(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 218 46 991 T1** 2022.07.21

(12) Veröffentlichung der Ansprüche in deutscher Übersetzung

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer:
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜbkG)
(96) Europäisches Aktenzeichen: **21 84 6991.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2022/020242**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **–**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **21.07.2022**

(51) Int Cl.: ***A61K 31/4155*** (2006.01)

Die Einleitung der regionalen Phase wurde vom europäischen Patentamt noch nicht gemeldet.

(71) Anmelder:
Enanta Pharmaceuticals, Inc., Watertown, MA, US

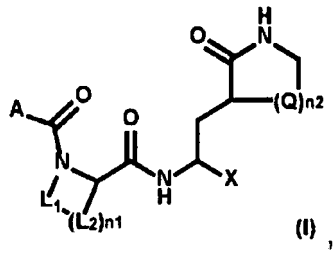
(74) Vertreter:
HOFFMANN - EITLE Patent- und Rechtsanwälte PartmbB, 81925 München, DE

(72) Erfinder:
Panarese, Joseph D., Newton, MA, US; Dexter, Davis, Watertown, MA, US; Nathaniel, Thomas Kenton, Watertown, MA, US; Bartlett, Samuel, Brighton, MA, US; Rafferty, Sean, Watertown, MA, US; Or, Yat Sun, Waltham, MA, US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **FUNKTIONALISIERTE PEPTIDE ALS ANTIVIRALE WIRKSTOFFE**

(57) Hauptanspruch: Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch die folgende Formel (I):



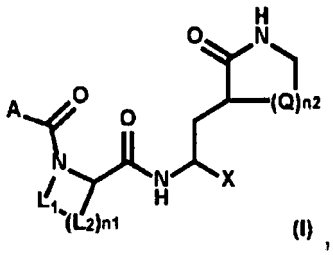
(I),

worin:
A ausgewählt ist aus
1) einem optional substituierten C_1-C_8-Alkyl,
2) einem optional substituierten C_3-C_{12}-Cycloalkyl,
3) einem optional substituierten 3- bis 12-gliedrigen Heterocycloalkyl,
4) einem optional substituierten Aryl, und
5) einem optional substituierten Heteroaryl;
L_1 - C ($R_{11}R_{12}$) - ist;
L_2 - C ($R_{11}R_{12}$) - ist;
n1 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
X ein optional substituiertes -C_1-C_6-Alkyl, -CN, -C (O) R_{15}, -C ()) $NR_{13}R_{14}$ oder -C(O)C(O)$NR_{13}R_{14}$ ist;
Q -C (R_{11},R_{12},) - ist;
n2 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; jedes von R_{11}, R_{11}, R_{12} und R_{12}, jeweils unabhängig ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) Halogen,
3) -OR_{16},
4) -SR_{16},
5) -$NR_{13}R_{14}$,
6) -OC(O)$NR_{13}R_{14}$,
7) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
8) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
9) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
10) einem optional substituierten Aryl, und
11) einem optional substituierten Heteroaryl;
wobei alternativ R_{11} und R_{12} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden;
wobei alternativ, wenn n1 nicht 0 ist, zwei benachbarte Gruppen R_{11} zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden;
wobei alternativ, wenn n1 2, 3 oder 4 ist, die Gruppen R_{11} an zwei nicht benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine optional substituierte Brückeneinheit bilden;
R_{13} und R_{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus
1) Wasserstoff,
2) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
3) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
4) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
5) einem optional substituierten Aryl,
6) einem optional substituierten Arylalkyl,
7) einem optional substituierten Heteroaryl,

8) einem optional substituierten Heteroarylalkyl,
9) - C (O) R_{15},
10) -S (O) $_2R_{16}$, und
11) -NH_2 ;
wobei alternativ R_{13} und R_{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden;
R_{15} ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) Halogen,
3) -OH,
4) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
5) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkoxy,
6) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
7) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
8) einem optional substituierten Aryl,
9) einem optional substituierten Arylalkyl,
10) einem optional substituierten Heteroaryl, und
11) einem optional substituierten Heteroarylalkyl; R_{16} ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) -OH,
3) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
4) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
5) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
6) einem optional substituierten Aryl,
7) einem optional substituierten Arylalkyl,
8) einem optional substituierten Heteroaryl, und
9) einem optional substituierten Heteroarylalkyl.

Patentansprüche

1. Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch die folgende Formel (I):

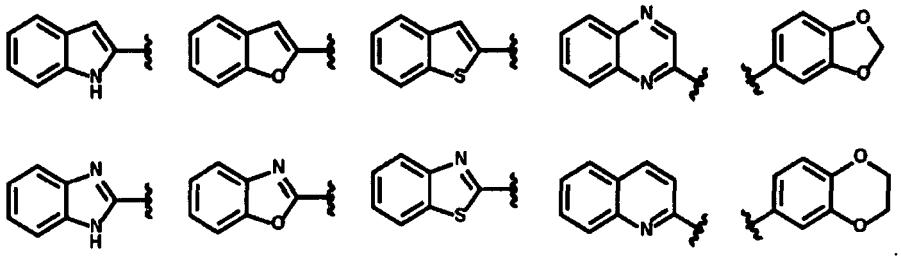


(I) ,

worin:
A ausgewählt ist aus
1) einem optional substituierten C_1-C_8-Alkyl,
2) einem optional substituierten C_3-C_{12}-Cycloalkyl,
3) einem optional substituierten 3- bis 12-gliedrigen Heterocycloalkyl,
4) einem optional substituierten Aryl, und
5) einem optional substituierten Heteroaryl;
L_1 - C ($R_{11}R_{12}$) - ist;
L_2 - C ($R_{11}R_{12}$) - ist;
n1 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
X ein optional substituiertes -C_1-C_6-Alkyl, -CN, -C (O) R_{15}, -C ()) $NR_{13}R_{14}$ oder -C(O)C(O)$NR_{13}R_{14}$ ist;
Q -C (R_{11},R_{12},) - ist;
n2 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; jedes von R_{11}, R_{11}, R_{12} und R_{12}, jeweils unabhängig ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) Halogen,
3) -OR_{16},
4) -SR_{16},
5) -$NR_{13}R_{14}$,
6) -OC(O)$NR_{13}R_{14}$,
7) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
8) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
9) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
10) einem optional substituierten Aryl, und
11) einem optional substituierten Heteroaryl;
wobei alternativ R_{11} und R_{12} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden;
wobei alternativ, wenn n1 nicht 0 ist, zwei benachbarte Gruppen R_{11} zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden;
wobei alternativ, wenn n1 2, 3 oder 4 ist, die Gruppen R_{11} an zwei nicht benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine optional substituierte Brückeneinheit bilden;
R_{13} und R_{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus
1) Wasserstoff,
2) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
3) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
4) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
5) einem optional substituierten Aryl,
6) einem optional substituierten Arylalkyl,
7) einem optional substituierten Heteroaryl,
8) einem optional substituierten Heteroarylalkyl,
9) - C (O) R_{15},
10) -S (O) $_2R_{16}$, und
11) -NH_2 ;
wobei alternativ R_{13} und R_{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden;
R_{15} ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) Halogen,
3) -OH,
4) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
5) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkoxy,

6) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
7) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
8) einem optional substituierten Aryl,
9) einem optional substituierten Arylalkyl,
10) einem optional substituierten Heteroaryl, und
11) einem optional substituierten Heteroarylalkyl; R_{16} ausgewählt ist aus
1) Wasserstoff,
2) -OH,
3) einem optional substituierten C_1-C_6-Alkyl,
4) einem optional substituierten C_3-C_8-Cycloalkyl,
5) einem optional substituierten 3- bis 8-gliedrigen Heterocycloalkyl,
6) einem optional substituierten Aryl,
7) einem optional substituierten Arylalkyl,
8) einem optional substituierten Heteroaryl, und
9) einem optional substituierten Heteroarylalkyl.

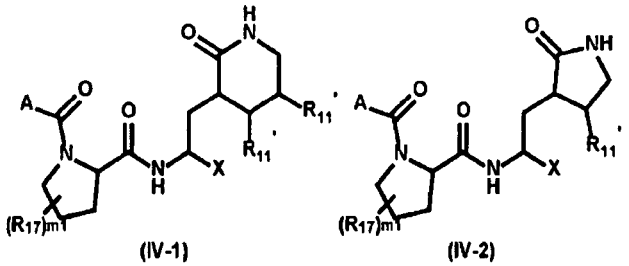
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin A optional substituiert und von einer der folgenden Formeln abgeleitet ist:

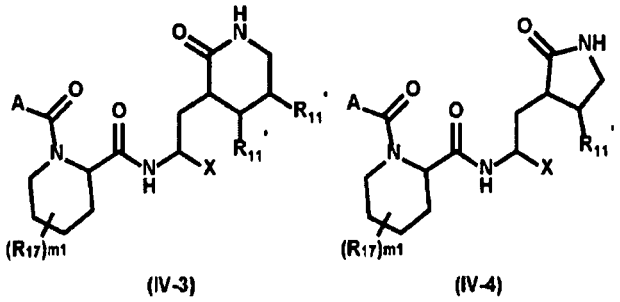


3. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin A -C ($NR_{13}R_{14}$) $R_{24}R_{25}$ ist; R_{24} Wasserstoff, Halogen, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkoxy, ein optional substituiertes C_3-C_{12}-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 12-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl, ein optional substituiertes Arylalkyl, ein optional substituiertes Heteroaryl oder ein optional substituiertes Heteroarylalkyl ist; R_{25} Wasserstoff oder Halogen ist; und R_{13} und R_{14} wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin X -CN, -C(O) $CH_2OC(O)R_{21}$, -C(O) $CH_2C(O)_2R_{21}$, -C(O) CH_2OR_{21}, -C (O) CH_2R_{22}, -C (O) C (O) NHR_{21}, -C (O) R_{21}, $-CHR_{21}OC(O)R_{21}$, $-CHR_{21}C(O)_2R_{21}$, $-CHR_{21}(OR_{21})$ oder $-CH(OR_{21})_2$ ist; R_{21} Wasserstoff, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl oder ein optional substituiertes Heteroaryl ist; R_{22} Halogen oder $-NR_{13}R_{14}$ ist; und worin R_{13} und R_{14} wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (IV-1) bis (IV-4):

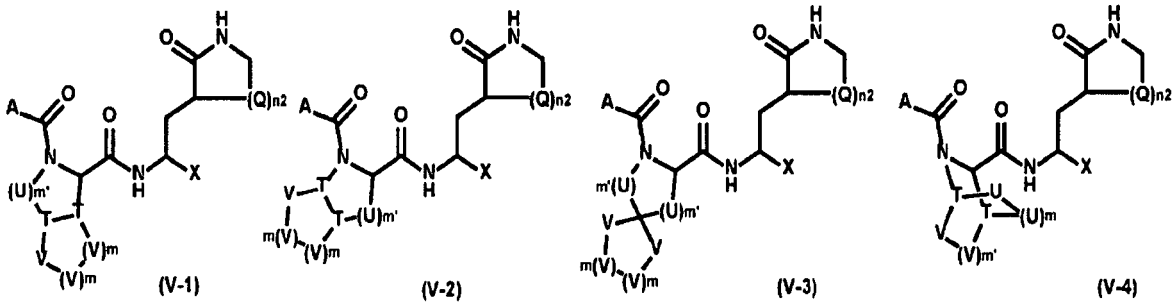




(IV-3) (IV-4)

worin R_{17} Halogen, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-NR_{13}R_{14}$, -OC (O) $NR_{13}R_{14}$, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl oder ein optional substituiertes Heteroaryl ist; m1 0, 1, 2 oder 3 ist; m2 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und A, R_{11}, R_{11}, und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

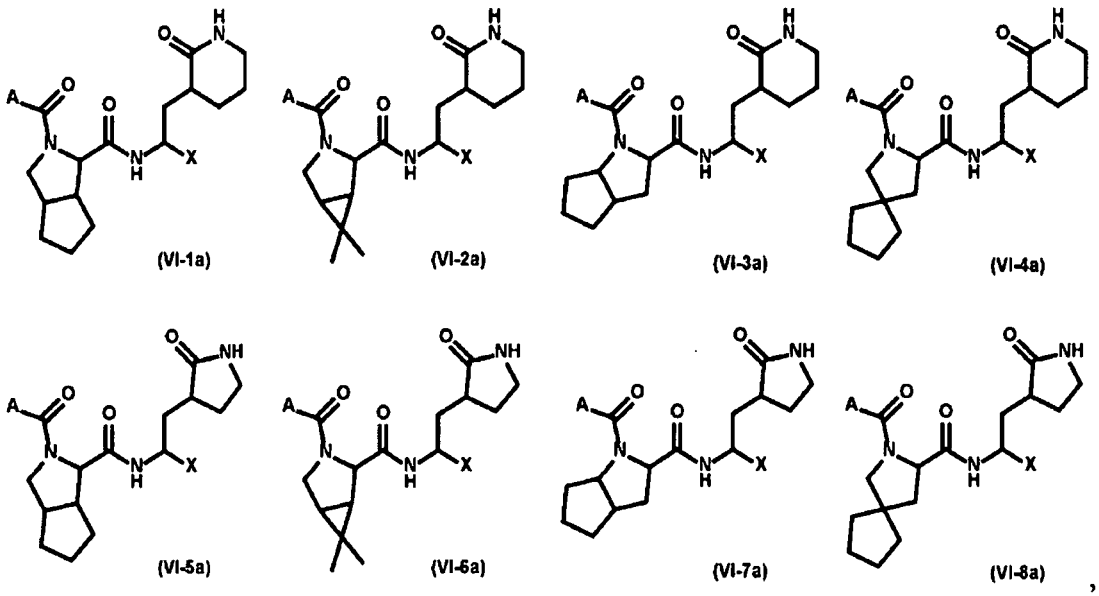
6. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (V-1), (V-2), (V-3) oder (V-4):



(V-1) (V-2) (V-3) (V-4)

worin jedes T CR_{11} ist; jedes U $-C(R_{11}R_{12})$ - ist; jedes V -O-, -S-, $-C(R_{11}R_{12})$ - oder $-N(R_{13}R_{14})$ - ist; m 0, 1 oder 2 ist; m' 0, 1, 2 oder 3 ist; und A, Q, n2, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (VI-1a) bis (VI-8a):

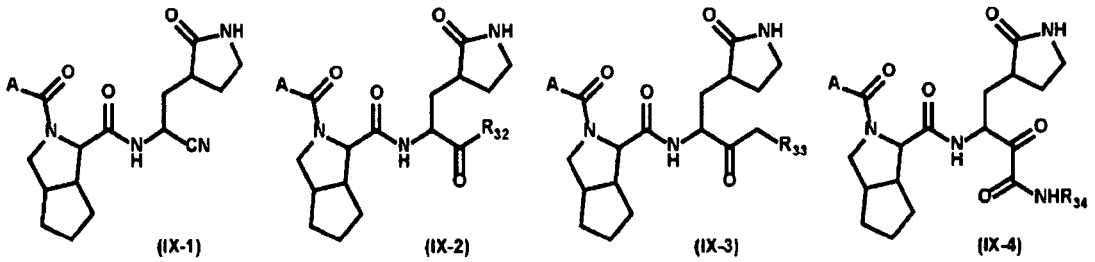


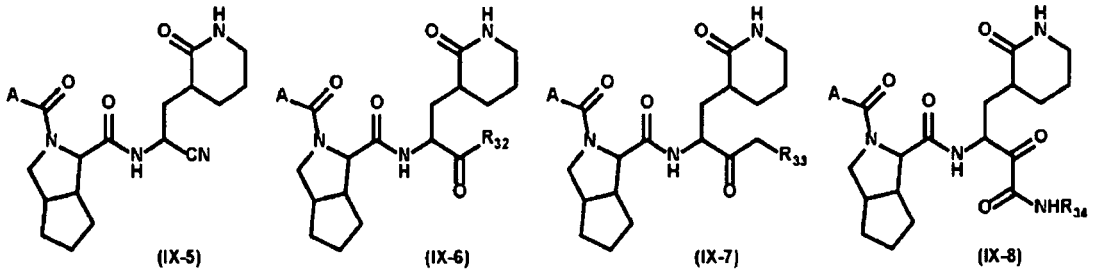
(VI-1a) (VI-2a) (VI-3a) (VI-4a)

(VI-5a) (VI-6a) (VI-7a) (VI-8a)

worin X und A wie in Anspruch 1 definiert sind.

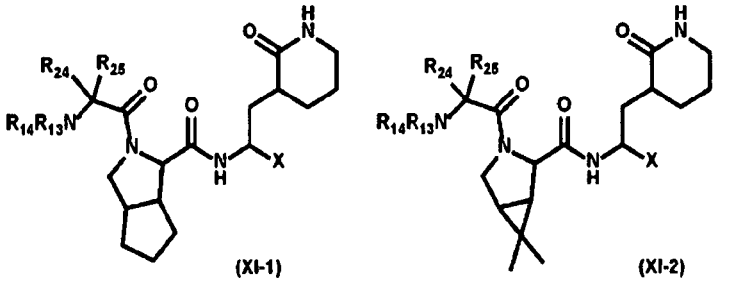
8. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (IX-1) bis (IX-8):

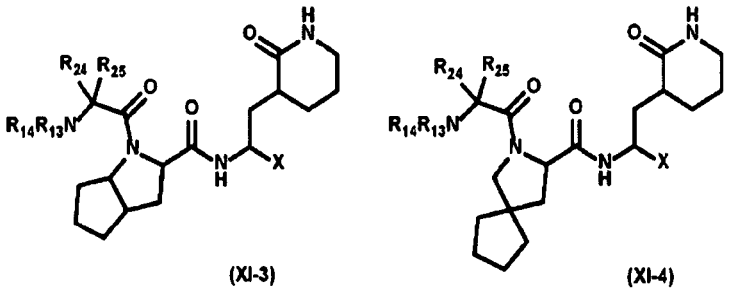


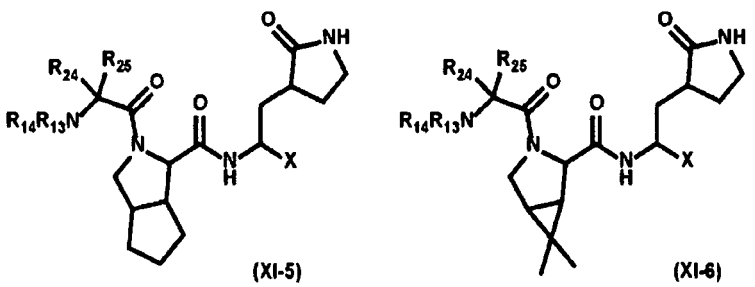


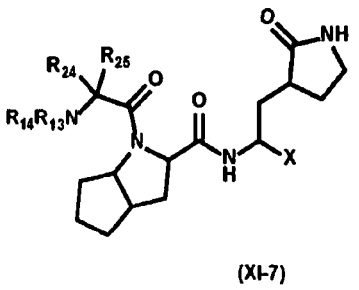
1 worin R_{32} Wasserstoff, -F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ oder -OR ist; R_{33} -Cl, -Br, $-OR_{21}$, $-NHR_{21}$ oder $-OC(O)R_{21}$ ist; R_{34} R_{21} ist; R_{21} Wasserstoff, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl oder ein optional substituiertes Heteroaryl ist; und A wie in Anspruch 1 definiert ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (XI-1) bis (XI-8):

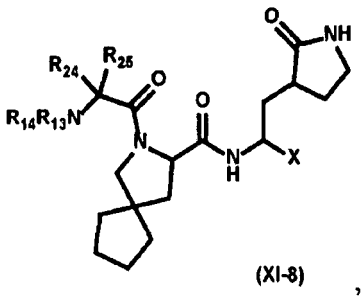








(XI-7)

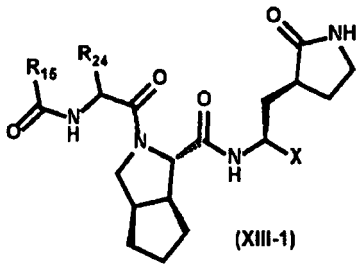


(XI-8)

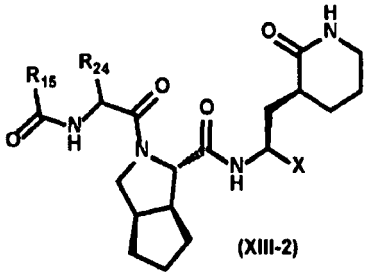
,

worin R_{24} Wasserstoff, Halogen, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkoxy, ein optional substituiertes C_3-C_{12}-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 12-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl, ein optional substituiertes Arylalkyl, ein optional substituiertes Heteroaryl oder ein optional substituiertes Heteroarylalkyl ist; R_{25} Wasserstoff oder Halogen ist; und X, R_{13} und R_{14} wie in Anspruch 1 definiert sind.

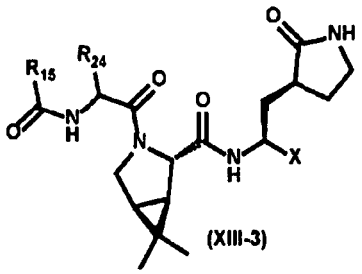
10. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, dargestellt durch eine der folgenden Formeln (XIII-1) bis (XIII-4):



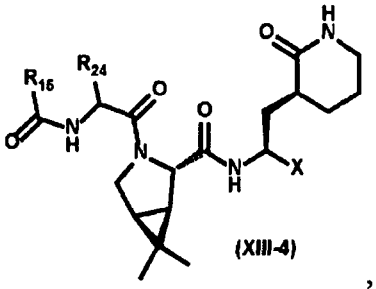
(XIII-1)



(XIII-2)



(XIII-3)

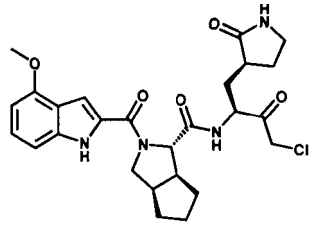
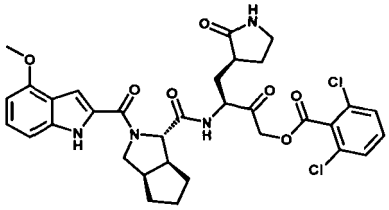


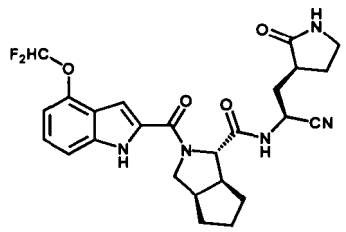
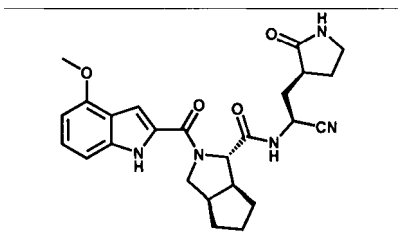
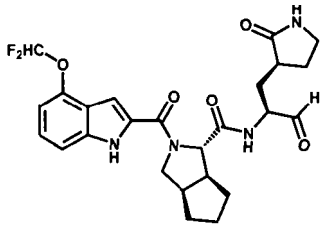
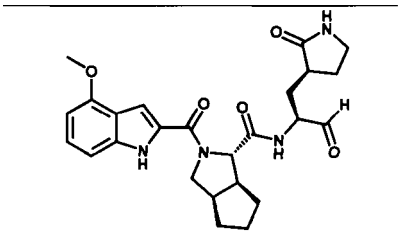
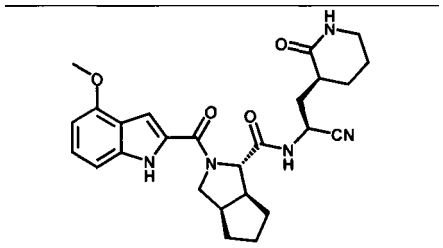
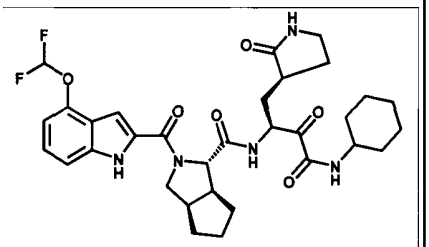
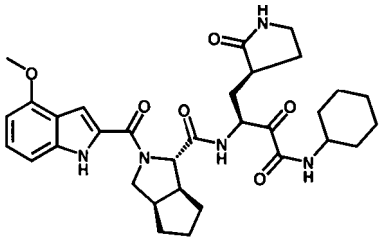
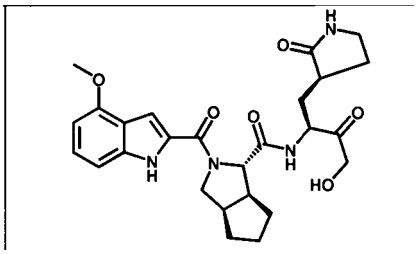
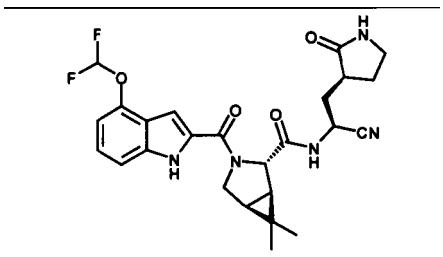
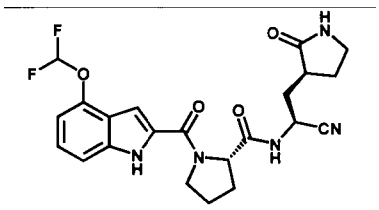
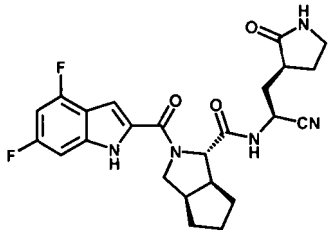
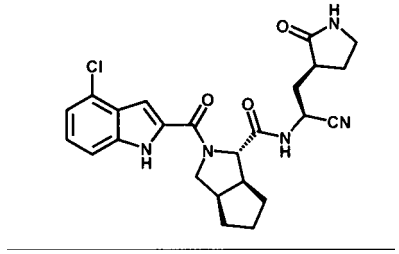
(XIII-4)

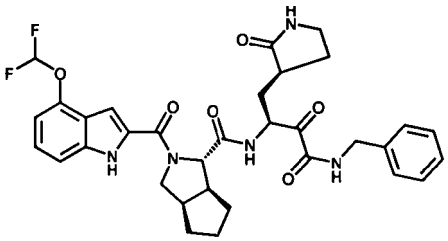
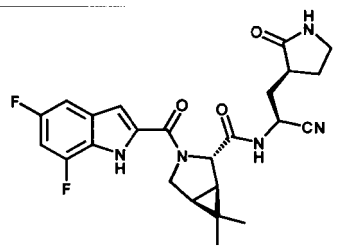
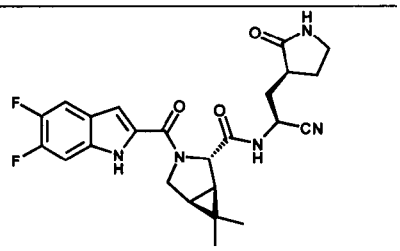
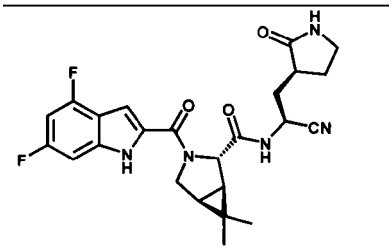
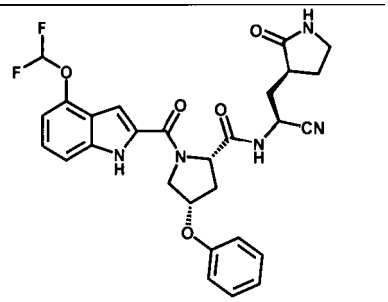
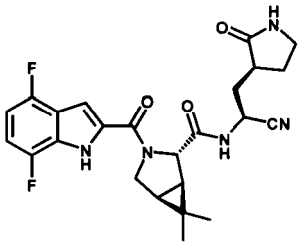
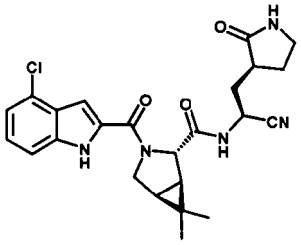
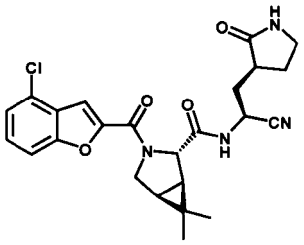
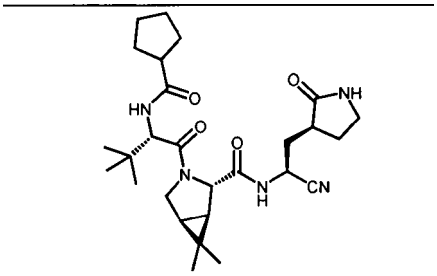
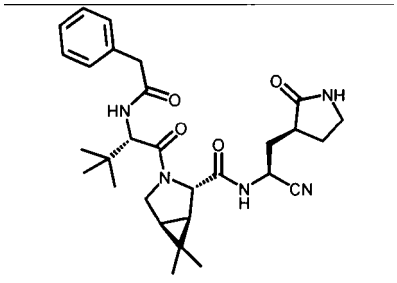
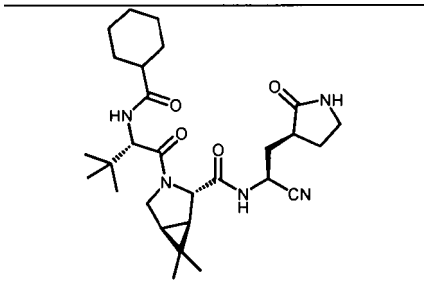
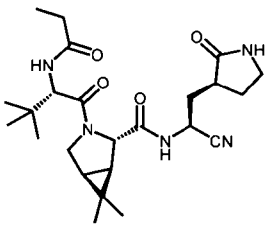
,

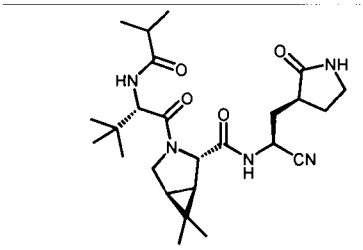
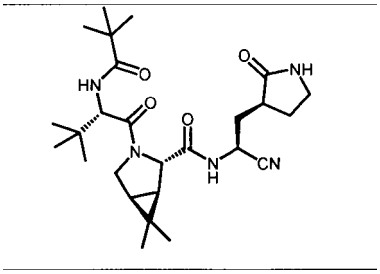
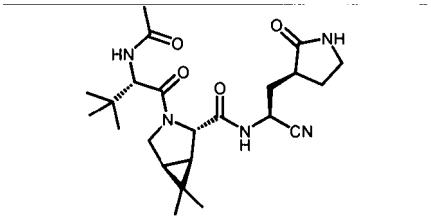
worin R_{24} Wasserstoff, Halogen, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl, ein optional substituiertes C_1-C_6-Alkoxy, ein optional substituiertes C_3-C_{12}-Cycloalkyl, ein optional substituiertes 3- bis 12-gliedriges Heterocycloalkyl, ein optional substituiertes Aryl, ein optional substituiertes Arylalkyl, ein optional substituiertes Heteroaryl oder ein optional substituiertes Heteroarylalkyl ist; und R_{15} und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, ausgewählt aus den nachstehend aufgeführten Verbindungen:

Verbindung	Struktur	Verbindung	Struktur
1		2	

Verbindung	Struktur	Verbindung	Struktur
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

Verbindung	Struktur	Verbindung	Struktur
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

Verbindung	Struktur	Verbindung	Struktur
27		28	
29			

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Hilfsstoff.

13. Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung einer Virusinfektion, einschließlich einer Virusinfektion durch ein RNA-basiertes Virus, Coronavirus, Rhinovirus und Norovirus, bei einem Subjekt, das für die Virusinfektion anfällig ist oder daran leidet, wobei das Verfahren die Verabreichung eines Inhibitors eines 3C-Protease-Enzyms an das Subjekt umfasst, wobei der Inhibitor eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

14. Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung einer Coronavirus-Infektion bei einem Subjekt, das dessen bedarf, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung oder einer Kombination von Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon an das Subjekt.

15. Verfahren gemäß Anspruch 13, wobei das Virus ein Coronavirus ist, das ausgewählt ist aus 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV oder einem MERS-Coronavirus.

16. Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung einer Virusinfektion bei einem Subjekt, das für die Virusinfektion anfällig ist oder daran leidet, umfassend die Verabreichung eines Inhibitors eines 3C-Protease-Enzyms an das Subjekt, wobei der Inhibitor eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon umfasst.

17. Verfahren zum Hemmen viraler 3C-Protease oder viraler 3CL-Protease in einem Säugetier, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon an das Subjekt.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, wobei das Subjekt ein Mensch ist.

19. Verfahren zur Behandlung einer Atemwegserkrankung, einschließlich akutem Asthma, Lungenerkrankung als Folge von Umweltexpositionen, akuter Lungeninfektion, chronischer Lungeninfektion, bei einem Subjekt, das dessen bedarf, umfassend die Verabreichung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 an das Subjekt.

20. Verfahren gemäß Anspruch 19, wobei die Verbindung oder die pharmazeutische Zusammensetzung oral, subkutan, intravenös oder durch Inhalation verabreicht wird.

 Das Dokument wurde durch die Firma Luminess hergestellt.