

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/12211 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 277/36**,
A61K 31/425, A61P 31/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08475

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2001 (23.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10038022.0 4. August 2000 (04.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HENDRIX, Martin**
[DE/DE]; Wolfskaul 8, 51061 Köln (DE). **KLEYMANN,**
Gerald [DE/DE]; Untere Bergerheide 37 A, 42113 Wup-
pertal (DE). **BETZ, Ulrich** [DE/DE]; Im Johannistal 11,
42119 Wuppertal (DE). **BAUMEISTER, Judith** [DE/DE];
Kirschstr. 24, 42115 Wuppertal (DE). **BENDER, Wolf-**
gang [DE/DE]; Kaulbachstr. 12, 42113 Wuppertal (DE).
ECKENBERG, Peter [DE/DE]; Claudiusweg 5, 42115
Wuppertal (DE). **FISCHER, Rüdiger** [DE/DE]; Zu den
Fussfällen 23, 50259 Pulheim (DE). **HANDKE, Gabriele**
[DE/DE]; Ligusterweg 60, 42489 Wülfrath (DE). **HEN-**
NINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115
Wuppertal (DE). **JENSEN, Axel** [DE/DE]; Hügelstr. 62,

42553 Velbert (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Dam-
aschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **SCHNEIDER,**
Udo [DE/DE]; Heymannstr. 38, 51373 Leverkusen (DE).
WEBER, Olaf [DE/US]; 539 Amity Road, Woodbridge,
CT 06525 (US).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INVERSE THIAZOLYL AMIDE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: INVERSE THIAZOLYLAMID-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds, namely inverse thiazolyl amide derivatives of the formula (I). The inven-
tion also relates to methods for producing said derivatives, and to their use as medicaments, especially as antiviral medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, nämlich inverse Thiazolylamid-Derivate der For-
mel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.



WO 02/12211 A1

Inverse Thiazolylamid-Derivate

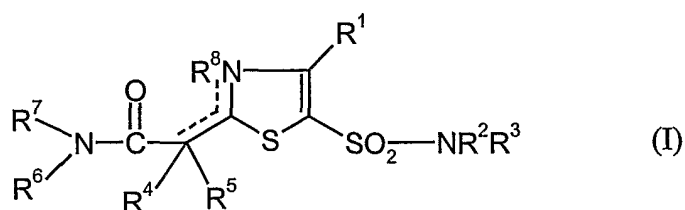
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, nämlich inverse Thiazolylamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

Aus den Publikationen R. J. Cremllyn et al., J.Heterocycl.Chem.; EN; 18; 1981; 997-1006 sowie R. Bellemin et al., J.Heterocycl.Chem.; EN; 21; 1984; 1017-1021 und R. E. Olson et al.; JMCMAR; J.Med.Chem.; EN; 42; 7; 1999; 1178 - 1192 sind 2-Methyl-thiazol-5-sulfonamide bekannt.

Die WO 97/24343 und WO 99/42455 betreffen Phenylthiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die WO 99/47507 betrifft 1,3,4-Thiadiazolderivate mit Anti-Herpes Virus-Eigenschaften.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, bei denen es sich um Thiazolylamid-Derivate der allgemeinen Formel (I) handelt:



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino (C_1-C_6) alkyl oder Halogen (C_1-C_6) alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus

der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, (C₆-C₁₀)-Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

5 R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

10 R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht, oder

15 R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -(OCH₂CH₂)_nOCH₂CH₃, worin n gleich 0 oder 1 ist, Phenoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl und -NR¹³R¹⁴ besteht,

worin

20 R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkyl-amino(C₁-C₆)-alkyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl bedeuten, oder

25 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel -NR¹⁵ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

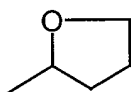
worin

30

R¹⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

- R^5 für keinen Substituenten, Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)Alkanoyl, steht,
- 5 R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus
- Halogen,
 - 10 - (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder
 - 15 Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Tri(C₁-C₆)alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-
 - 20 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
 - (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
 - (C₁-C₆)-Alkylthio,
 - 25 - Hydroxy,
 - Carboxyl,
 - 30 - partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,

- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

- 5
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-
gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus
der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sub-
stituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-
Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl,
Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl,
10 Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder
Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino,
(C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls
über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen
15 Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- 20
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-
gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono-
oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten
ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
(C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl
und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,

25

und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

30

besteht,

worin

5 R^{19} Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{24}R^{25}$ substituiert ist,

worin

10 R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten,

oder

15 R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

20 R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder $Di(C_1-C_6)$ alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Acyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

25 wobei zuvor genanntes (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

30 R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)Alkanoyl steht,

R⁸ für keinen Substituenten, Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht, und

5

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

und deren Salze.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfon-
15 säure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

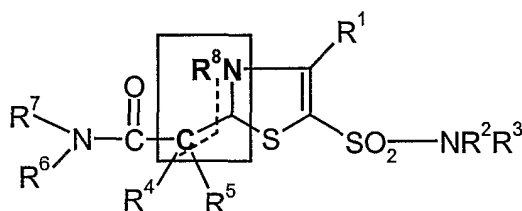
Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B.
20 Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie
30 die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die Erfindung schließt in ihrem Umfang auch solche Verbindungen ein, die erst im Körper zu den eigentlichen Wirkstoffen der Formel (I) umgewandelt werden (sogenannte Prodrugs).

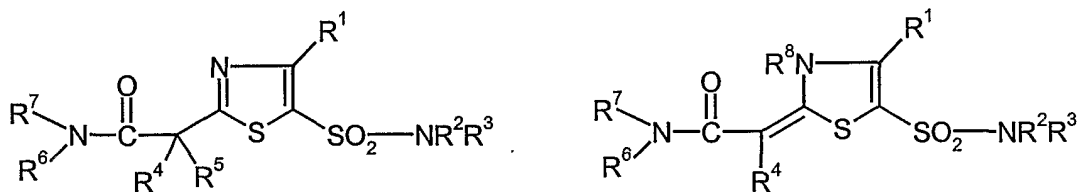
5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet im gekennzeichneten Molekülteil,



- 10 dass entlang der endo- und der exocyclischen Bindung eine Einfach- und eine Doppelbindung vorliegen. Diese Verbindungen stehen teilweise in einem bindungs-isomeren Verhältnis zueinander und können sich ineinander umwandeln. Hierbei werden die normalen Valenzen an den beteiligten Atomen nicht überschritten, d.h. der fett gekennzeichnete Ringstickstoff trägt z.B. keinen Substituenten R^8 , wenn die
- 15 Doppelbindung endocyclisch und die Einfachbindung exocyclisch liegt. Umgekehrt trägt das fett gekennzeichnete Kohlenstoffatom keinen Substituenten R^5 , wenn die Doppelbindung exocyclisch und die Einfachbindung endocyclisch liegt. Die Formen lassen sich folgendermaßen veranschaulichen:

20



25

(C₁-C₆)-Alkyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-

Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ((C₁-C₃)Alkyl).

5 Halogen(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Halogenatome, nämlich F, Cl, Br und/oder I, bevorzugt Chlor oder Fluor, als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Trifluormethyl, Fluormethyl etc.

10 Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl steht zweckmäßig für eine (C₁-C₆)Alkylgruppe, die wie oben definiert sein kann, und die 1 bis 3 Hydroxygruppen als Substituenten aufweist, beispielsweise seien erwähnt Hydroxymethyl etc.

15 (C₂-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethenyl, n-Prop-2-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

25 Halogen(C₁-C₆)alkoxy steht zweckmäßig für einfach oder mehrfach halogensubstituiertes (C₁-C₆)Alkoxy. Bezüglich des (C₁-C₆)Alkoxy-Anteils sowie der Definition von Halogen sei auf die obige Definition verwiesen. Beispielsweise schließt Halogen(C₁-C₆)alkoxy ein oder mehrfach partiell chloriertes und/oder fluoriertes oder perfluoriertes (C₁-C₆)Alkoxy ein wie Trifluormethoxy, Fluormethoxy, Chlormethoxy, Pentafluorethoxy, Trifluormethylmethoxy etc. ein.

30

Partiell fluoriertes (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, noch bevorzugter 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Fluoratomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy, die jeweils ein bis 4 Fluoratome aufweisen. Besonders bevorzugt sind (1,3-Difluorprop-2-yl)oxy und 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy.

10 (C₁-C₆)-Alkylthio steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃)Alkylthio.

20 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄).

25 Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Carbamoylgruppe (H₂N-CO-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine (C₁-C₆)Alkylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C₁-C₆)Alkylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C₁-C₆)Alkyl verwiesen. Beispielsweise seien erwähnt Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl etc.

30 Mono- oder Di- (C₁-C₆)acylamino steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für eine Aminogruppe (H₂N-), in der ein oder beide Wasserstoffatome durch eine

(C₁-C₆)Acylgruppe ersetzt sind. Bezüglich der Definition der (C₁-C₆)Acylgruppe sei auf die obigen Erläuterung von (C₁-C₆)Acyl verwiesen. Beispielsweise seien erwähnt (C₁-C₆)Alkanoyl, wie in der Definition von (C₁-C₆)Acyl erwähnt.

5 (C₁-C₆)Alkylsulfoxy stellt zweckmäßig eine (C₁-C₆)Alkyl-S(=O)-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C₁-C₆)Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

10 (C₁-C₆)Alkylsulfonyl stellt zweckmäßig eine (C₁-C₆)Alkyl-SO₂-Gruppe dar, wobei bezüglich der (C₁-C₆)Alkylgruppe auf die diesbezügliche obige Definition verwiesen werden kann.

15 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20 (C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung zweckmäßig für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Ethanoyl, Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl und Pentanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethanoyl.

25 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Bedeutung von (C₃-C₆)Cycloalkyl steht entsprechend zweckmäßig für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl.

30 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für Formyl sowie (C₁-C₅)-Alkyl-carbonylgruppen, (C₁-C₅)-Alkyl eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sein kann, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl.

5

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl.

10

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Benzimidazolyl.

15

Ein 5- bis 6-gliedriger über ein Stickstoffatom gebundener gesättigter Heterocyclus, der aus zwei Substituentengruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden kann, und der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einem Rest der Formel -NR¹⁵, worin R¹⁵ wie oben definiert ist, enthalten kann, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Methylpiperazinyl, Thiomorpholinyl oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl und Thiomorpholinyl.

20

Ein gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundener 3- bis 8-gliedriger gesättigter oder ungesättigter, nicht aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O schließt z.B. die oben genannten 5- bis 6-gliedrigen über ein Stickstoffatom gebundenen gesättigten Heterocyclen ein sowie 3-, 7- und 8-gliedrige Heterocyclen, wie z.B. Aziridine (z.B. 1-Azacyclopropan-1-yl), Azetidine (z.B. 1-Azacyclobutan-1-yl) und Azepine (z.B. 1-Azepan-1-yl) ein. Die ungesättigten Vertreter können 1 bis 2 Doppelbindungen im Ring enthalten.

25

30

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht. Besonders bevorzugt ist Methyl.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen.

- 10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht. Besonders bevorzugt sind Wasserstoff und Methyl.

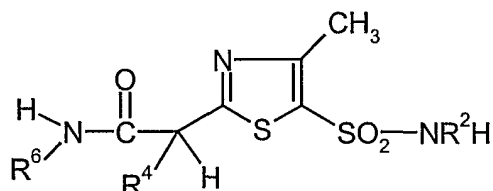
- 15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch, worin R^5 für Wasserstoff steht.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch, worin R^8 für Wasserstoff oder keinen Substituenten, insbesondere für keinen Substituenten steht.

- 20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus
- 25 - (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, und
- einem 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 1 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 2 Halogenatome substituiert sein kann,
- 30 - (C_1-C_6) -Alkoxy,
- besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Verbindungen die folgende Formel aufweisen:



5

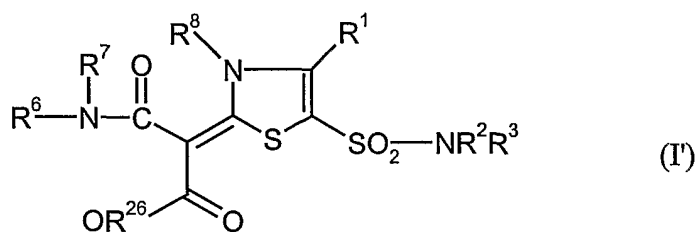
Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Herstellungsbeispiele 1-3, 5 und 6 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (I')

15

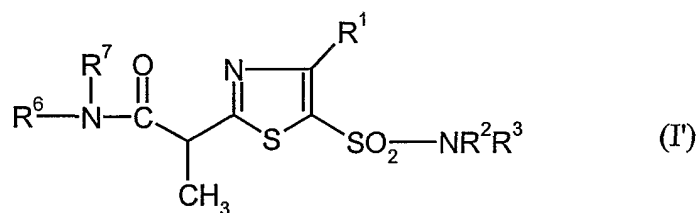


(I')

in welcher

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, und R^{26} gleich (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

[A] für den Fall dass R^4 gleich Methyl sein soll, mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I')

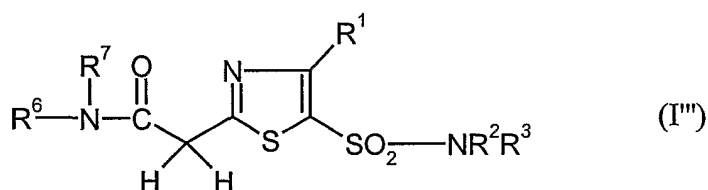


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, oder

5

[B] für den Fall dass R^4 gleich Wasserstoff sein soll, mit Lithiumhydroxid in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')



10

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben umgesetzt,

15

oder

[C] für den Fall, dass R^4 ungleich Wasserstoff oder Methyl sein soll, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

20

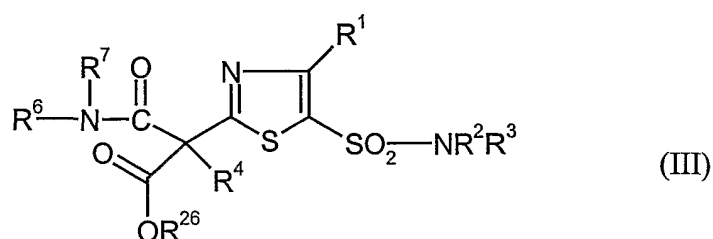


in welcher Y für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Triflat oder Halogen, vorzugsweise Chlor steht, und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

25

in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

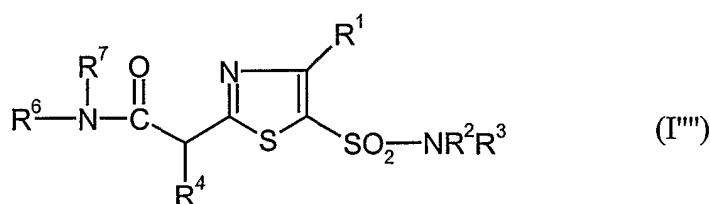
- 15 -



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben
umsetzt,

und diese dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I''')



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

decarboxyliert,

und für den Fall daß R^5 ein Substituent anders als Wasserstoff ist,

Verbindungen der allgemeinen Formel (I'') oder (I''')

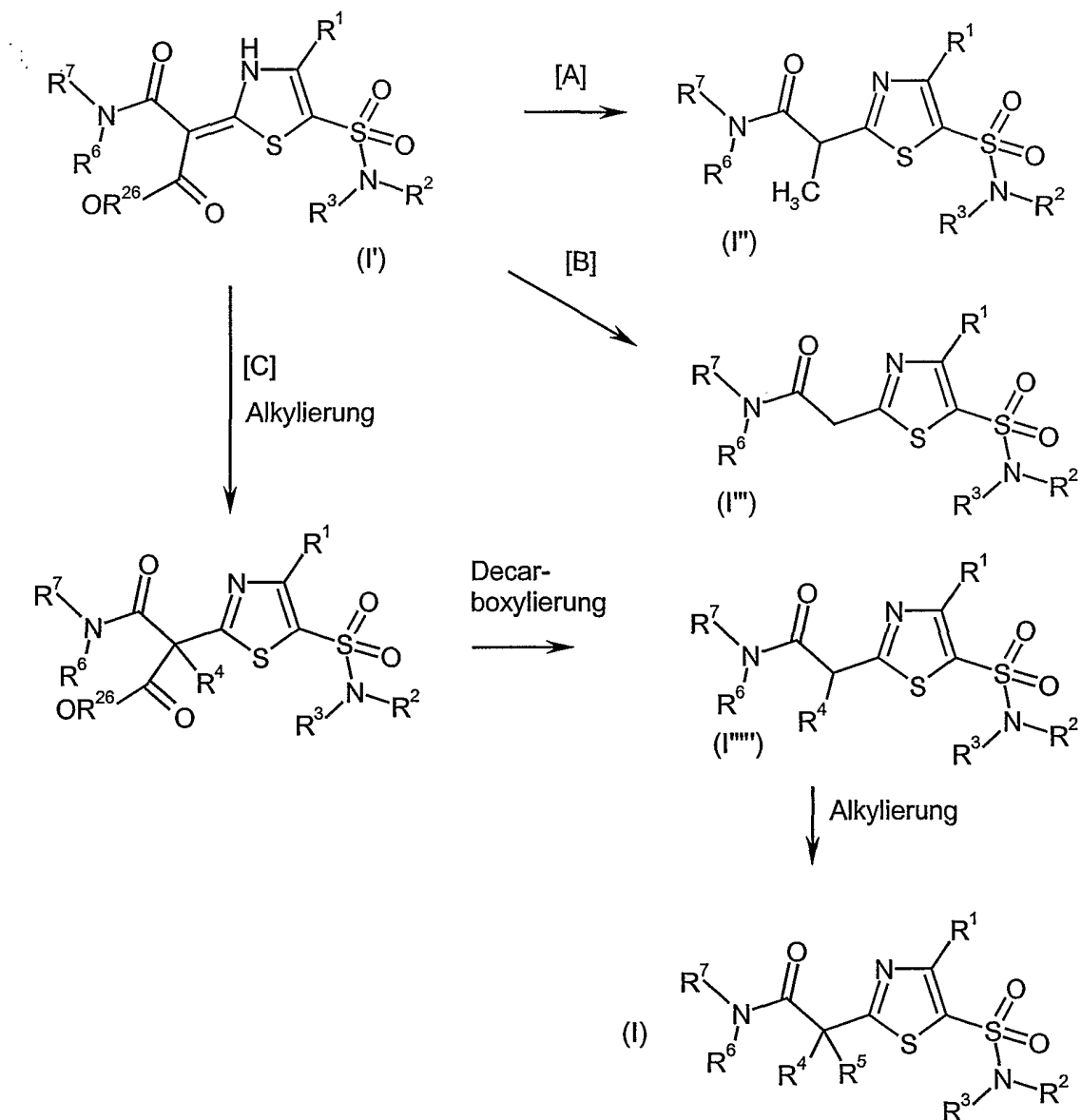
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

- 5 X für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Triflat oder Halogen, vorzugsweise Chlor steht, und R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren [A], [B] und [C] können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

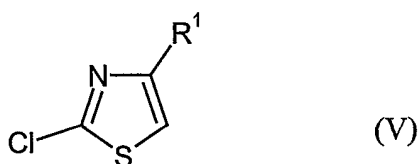


Als Lösemittel für die Verfahren [A], [B] und [C] eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid (DMF) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist THF.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von -30°C bis +60°C, durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

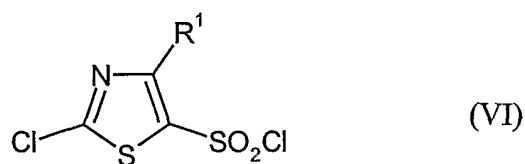


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung mit dem System Chlorsulfonsäure/ SOCl_2 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

- 18 -



in welcher

5 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt, anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (VII)

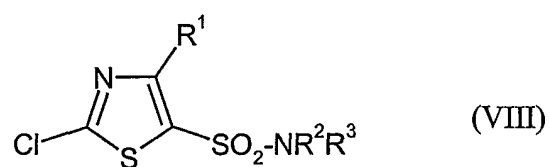


10

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 in inerten Lösemitteln Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

20

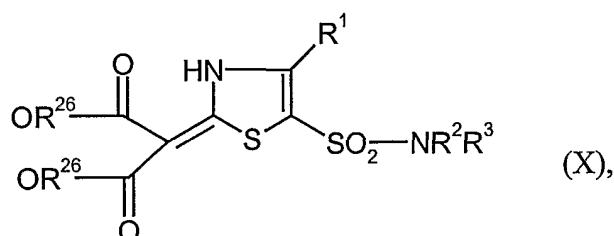
herstellt, anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



25 in welcher

R^{26} gleich (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

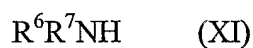


5

worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^{26} die angegebene Bedeutung haben,

- 10 herstellt und in einem weiteren Schritt eine Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



- 15 worin

R^6 und R^7 die angegebene Bedeutung haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I') in inerten Lösemitteln durchführt.

- 20 Die Reaktion mit Chlorsulfonsäure/ SO_2Cl erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

- Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in
25 einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (VII) eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol. Bevorzugt ist Methanol.

- 5 Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (VII) erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Alkohols.

- 10 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 15 Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Toluol.

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind bekannt oder können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden.

- 25 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

- 30 Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbe-

dingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Xylol.

- 5 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erfolgt zunächst bei Raumtemperatur und anschließend unter der Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind bekannt oder können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden.

- 15 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (II, d.h. sogenannte Alkylierungsmittel, Acylierungsmittel etc.) erfolgt zweckmäßig in Dimethylformamid (DMF) oder einem anderen polären, inerten Lösemittel unter Zusatz einer geeigneten Base wie z.B. Natriumhydrid, Alkalimetallalkoxide oder Lithiumdiethylamid.

- 20 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden.

- 25 Die Erfindung betrifft ferner die Verbindungen der Formel (X).

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Mischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfaßt.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention viraler Infektionen, wie Herpes Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren.
- 10 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]propanamid- und acetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere die Verwendung der genannten Derivate zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Infektionen bei Menschen oder Tieren, wie durch Herpes-Viren, insbesondere durch Herpes Simplex-Viren. [5-(Amino-
- 15 sulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]propanamid-Derivate bzw [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivate meint hier solche Verbindungen, die sich aus der Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome aus [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]propanamid- bzw. acetamid ableiten.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe Herpes viridae, besonders gegenüber den Herpes Simplex Viren (HSV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes-Viren, insbesondere Erkrankungen, die durch Herpes
- 25 Simplex Viren hervorgerufen werden.

In vitro-Aktivität

Viren und Zellen:

- 30 HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F oder HSV-2G) wurde auf Vero-Zellen (ATCC CCL-81) unter folgenden Bedingungen vermehrt: Die Zellen wurden in M199 Medium

(5 % fötales Kälberserum, 2mM Glutamin, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml streptomycin) in Zellkulturflaschen bei 37°C und 5 % CO₂ gezüchtet. Die Zellen wurden zweimal pro Woche jeweils 1:4 gesplittet. Für die Infektion wurde das Medium abgenommen, die Zellen mit „Hank`s solution“ gewaschen, mit 0,05 % Trypsin, 0,02 % EDTA (Seromed L2143) abgelöst und mit einer Dichte von 4x10⁵ Zellen pro ml unter den oben genannten Bedingungen für 24 Stunden inkubiert. Dann wurde das Medium abgenommen und die Viruslösung mit einer m.o.i von <0,05 in einem Volumen von 2 ml pro 175 cm² Oberfläche dazugegeben. Nach einstündiger Inkubation unter den genannten Bedingungen wurde das Medium auf ein Volumen von 50 ml pro 175 cm² -Flasche aufgefüllt. 3 Tage nach Infektion zeigten die Kulturen deutliche Zeichen eines zytopathischen Effektes. Das Virus wurde durch zweimaliges Frieren (-80°C) und Tauen (37°C) freigesetzt. Der Zelldebris wurde durch Zentrifugation (300 g, 10 min, 4°C) abgetrennt und der Überstand in Aliquots bei -80°C weggefroren.

Der Virustiter wurde über einen Plaque-Assay bestimmt. Dafür wurden Verozellen in einer Dichte von 4x10⁵ Zellen pro Vertiefung in 24 well Platten ausgesät und nach 24 Stunden Inkubation (37°C, 5 % CO₂) mit Verdünnungen des Virusstocks von 10⁻² bis 10⁻¹² (100 µl Inokulum) infiziert. 1 Stunde nach Infektion wurde das Medium abgenommen und die Zellen mit 1 ml Overlay-Medium (0,5 % Methylcellulose, 0,225 Natriumbikarbonat, 2 mM Glutamin, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, 5 % fötales Kälberserum in MEM-Eagle Medium mit Earl`s Salz) überschichtet und für 3 Tage inkubiert. Im Anschluß wurden die Zellen mit 4 % Formalin für 1 Stunde fixiert, mit Wasser gewaschen, mit Giemsa (Merck) für 30 min gefärbt und im Anschluß gewaschen und getrocknet. Mit einem Plaque-viewer wurde der Virustiter bestimmt. Die für die Experimente verwendeten Virusstocks hatten einen Titer von 1x10⁶/ml - 1x10⁸/ml.

Die Anti-HSV-Wirkung wurde in einem Screening-Testsystem in 96-Well-Mikrotiterplatten unter Zuhilfenahme von diversen Zelllinien neuronalen, lymphoiden und epithelialen Ursprungs wie zum Beispiel Vero (Nierenzelllinie der grünen Meer-

katze), MEF (murine embryonale Fibroblasten), HELF (humane embryonale Fibroblasten), NT2 (humane neuronale Zelllinie) oder Jurkat (humane lymphoide T-Zelllinie) bestimmt. Der Einfluß der Substanzen auf die Ausbreitung des cytopathogenen Effektes wurde im Vergleich zu der Referenzsubstanz Acyclovir-Natrium (Zovirax^R), einem klinisch zugelassenen anti-Herpes-Chemotherapeutikum, bestimmt.

Die in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelösten Substanzen (50 mM) werden auf Mikrotiterplatten (z.B. 96-Well MTP) in Endkonzentrationen von 250 – 0,5 µM (mikromolar) in Doppelbestimmungen (4 Substanzen/Platte) untersucht. Bei potenten Substanzen werden die Verdünnungen über mehrere Platten bis 0,5 pM (picomolar) weitergeführt. Toxische und cytostatische Substanzwirkungen werden dabei miterfaßt. Nach den entsprechenden Substanzverdünnungen (1:2) auf der Mikrotiterplatte in Medium wird eine Suspension von Zellen (1×10^4 Zellen pro Vertiefung) wie zum Beispiel von Vero-Zellen in M199 (Medium 199) mit 5 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin oder MEF-Zellen in EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder HELF-Zellen in EMEM mit 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, oder NT2- und Jurkat-Zellen in DMEM (4,5 mg/l Glukose plus Pyridoxin) mit 10 % fötalem Kälberserum 2 mM Glutamin, 1 mM Natrium Pyruvat, nicht essentiellen Aminosäuren und optional 100 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin in jedes Nöpfchen gegeben und die Zellen in den relevanten Vertiefungen mit einer entsprechenden Virusmenge infiziert (HSV-1 F oder HSV-2 G mit einer m.o.i (multiplicity of infection) von 0,0025 für HELF, Vero und MEF Zellen sowie einer m.o.i von 0,1 für NT2- und Jurkat-Zellen). Die Platten werden anschließend bei 37°C in einem CO₂-Brutschrank (5 % CO₂) über mehrere Tage inkubiert. Nach dieser Zeit ist der Zellrasen von z.B. Vero-Zellen in den substanzfreien Viruskontrollen, ausgehend von 25 infektiösen Zentren, durch den cytopathogenen Effekt der HSV-Viren völlig lysiert bzw. zerstört (100 % CPE). Die Platten werden zunächst optisch mit

Hilfe eines Mikroskopes ausgewertet und dann mit einem Fluoreszenzfarbstoff analysiert. Hierzu wird der Zellkulturüberstand aller Näpfchen der MTP abgesaugt und mit 200 µl PBS-Waschlösung befüllt. Das PBS wird abermals abgesaugt und alle Wells mit 200 µl Fluoreszenzfarbstofflösung (Fluorescein-diacetate, 10 µg/ml in PBS) befüllt. Nach einer Inkubationszeit von 30-90 min werden die Testplatten in einem Fluoreszenzmessgerät bei einer Anregungswellenlänge von 485 nm und einer Emissionswellenlänge von 538 nm vermessen.

Die Ergebnisse sind für einige Verbindungen (Herstellungsbeispiele) in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1

Beispiel	IC ₅₀ [µM] HSV-1 F/Vero	IC ₅₀ [µM] HSV-2 G/Vero
Zovirax	1	3
Beispiel 1	0,05	0,03
Beispiel 2	0,2	0,4
Beispiel 3	0,05	0,01
Beispiel 4	0,75	0,75
Beispiel 5	0,1	0,06

IC₅₀ bedeutet hier die halbmaximale Fluoreszenzintensität mit Bezug zur nicht infizierten Zellkontrolle (100 % Wert). Man kann den IC₅₀-Wert auch auf eine geeignete Wirkstoffkontrolle (siehe Assaybeschreibung: infizierte Zellen in Gegenwart einer Substanz mit Anti-Herpeswirkung geeigneter Konzentration, z.B. Zovirax 20 µM) beziehen. Diese Wirkstoffkontrolle erreicht etwa Fluoreszenzintensitäten von 85 % bis 95 % in Bezug zur Zellkontrolle.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]propanamid- und acetamid-Derivate, deren IC₅₀ (HSV-1 F/Vero) im oben beschriebenen in-vitro

Screening-Testsystem bevorzugt weniger als 50 μ M, bevorzugter weniger als 25 μ M und ganz besonders bevorzugt weniger als 10 μ M beträgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen dar, die durch Herpes-Viren, insbesondere Herpes Simplex-Viren ausgelöst werden. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Patienten mit Krankheitsbildern wie Herpes labialis, Herpes genitalis, und HSV bedingter Keratitis, Enzephalitis, Pneumonie, Hepatitis etc.
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (z.B. AIDS-Patienten, Krebspatienten, Patienten mit genetisch bedingter Immundefizienz, Transplantationspatienten)
- 3) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern
- 4) Behandlung und Prophylaxe von Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes Simplex-Infektionen und Herpes-, insbesondere Herpes Simplex-positiven Patienten zur Unterdrückung der Rekurrenz (Suppressionstherapie)

In vivo-Wirkung

Tiere:

6 Wochen alte weibliche Mäuse, Stamm BALB/cABom, wurden von einem kommerziellen Züchter (Bomholtgard Breeding and Research Centre Ltd.) bezogen.

Infektion:

- Die Tiere wurden in einem dichten Glasgefäß mit Diethylether (Merck) anästhesiert. 50 µl einer Verdünnung des Virusstocks (Infektionsdosis 5×10^4 Pfu) wurden mit einer Eppendorfpipette in die Nase der anästhesierten Tiere eingebracht. Diese
- 5 Infektionsdosis führt bei 90-100 % der Tiere durch eine generalisierte Infektion mit prominenten respiratorischen und zentralnervösen Symptomen im Mittel zwischen 5 und 8 Tagen zum Tode.

Behandlung und Auswertung:

- 10 6 Stunden nach Infektion wurden die Tiere mit Dosen von 0,1-100 mg/kg Körpermasse 3 mal täglich 7.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19 Uhr über einen Zeitraum von 5 Tagen behandelt. Die Substanzen wurden in DMSO vorgelöst und in Tylose/PBS (Hoechst) resuspendiert (Endkonzentration 1,5 % DMSO, 0,5 % Tylose in PBS).
- 15 Nach der letzten Applikation wurden die Tiere weiter beobachtet und die Todeszeitpunkte festgestellt.

- Ein Vergleich der Überlebenskurven erbrachte für die Verbindung des Beispiels 3 eine ED_{90} von etwa 3 mg/kg für HSV-1, wobei ED_{90} bedeutet, dass bei dieser Dosis
- 20 90 % der Tiere überleben.

- Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer,
- 25 pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe und Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew. % der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend, sind um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

- 30 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffe, gegebenenfalls unter Verwendung von

Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

- 5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht.

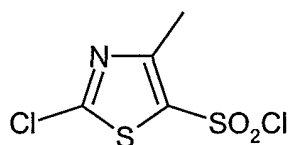
15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vor-

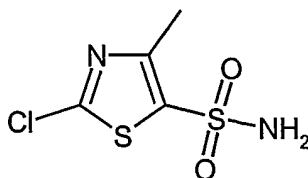
20 genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu ver-

25 teilen.

Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen Wirkstoffen insbesondere antiviralen Wirkstoffen zu kombinieren.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I****5 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonylchlorid**

150 g (1,12 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol werden bei Raumtemperatur zu einer
10 Lösung von 331 g (2,81 mmol) Thionylchlorid in 653 g (5,61 mmol) Chlorsulfon-
säure zugetropft. Die Lösung wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die
Mischung auf 3 l Eiswasser gegeben und mit 4x400 ml Dichlormethan extrahiert.
Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2,5 l Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Destillation des Rohproduktes werden
15 233,7 g Produkt in Form eines Öls erhalten. (Sdp 87-96°C, 0,7 mbar, GC 98,1 %, Ausbeute 89,6 %).

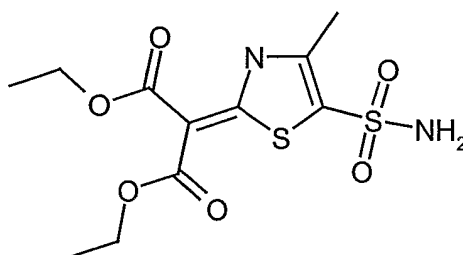
Beispiel II**20 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid**

Zu einer Lösung aus 208 g (95 %ig, 0,9 mol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-
25 sulfonylchlorid in 1000 ml Tetrahydrofuran werden 117,7 g (1,8 mol) einer 26 %igen
wässrigen Ammoniaklösung bei -10°C zugetropft. Man läßt 2h ohne weitere

Kühlung nachrühren und engt anschließend den Reaktionsansatz am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

5 **Beispiel III**

2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat



10

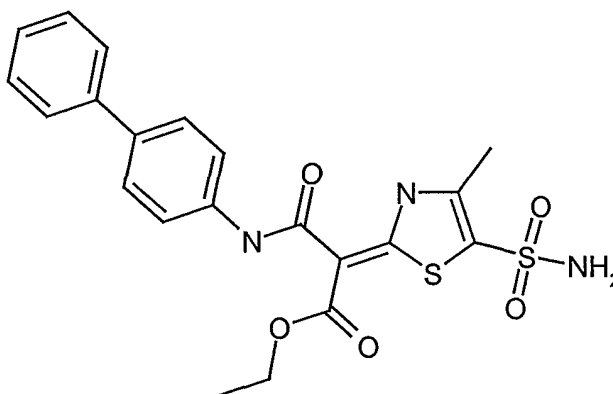
Zu einer Suspension von 9,74 g (244 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 450 mL Toluol werden 42,2 g (263 mmol) Diethylmalonat zugetropft und auf 95°C erwärmt. Nach 5 min wird 14 g (66 mmol) 2-Chlor-4-methyl-1,3-thiazol-5-sulfonamid als gesättigte Lösung in Toluol zugetropft und 96 h bei 95°C nachgerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Heptan ausgerührt und der erhaltene Feststoff durch Filtration isoliert.

15

20

Ausbeute: 14,5 g Feststoff (65 %).

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 1.25 (m, 6H), 2.5 (s, 3H), 4.15 (m, 4H), 7.85 (s, 2H) 12.6 (s, 1H).

Beispiel IV**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-3-oxopropansäureethylester**

5

Eine Lösung von 5,7 g (16,9 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat und 3,4 g (20,3 mmol) 4-Aminobiphenyl in 60 mL Xylol wird 16 h bei Rückfluß gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Die Dichlormethanphase wird mit 1N HCl-Lösung gewaschen und eingeeengt. Die beiden so gewonnen Feststoffe werden zusammen mit Petrolether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

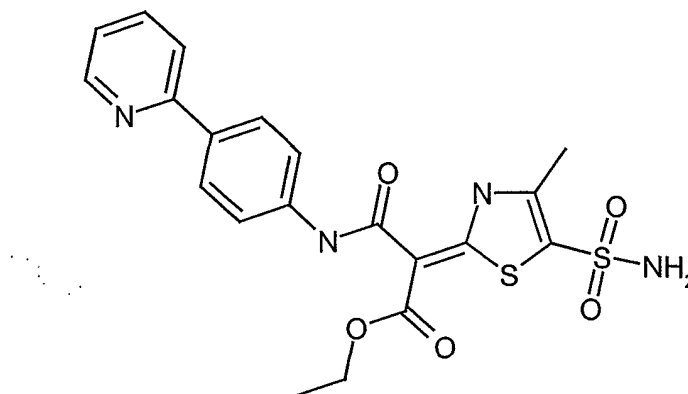
15 Ausbeute: 5,7 g (73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ /ppm): 1.4 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 7.3-7.9 (m, 11 H), 10.3-14.3 (m, 2H). Laut NMR liegt eine Mischung der möglichen E/Z Isomere vor.

20

Beispiel V**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-oxo-3-{[4-(2-pyridinyl)phenyl]amino}-propansäureethylester**

5



10 Eine Lösung von 2 g (5,95 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat und 1,2 g (7,13 mmol) 4-(2-Pyridinyl)-anilin in 20 mL Xylol wird 16 h bei Rückfluß gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Die Dichlormethanphase wird mit 1N HCl-Lösung gewaschen und eingengt. Die beiden so gewonnen Feststoffe werden zusammen mit Petrolether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

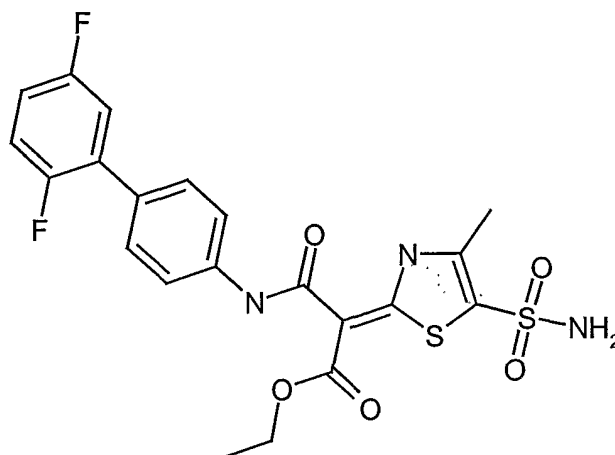
15

Ausbeute: 2,2 g (80 %)

20 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 1.4 (t, J= 7 Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 7.7-8.8 (m, 10 H), 10.6-14.2 (m, 2H). Laut NMR liegt eine Mischung der möglichen E/Z Isomere vor.

Beispiel VI**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-[(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)amino]-3-oxopropansäureethylester**

5



10 Eine Lösung von 1,23 g (3,66 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat und 0,9 g (4,39 mmol) 2',5'-Difluoro-1,1'-biphenyl-4-amin in 12 mL Xylol wird 16 h bei Rückfluß gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Die Dichlormethanphase wird mit 1N HCl-Lösung gewaschen und eingengt. Die beiden so gewonnenen Feststoffe werden zusammen mit Petrolether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

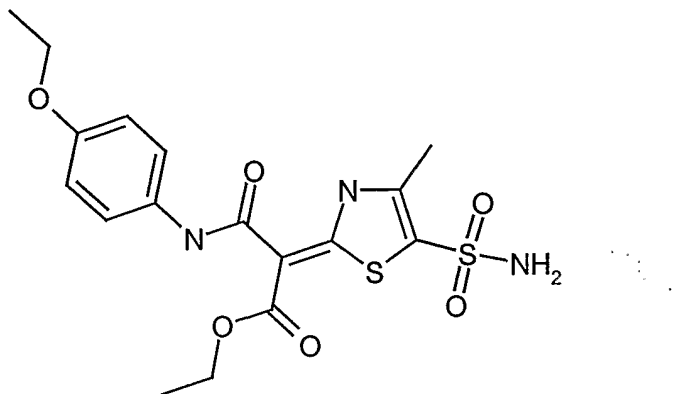
15

Ausbeute: 1,2 g (66 %)

20 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 1.4 (t, J= 7 Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 9 H), 10.5-14.2 (m, 2H). Laut NMR liegt eine Mischung der möglichen E/Z Isomere vor. MS (ESI+): 496 (M+H), 991 (2M+H)

Beispiel VII**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-3-oxopropansäureethylester**

5



10 Eine Lösung von 5,0 g (14,9 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat und 2,45 g (17,8 mmol) 4-Ethoxyanilin in 50 mL Xylol wird 16 h bei Rückfluß gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Die Dichlormethanphase wird mit 1N HCl-Lösung gewaschen und eingengt. Die beiden so gewonnenen Feststoffe werden zusammen mit Petrolether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

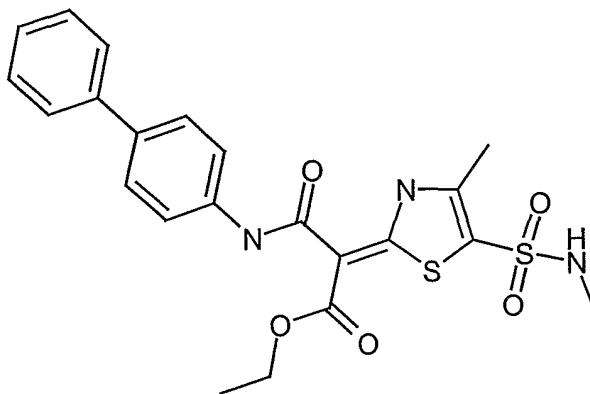
15

Ausbeute: 1,2 g (66 %)

20 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 1.3 (t, J= 7 Hz, 3H), 1.4 (t, J= 7 Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.0 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.9 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.5 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.8 (broad s, 2H) 10.1-14.4 (m, 2H). Laut NMR liegt eine Mischung der möglichen E/Z Isomere vor. MS (ESI⁺): 428 (M+H).

Beispiel VIII**3-(1,1'-Biphenyl-4-ylamino)-2-[4-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-oxopropansäureethylester**

5



10 Eine Lösung von 3,0 g (8,56 mmol) 2-[4-Methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-diethylmalonat und 1,45 g (8,56 mmol) 4-Aminobiphenyl in 30 mL Xylol wird 16 h bei Rückfluß gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Die Dichlormethanphase wird mit 1N HCl-Lösung gewaschen und eingengt. Die beiden so gewonnenen Feststoffe werden zusammen mit Petrolether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

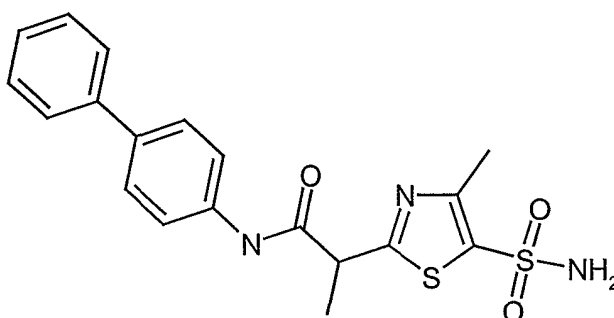
15 Ausbeute: 3,2 g (79 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ/ppm): 1.4 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 4.4 (m, 2H), 7.3-8.0 (m, 10 H), 10.4-14.2 (m, 2H). Laut NMR liegt eine Mischung der möglichen E/Z Isomere vor.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

- 5 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-(1,1'-biphenyl-4-yl)propan-
amid



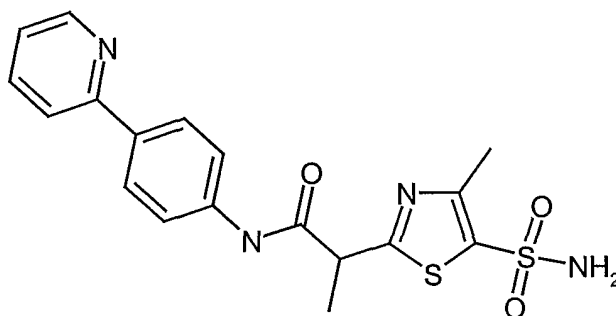
- 10 In eine Lösung von 800 mg (1,74 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-
2(3H)-ylidene]-3-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-3-oxopropansäureethylester in 30 mL
Tetrahydrofuran wird bei 0°C portionsweise 209 mg (5,22 mmol) Lithium-
aluminiumhydrid eingetragen. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen
und rührt 2 h nach. Der Ansatz wird mit Wasser gequenched und mit Dichlormethan
15 extrahiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform : Methanol 2-
20 %) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (17 %)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ/ppm): 1.55 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.3 (q, J
= 7 Hz, 1H), 7.3-7.8 (m, 11H), 10.5 (s, 1H).

Beispiel 2**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-propanamid**

5



In eine Lösung von 1000 mg (2,17 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-oxo-3-{[4-(2-pyridinyl)phenyl]amino}-propansäureethyl-
10 ester in 40 mL Tetrahydrofuran wird bei 0°C portionsweise 288 mg (7,6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 4h bei 40°C nach. Der Ansatz wird mit Wasser gequenched und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform: Methanol 2-20 %) gereinigt.

15

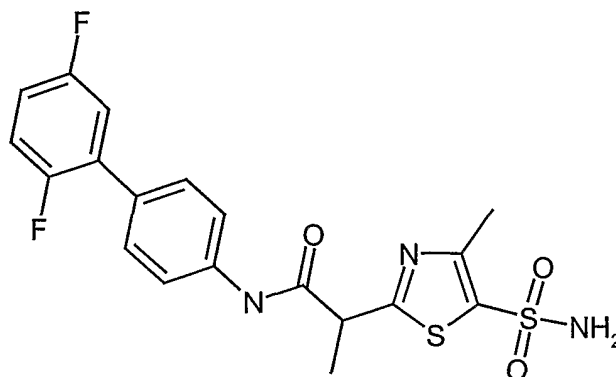
Ausbeute: 510 mg (58 %)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, δ /ppm): 1.55 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.3 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.3-8.7 (m, 10H), 10.6 (s, 1H).

20

Beispiel 3**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)propanamid**

5



10

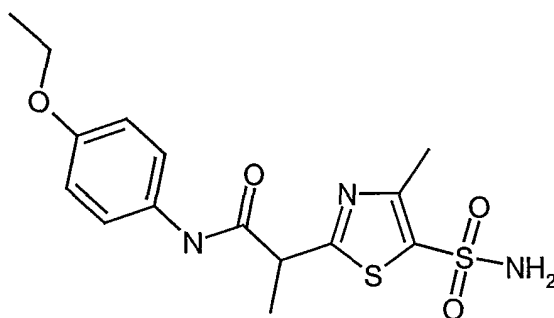
In eine Lösung von 500 mg (1,01 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-[(2',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)amino]-3-oxopropansäureethylester in 20 mL Tetrahydrofuran wird bei 0°C portionsweise 115 mg (3,03 mmol) Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2h bei Raumtemperatur nach. Der Ansatz wird mit Wasser gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform : Methanol 2-20%) gereinigt.

15

Ausbeute: 50 mg (11 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ /ppm): 1.55 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.3 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 7.2-7.9 (m, 9H), 10.0 (s, 1H). MS(ESI⁺): 438 (M+H).

20

Beispiel 4**2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-(4-ethoxyphenyl)propanamid**

5

In eine Lösung von 1000 mg (2,34 mmol) 2-[5-(Aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-3-oxopropansäureethylester in 40 mL Tetrahydrofuran wird bei 0°C portionsweise 266 mg (7,02 mmol) Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 h bei Raumtemperatur nach. Der Ansatz wird mit Wasser gequenched und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform: Methanol 2-20 %) gereinigt.

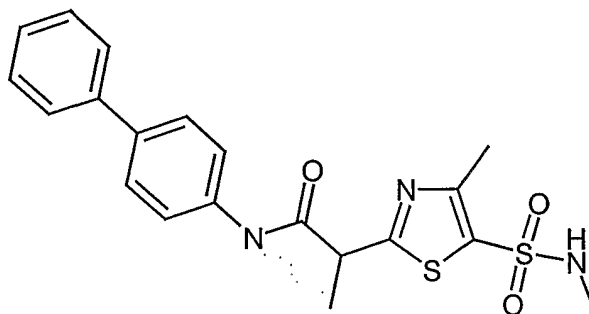
15 Ausbeute: 56 mg (6 %)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, CD₃OD, /ppm): 1.4 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.1 (q, J = 7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H).

Beispiel 5

N-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-{4-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2-yl}propanamid

5



10 In eine Lösung von 1000 mg (2,11 mmol) 3-(1,1'-biphenyl-4-ylamino)-2-[4-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-oxopropansäureethylester in 40 mL Tetrahydrofuran wird bei 0°C portionsweise 240 mg (6,33 mmol) Lithiumaluminiumhydrid eingetragen. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 6 h bei Raumtemperatur nach. Der Ansatz wird mit Wasser gequenched und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform : Methanol 2-20 %) gereinigt.

15

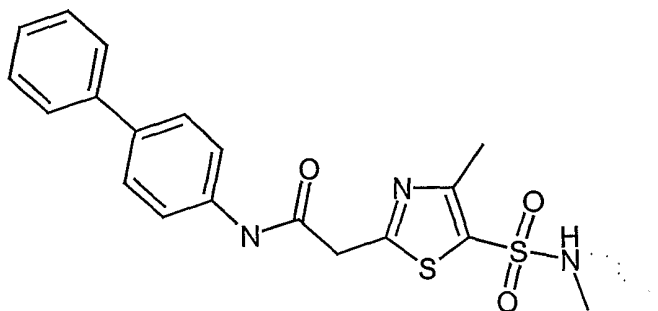
Ausbeute: 580 mg (66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ /ppm): 1.6 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.5 (m, 6H), 4.3 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 7.3-7.9 (m, 10H), 10.55 (s, 1H). MS(ESI $^{+}$): 416 (M+H).

Beispiel 6

N-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-{4-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2-yl}acetamid

5



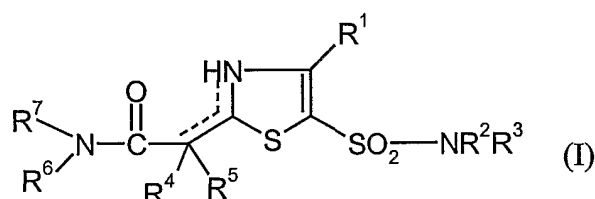
10 Zu einer Lösung von 100 mg (0,19 mmol) 3-(1,1'-Biphenyl-4-ylamino)-2-[4-methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2(3H)-ylidene]-3-oxopropansäureethylester in 2 mL Dimethoxyethan wird 1 mL 1M Lithiumhydroxidlösung gegeben. Man rührt 6 h bei Rückfluß und engt den Ansatz ein. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule (Chloroform : Methanol 2-20 %) gereinigt.

15 Ausbeute: 56 mg (73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ /ppm): 2.5 (m, 6H), 4.25 (s, 2H), 7.3-7.9 (m, 10H), 10.5 (s, 1H). MS(ESI⁺): 402 (M+H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino (C_1-C_6) alkyl oder Halogen (C_1-C_6) alkyl steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino, (C_6-C_{10}) -Aryl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann, besteht, oder

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein Sauerstoffatom aufweisen kann,

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Acyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl steht, oder

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Acyl, (C_1-C_6) -Alkoxy,

$-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}_3$, worin n gleich 0 oder 1 ist, Phenoxy, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ und $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ besteht,

worin

5

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Acyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, Carbamoyl, Mono- oder Di $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl-amino}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, Mono- oder Di $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino-carbonyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$ be-

10

deuten, oder

R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-\text{NR}^{15}$ enthalten kann, und durch Oxo substituiert sein kann,

15

worin

20

R^{15} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

R^5 für keinen Substituenten, Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkanoyl}$, steht,

25

R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus

- Halogen,

30

- $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkanoyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

- Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Tri(C₁-C₆)alkylsilyloxy, einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, und/oder Cyano substituiert sein kann,
- (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
- (C₁-C₆)-Alkylthio,
- Hydroxy,
- Carboxyl,
- partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy mit bis zu 6 Fluoratomen,
- (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
-
- substituiert ist,
- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, Nitro, Halogen(C₁-C₆)alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkoxy, Amino, (C₁-C₆)Alkylthio, Hydroxy, Carboxyl, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Mono- oder

Di(C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)Alkoxy-carbonylamino,
 (C₁-C₆)Alkylsulfoxy, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, einem gegebenenfalls
 über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten
 oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono- oder bicyclischen
 5 Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
 O, und/oder Cyano substituiert sein kann,

- einem gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, nicht aromatischen, mono-
 10 oder bicyclischen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
 Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten
 ausgewählt aus Oxo, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl,
 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen(C₁-C₆)alkyl
 und Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann,

15

und Gruppen der Formeln

- -OR¹⁹,
- -NR²⁰R²¹ oder -CO-NR²²R²³

20

besteht,

worin

25

R¹⁹ Phenyl bedeutet, das seinerseits gegebenenfalls durch eine
 Gruppe der Formel -NR²⁴R²⁵ substituiert ist,

worin

30

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

oder

R^{19} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Hydroxy und/oder Halogen substituiert ist,

5

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carbamoyl, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

10

wobei zuvor genanntes (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyl, durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15

wobei zuvor genanntes Phenyl und zuvor genannter aromatischer Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen und/oder Hydroxy substituiert sind, und

R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

20

R^7 für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)Alkanoyl steht,

R^8 für keinen Substituenten, Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht, und

25

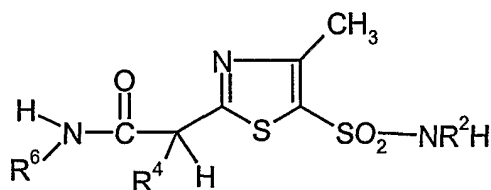
.... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

und deren Salze.

30

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R^1 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.

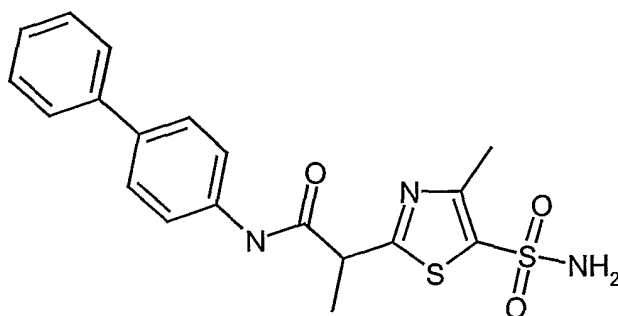
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3 worin R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 worin R^5 für Wasserstoff steht.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin R^6 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit ein bis drei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus
 - (C_6-C_{10}) -Aryl, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, und
 - einem 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 1 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der gegebenenfalls durch 1 bis 2 Halogenatome substituiert sein kann,
 - (C_1-C_6) -Alkoxy, besteht.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, worin R^8 für Wasserstoff oder keinen Substituenten steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, die die folgende Formel aufweisen:



worin

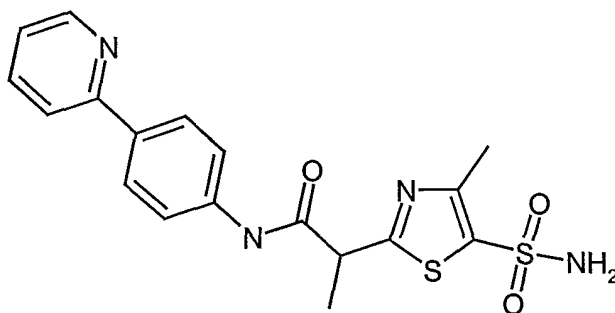
R^2 , R^4 und R^6 wie im Anspruch 1 definiert sind,
und deren Salze.

9. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



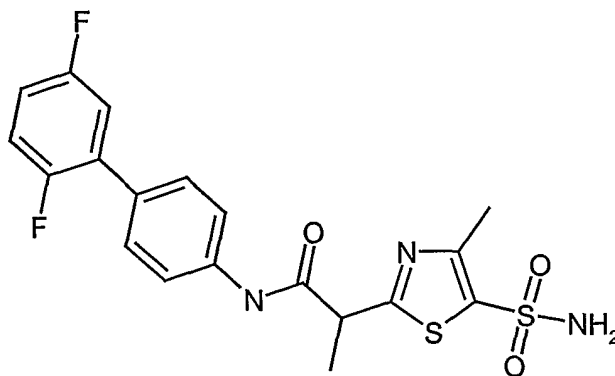
- 5 sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



- 10 sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

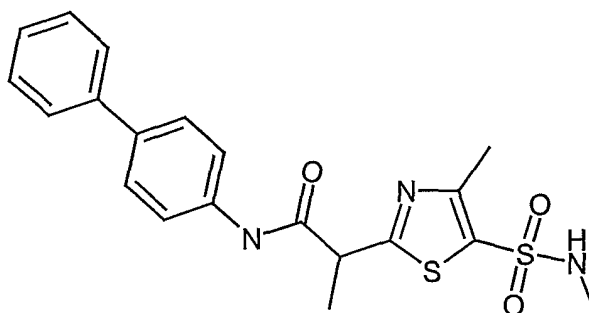
11. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

12. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

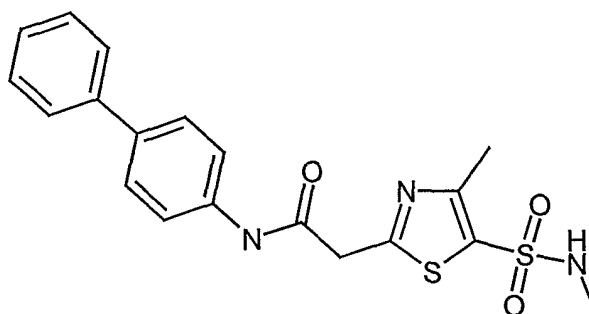
5



sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

13. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

10

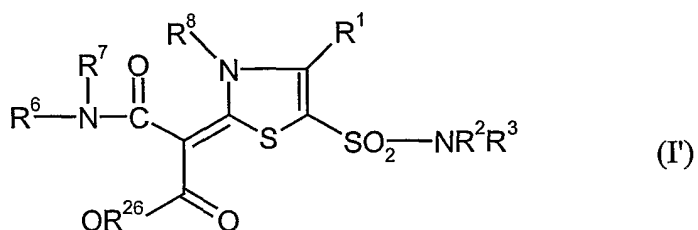


sowie pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

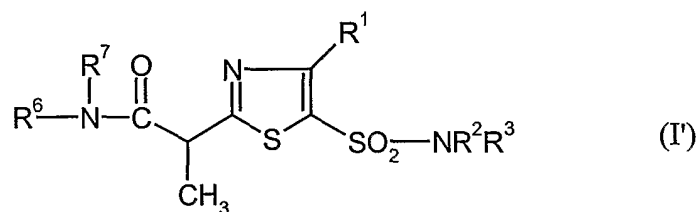
Verbindungen der allgemeinen Formel (I')



in welcher

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, und R^{26} gleich (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

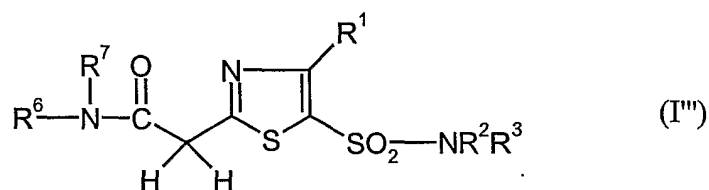
- [A] für den Fall dass R^4 gleich Methyl sein soll, mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I')
- 10



in welcher

- R^1 , R^2 , R^3 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt,
- 15 oder

- [B] für den Fall dass R^4 gleich Wasserstoff sein soll, mit Lithiumhydroxid in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')
- 20



in welcher

R^1, R^2, R^3, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben umgesetzt,

5

oder

[C] für den Fall, dass R^4 ungleich Wasserstoff oder Methyl sein soll, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10



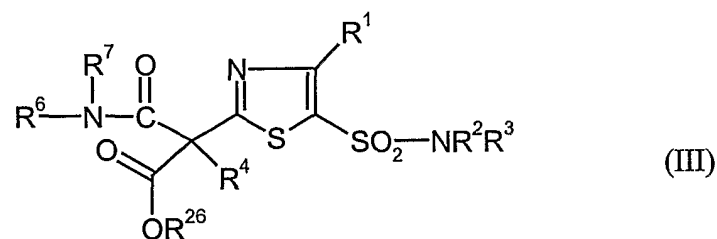
in welcher

15

Y für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Triflat oder Halogen, vorzugsweise Chlor steht, und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20

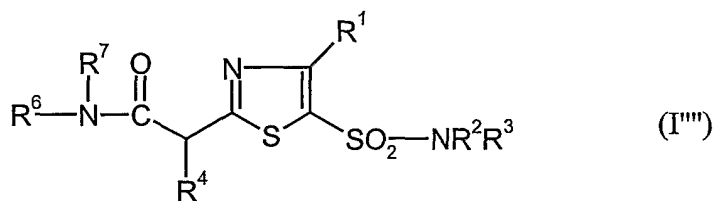


in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7$ und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben umgesetzt,

25

und diese dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I''')



in welcher

- 5 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,
decarboxyliert,

und für den Fall daß R^5 ein Substituent anders als Wasserstoff ist,

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I'') oder (I''')

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

in welcher

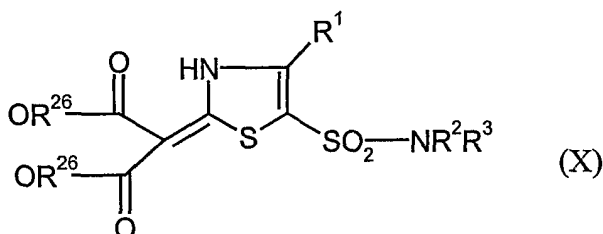
- 20 X für eine Abgangsgruppe, wie z.B. Triflat oder Halogen, vor-
zugsweise Chlor steht, und R^5 die oben angegebene Bedeutung
hat, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit
einer Base und/oder eines Hilfsmittels zu Verbindungen der
Formel (I) umsetzt.

15. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

25

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen
Formel (I) nach Anspruch 1 in Mischung mit einem pharmazeutisch verträg-
lichen Träger oder Exzipienten umfaßt.

17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 5 18. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen.
19. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes-Viren.
- 10 20. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung viraler Infektionen durch Herpes Simplex-Viren.
- 15 21. Verwendung von [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]propanamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
22. Verwendung von [5-(Aminosulfonyl)-1,3-thiazol-2-yl]acetamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 20 23. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/36 A61K31/425 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 24343 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (US)) 10 July 1997 (1997-07-10) cited in the application claims; examples 14,15,29-33 -----	1-23
A	US 5 519 040 A (CHOW KEN ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) claims; examples -----	1-23



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2001

Date of mailing of the international search report

24/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08475

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9724343	A	10-07-1997	AU 1682897 A	28-07-1997
			BG 102583 A	30-06-1999
			BR 9612435 A	13-07-1999
			CA 2192433 A1	30-06-1997
			CZ 9802072 A3	11-11-1998
			EE 9800154 A	15-12-1998
			EP 0871619 A1	21-10-1998
			HU 9902341 A2	28-10-1999
			JP 2000502702 T	07-03-2000
			NO 982950 A	25-06-1998
			PL 327582 A1	21-12-1998
			SK 89398 A3	04-11-1998
			TR 9801244 T2	21-12-1998
			WO 9724343 A1	10-07-1997
			US 6057451 A	02-05-2000
			ZA 9610850 A	30-06-1997
			US 6288091 B1	11-09-2001
<hr/>				
US 5519040	A	21-05-1996	AU 2386895 A	29-11-1995
			WO 9529904 A1	09-11-1995
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08475

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D277/36 A61K31/425 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 24343 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (US)) 10. Juli 1997 (1997-07-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 14,15,29-33 -----	1-23
A	US 5 519 040 A (CHOW KEN ET AL) 21. Mai 1996 (1996-05-21) Ansprüche; Beispiele -----	1-23



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08475

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9724343 A	10-07-1997	AU 1682897 A	28-07-1997
		BG 102583 A	30-06-1999
		BR 9612435 A	13-07-1999
		CA 2192433 A1	30-06-1997
		CZ 9802072 A3	11-11-1998
		EE 9800154 A	15-12-1998
		EP 0871619 A1	21-10-1998
		HU 9902341 A2	28-10-1999
		JP 2000502702 T	07-03-2000
		NO 982950 A	25-06-1998
		PL 327582 A1	21-12-1998
		SK 89398 A3	04-11-1998
		TR 9801244 T2	21-12-1998
		WO 9724343 A1	10-07-1997
		US 6057451 A	02-05-2000
		ZA 9610850 A	30-06-1997
		US 6288091 B1	11-09-2001
US 5519040 A	21-05-1996	AU 2386895 A	29-11-1995
		WO 9529904 A1	09-11-1995