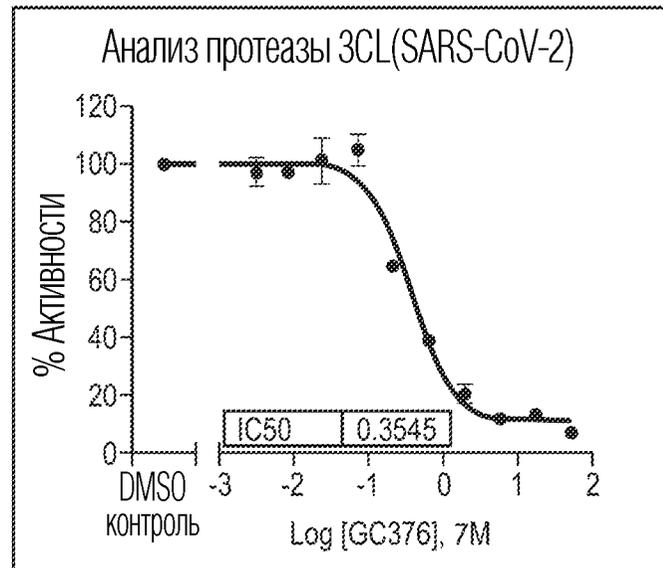
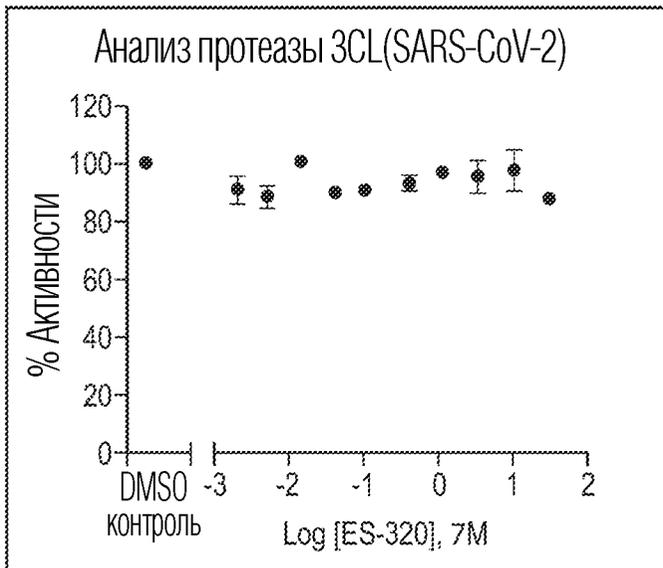
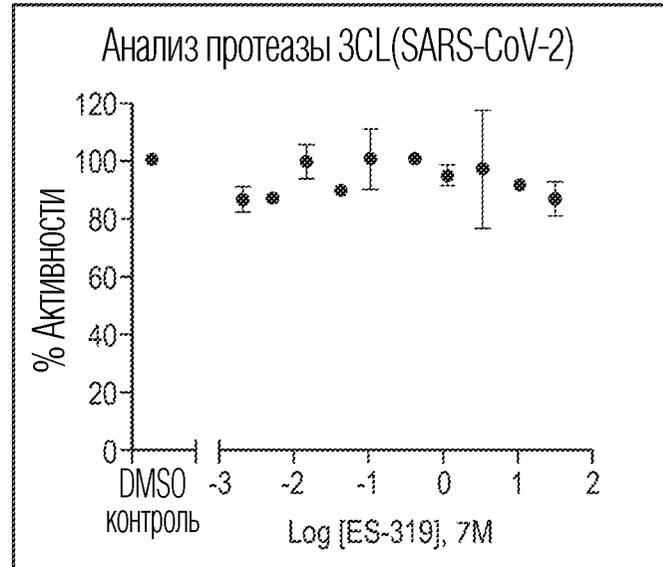
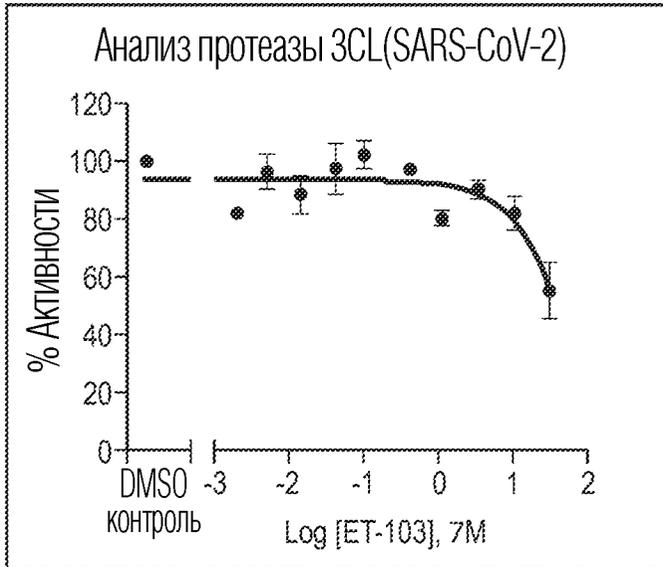
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9