

(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
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/019186 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 235/30**,
A61K 31/4184, A61P 31/18

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008829

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. August 2004 (06.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10337993.2 19. August 2003 (19.08.2003) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHOHE-LOOP**,
Rudolf [DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327 Wuppertal (DE).
PAEBENS, Arnold [DE/DE]; Stresemannstr. 51, 42781
Haan (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Claudiusweg
3, 42115 Wuppertal (DE). **KÖBBERLING, Johannes**
[DE/DE]; Herzogstr. 12, 41516 Grevenbroich (DE).
DITTMER, Frank [DE/DE]; Vennstr. 42, 40627
Düsseldorf (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE];
Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter**
[DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE).
PAULSEN, Daniela [DE/DE]; Platzhoffstr. 29, 42115
Wuppertal (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-AMINO BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF HIV/AIDS

(54) Bezeichnung: 2-AMINO BENZIMIDAZOLDERIVATIVE ZUR VERWENDUNG IN HIV/AIDS BEHANDLUNG

(57) Abstract: The invention relates to the substituted aminobenzimidazoles of formula (I), to methods for producing the same and to the use thereof in the treatment and/or prophylaxis of diseases. The invention also relates to the use of said substances in the production of drugs for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially diseases that are caused by retroviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Aminobenzimidazole der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden.



WO 2005/019186 A1

2-AMINO BENZIMIDAZOLDERIVATE ZUR VERWENDUNG IN HIV/AIDS BEHANDLUNG

Die Erfindung betrifft substituierte Aminobenzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden.

HIV (Virus der humanen Immundefizienz) verursacht eine chronisch-persistente, progrediente Infektion. Die Erkrankung verläuft über verschiedene Stadien von der asymptomatischen Infektion bis zum Krankheitsbild AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). AIDS ist das finale Stadium der durch Infektion hervorgerufenen Erkrankung. Charakteristisch für die HIV/AIDS-Erkrankung ist die lange klinische Latenzzeit mit persistierender Virämie, die im Endstadium zum Versagen der Immunabwehr führt.

Mitte der 90er Jahre gelang es durch die Einführung der anti-HIV Kombinationstherapie erstmals, die Krankheitsprogression nachhaltig zu verlangsamen und damit die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten substantiell zu verlängern (Palella et al., *N. Engl. J. Med.* **1998**, 238, 853-860).

Die 18 derzeit auf dem Markt befindlichen anti-HIV-Substanzen hemmen die Replikation des HIV-Virus durch Inhibition der essentiellen viralen Enzyme Reverse Transkriptase (RT), der Protease oder der HIV-Fusion (Übersicht in Richman, *Nature* **2001**, 410, 995-1001). Es existieren zwei Klassen von RT-Inhibitoren: Nukleosidische RT-Inhibitoren (NRTI) wirken durch kompetitive Inhibition oder Kettenabbruch bei der DNA-Polymerisation. Nicht-Nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTI) binden allosterisch an einer hydrophoben Tasche in der Nähe des aktiven Zentrums der RT und vermitteln eine Konformationsänderung des Enzyms. Die derzeit verfügbaren Proteaseinhibitoren (PI) hingegen blockieren das aktive Zentrum der viralen Protease und verhindern somit die Reifung neuentstehender Partikel zu infektiösen Virionen.

Da die Monotherapie mit den momentan verfügbaren anti-HIV-Medikamenten innerhalb sehr kurzer Zeit zum Therapieversagen durch Selektion resistenter Viren führt, erfolgt üblicherweise eine Kombinationstherapie mit mehreren anti-HIV-Substanzen aus verschiedenen Klassen (*highly active antiretroviral therapy* = HAART; Carpenter et al., *J. Am. Med. Assoc.* **2000**, 283, 381-390).

Doch trotz dieser Fortschritte zeigen neuere Untersuchungen, dass mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten eine Eradikation von HIV und damit verbunden eine Heilung der HIV-Infektion nicht zu erwarten ist, da das latente Virus auf ruhende Lymphozyten als zelluläre Reservoirs zurückgreifen kann (Finzi et al., *Nature Med.* **1999**, 5, 512-517; Ramratnam et al., *Nature Med.* **2000**, 6, 82-85). Damit sind die HIV-infizierten Patienten zeitlebens auf eine

effiziente antivirale Therapie angewiesen, deren Hauptproblem darin besteht, dass es trotz Kombinationstherapie nach einiger Zeit zur Selektion resistenter Viren kommt. Da für jede therapeutische Klasse charakteristische Resistenzmutationen akkumulieren, bedeutet das Versagen einer Therapie oft ein Wirkverlust der kompletten Substanzklasse. Diese Kreuzresistenz-

5 problematik ist bei der Klasse der NNRTIs am ausgeprägtesten, da hier schon eine einzelne Punktmutation in der RT ausreichen kann, um einen Wirkverlust aller NNRTIs zu bewirken (Übersicht in Kavlick & Mitsuya, *Antiretroviral Chemotherapy* (Hrsg. De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279-312).

Begünstigt wird die Entstehung von Resistenzen meist durch die schlechte Compliance der

10 Patienten, die durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und kompliziertes Dosierungsschema der anti-HIV-Medikamente hervorgerufen wird.

Somit besteht ein dringender Bedarf nach neuen therapeutischen Optionen zur Bekämpfung der HIV-Infektion. Dazu ist die Identifizierung neuer chemischer Leitstrukturen mit Wirkung gegen die wachsende Zahl resistenter klinischer HIV-Isolate ein vordringliches Problem der HIV-

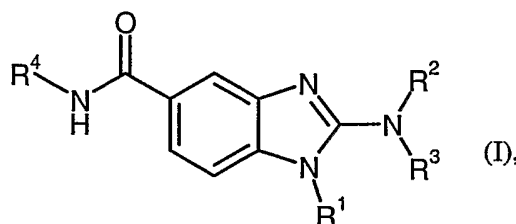
15 Forschung.

WO 03/030902 beschreibt Benzimidazole zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, WO 02/16327 beschreibt Benzimidazole unter anderem zur Prophylaxe und Behandlung von Ischemia-Reperfusionsschäden, US-B 6,348,032 beschreibt Benzimidazole als Antitumor Wirkstoffe, WO 97/25316 beschreibt 2-Amino-5,6-dichlor-benzimidazole als antivirale

20 Wirkstoffe, WO 97/24334 beschreibt die Synthese von Benzimidazolen zur Verwendung als Wirkstoffe für diverse Erkrankungen und WO 03/007945 und WO 02/04425 beschreiben Benzimidazole als Inhibitoren der Hepatitis C Virus Polymerase bzw. der Replikation.

Mechanistische Studien zur Synthese von *N*-Benzyl-2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid werden in *Zh. Vses. Khim. Obshchest.* 1968, 13, 352-353 beschrieben.

25 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ für Cycloheptyl steht,

R² für C₁-C₄-Alkyl steht,

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₆-C₁₀-Aryl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

5 wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkylamino,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

10 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht,

worin Alkyl mit 1 bis 3 Hydroxy-Gruppen substituiert sein kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten
15 Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren
20 Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die
25 vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, 5 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von 10 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen 15 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Alkylamino steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfasst, wenn nicht anders angegeben, C₁-C₆-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl.

Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 C-Atomen, nämlich monocyclisches C₃-C₁₂-, vorzugsweise C₃-C₈-Alkyl, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, 25 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C₇-C₁₄-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. 30 Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein

geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder zwei
5 (unabhängig voneinander gewählten) geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielfhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen
10 Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Heteroaryl steht für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N, beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl,
15 Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, *N*-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und *N*-Triazolyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen
20 gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Cycloheptyl steht,

R² für Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl substituiert sind mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl und Pyrid-4-yl,

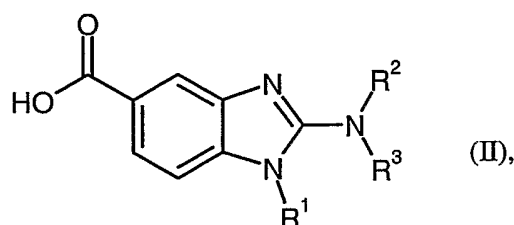
wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Methyl und Methoxy,

R^3 für Wasserstoff steht,

5 R^4 für n-Butyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1-methyl-eth-1-yl oder 2-Hydroxy-1-methyl-eth-1-yl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel

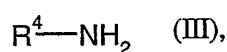


10

in welcher

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

mit Verbindungen der Formel



15 in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-

Dimethoxyethan, oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Nitroalkane wie Nitromethan, oder Carbonsäureester wie Ethylacetat, *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, oder Ketone wie Aceton, 2-Butanon, oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt ist

5 Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-

10 Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-*oxy*-tri(dimethylamino)phosphoniumhexa-

15 fluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen Verbindungen.

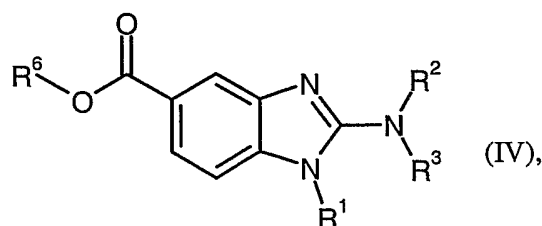
20 Besonders bevorzugt ist die Kombination von *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt).

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, Amide wie Natriumamid,

25 Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin, oder DBU. Bevorzugt ist Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

30 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

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

R^6 für C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

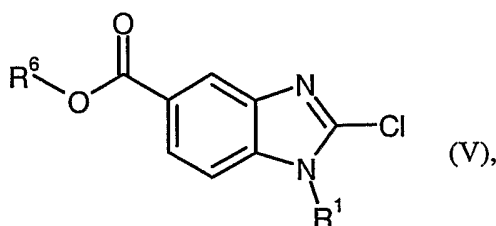
5 mit Basen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt ist
10 Natriumhydroxid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie
15 Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemischen von Lösungsmitteln, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol.

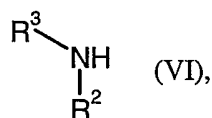
20 Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5 in welcher

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

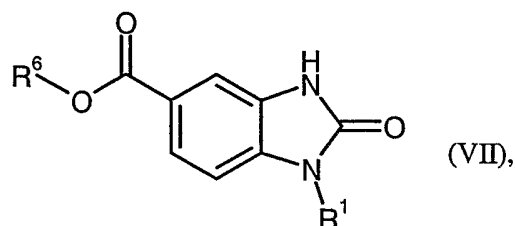
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Natriumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck oder ohne Lösungsmittel in
10 einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 120°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, Amide wie
15 Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin, oder DBU. Bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder
20 Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, iso-Propanol, *n*-Butanol oder *tert*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Ge-
25 mischen von Lösungsmitteln, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

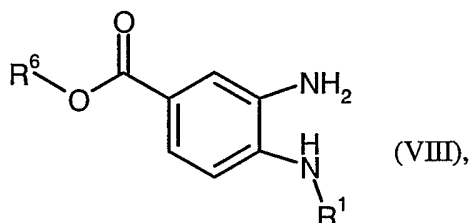


in welcher

- 5 R^1 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Phosphoroxychlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 60°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit *N,N*-Carbonyldiimidazol umgesetzt werden.

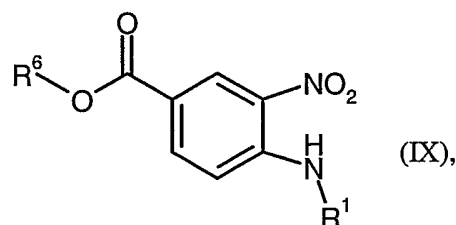
- 15 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin, oder DBU. Bevorzugt ist Triethylamin.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie
5 Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemischen von Lösungsmitteln, als Lösungsmittel ist bevorzugt Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem
10 Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden.

15 Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgt nach dem Fachmann bekannten Standardmethoden (Lit.: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, 1985, John Wiley & Sons, S. 1183ff und dort zitierte Literatur).

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich insbesondere durch ein vorteilhaftes
25 anti-retrovirales Wirkspektrum aus.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden, insbesondere von HI-Viren.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen
- 15 2.) Für die Behandlung und Prophylaxe von HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV II verursachten Infektionen und Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.
- 20 3.) Für die Behandlung von HIV-Infektionen hervorgerufen durch Einfach-, Mehrfach- oder Multi-resistente HIV Viren.

Resistente HI-Viren bedeutet z.B. Viren mit Resistenzen gegen nukleosidische Inhibitoren (RTI), nicht nukleosidische Inhibitoren (NNRTI) oder Proteaseinhibitoren (PI) oder Viren mit Resistenzen gegen andere Wirkprinzipien z.B. T20 (Fusionsinhibitoren).

- 25 4.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).
- 5.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:

Infektionen mit

- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
- b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
- c) caprine arthrititis encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
- d) Zwoegerzielte Virus (bei Schafen)
- 5 e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
- f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
- g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
- h) Infektionen verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2,
10 3 und 4.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch vorteilhaft, insbesondere in den oben
15 aufgeführten Punkten 2, 3 und 4, eingesetzt werden als Bestandteile einer Kombinationstherapie mit einer oder mehreren anderen, in diesen Anwendungsbereichen aktiven Verbindungen. Beispielhaft können diese Verbindungen in Kombination mit wirksamen Dosen von antiviral wirksamen Substanzen, die auf den unten aufgeführten Wirkprinzipien beruhen, eingesetzt werden:

Inhibitoren der HIV Protease; beispielhaft seien genannt: Saquinavir, Indinavir, Ritonavir,
20 Nelfinavir, Amprenavir, Tipranavir;

Nucleosische und nichtnucleosidische Inhibitoren der HIV Reversen Transkriptase; beispielhaft seien genannt: Zidovudin, Lamivudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Abacavir, Tenofovir, Adefovir, Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz;

Inhibitoren der HIV Integrase, beispielhaft seien genannt: S1360, L870810;

25 Inhibitoren der HIV Fusion; beispielhaft seien genannt: Pentafuside, T1249.

Diese Auswahl soll zur Verdeutlichung der Kombinationsmöglichkeiten, nicht jedoch zur Einschränkung auf die hier aufgeführten Beispiele dienen; prinzipiell ist jede Kombination der

erfindungsgemäßen Verbindungen mit antiviral wirksamen Substanzen als im Rahmen der Erfindung zu betrachten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, 5 nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell 10 und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zer- 15 fallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer 20 Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu 25 applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt 30 werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige

Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie
5 beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10 Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von 0.1 bis 200 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält
15 den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von 1 bis 80 mg/kg, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten
20 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 verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse
25 und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) Beispiele**Abkürzungen:**

aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
Zers.	Zersetzung

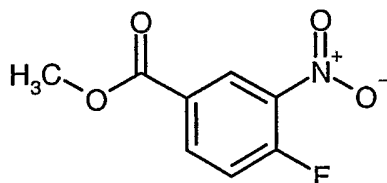
HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10%A $\rightarrow$ 4.0 min 90%A $\rightarrow$ 6.0 min 90%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (Präparative HPLC): Säule: Gromsil, 250 mm x 30 mm, 10 μ m; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser: 0 min 30%A $\rightarrow$ 5 min 30%A $\rightarrow$ 30 min 95%A $\rightarrow$ 34 min 95%A.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

4-Fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester



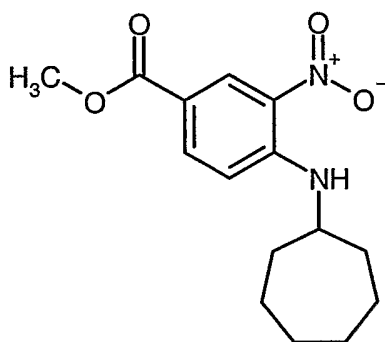
- 5 4-Fluor-3-nitro-benzoesäure (56 g, 303 mmol) wird in Methanol (300 ml) gelöst und mit konzentrierter Schwefelsäure (10 ml) versetzt. Es wird 16 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Ethylacetat verdünnt, einmal mit Wasser und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 57.3 g (95% d. Th.)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.6 (dd, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.7 (dd, 1H), 3.9 (s, 3H).

Beispiel 2A

4-(Cycloheptylamino)-3-nitrobenzoesäuremethylester



- 15 4-Fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester (23 g, 116 mmol) wird in Acetonitril (250 ml) gelöst und mit einer Lösung aus Triethylamin (17.5 g, 24 ml) und Cycloheptylamin (16 g, 140 mmol) in Acetonitril (50 ml) langsam versetzt. Es wird 2 h am Rückfluss erhitzt, mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt, zweimal mit Kaliumhydrogen-sulfatlösung (5% in Wasser) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft.

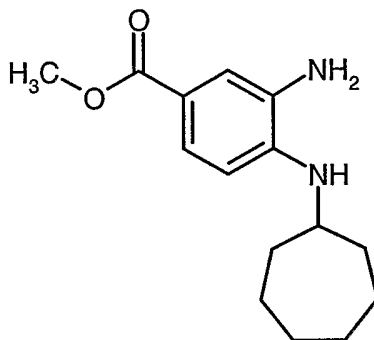
Ausbeute: 57.3 g (95% d. Th.)

MS (ESI pos): $m/z = 293 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.9$ (d, 1H), 8.5 (d, breit, 1H), 8.0 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (m, breit, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 10H).

Beispiel 3A

5 3-Amino-4-(cycloheptylamino)benzoesäuremethylester



4-(Cycloheptylamino)-3-nitrobenzoesäuremethylester (31.5 g, 108 mmol) wird in Ethanol (200 ml) gelöst und mit Hydrazinhydrat (53 ml 25% in Wasser) und Raney Nickel katalytisch versetzt und 16 h gerührt. Es wird filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit
10 Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 23.2 g (82% d. Th.)

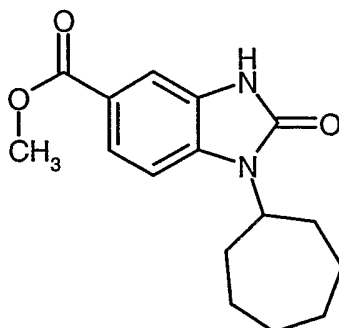
LC-MS (Methode 1): $R_t = 4.30$ min

MS (ESI pos): $m/z = 263.4 (M+H)^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.2$ (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.3 (d, 1H) 4.9 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, breit, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 10H).

Alternative Versuchsführung:

4-(Cycloheptylamino)-3-nitrobenzoesäuremethylester (10.0 g, 34 mmol) wird in Ethanol (50 ml) gelöst, mit 1 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt und bei 3 bar hydriert. Nach Abklingen
20 der exothermen Reaktion (Innentemperatur ca. 45°C) wird noch 1h nachhydriert. Das Gemisch wird über Kieselgur filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 7.22 g Produkt (Ausbeute: 80% d. Th.), das analytisch identisch ist zum oben aufgeführten.

Beispiel 4A**1-Cycloheptyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester**

- 3-Amino-4-(cycloheptylamino)benzoesäuremethylester (20.0 g, 76 mmol) werden in 350 ml THF
5 gelöst. Dann werden nacheinander Triethylamin (9.26 g, 91 mmol) und *N,N*-Carbonyldiimidazol (14.8 g, 91 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 4 h bei RT gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird mit 10 proz. Kaliumhydrogensulfatlösung sauer gestellt und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird am Rotations-
10 verdampfer bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Nach Zusatz von Cyclohexan wird das restliche Dichlormethan im Vakuum abgezogen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Cyclohexan nachgewaschen.

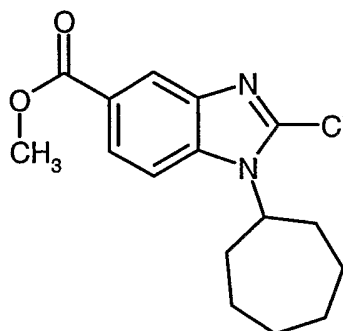
Ausbeute: 8.36 g (95% d. Th.)

Fp. 228°C.

- 15 MS (ESI pos): $m/z = 289$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.1$ (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.0-1.5 (m, 10H).

Beispiel 5A**2-Chlor-1-cycloheptyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester**



1-Cycloheptyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (21.8 g, 75.8 mmol) und Phosphoroxychlorid (62.7 g, 409 mmol) werden 90 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und mit 5N Natronlauge basisch gestellt. Die Mischung wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan – Ethylacetat, Gradient 10:1 bis 0:1) gereinigt. Man gewinnt 5.76 g (26%) Ausgangsmaterial zurück. Außerdem erhält man 8.25 g (47% d. Th., bezogen auf den Umsatz) Zielverbindung.

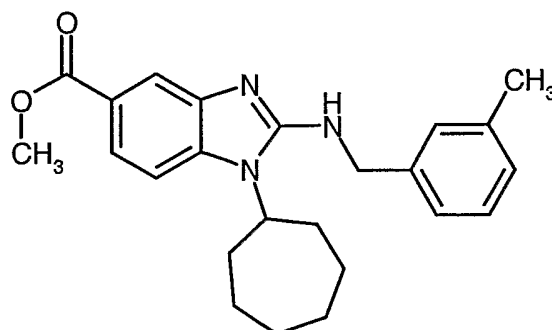
10 Fp. 72 – 73°C.

MS (ESI pos): $m/z = 307/309$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.15$ (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.0-1.5 (m, 10H).

Beispiel 6A

15 1-Cycloheptyl-2-[(3-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



2-Chlor-1-cycloheptyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (1.0 g, 3.3 mmol), *N,N*-Diisopropylethylamin (0.84 g, 6.5 mmol), Natriumiodid (49 mg, 0.33 mol) und 3-Methylbenzylamin (0.79 g, 6.5 mmol) werden zusammengegeben und 24 h bei 100°C unter Argon

gerührt. Der Reaktionsansatz wird durch Flashchromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan - Ethylacetat, Gradient 5:1 bis 1:1) aufgetrennt. Durch präparative HPLC (Methode 2) wird die Zielverbindung erhalten.

Ausbeute: 0.91 g (48% d. Th.)

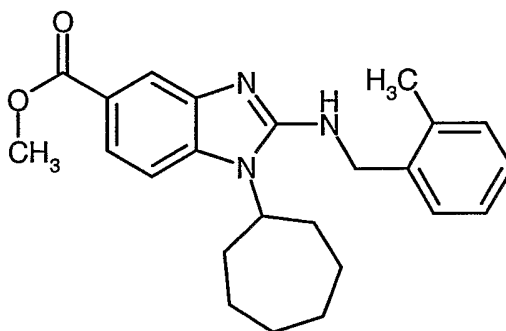
5 MS (ESI pos): $m/z = 392 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7 - 7.0$ (mehrere m, 8H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Analog zu Beispiel 6A werden hergestellt:

Beispiel 7A

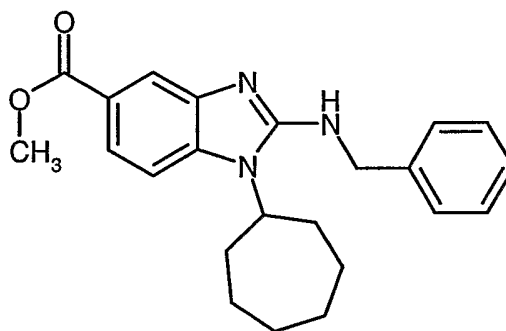
10 1-Cycloheptyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester



Fp.: 90°C

Beispiel 8A

1-Cycloheptyl-2-(benzylamino)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



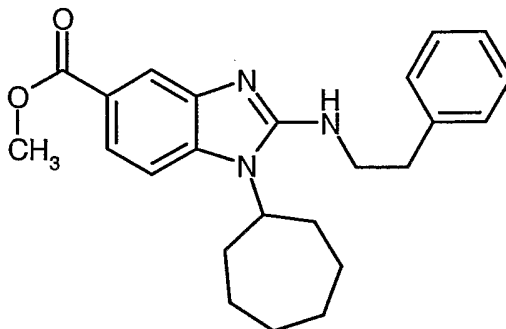
15

MS (ESI pos): $m/z = 378 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7 - 7.0$ (mehrere m, 9H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 9A

1-Cycloheptyl-2-(2-phenylethylamino)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



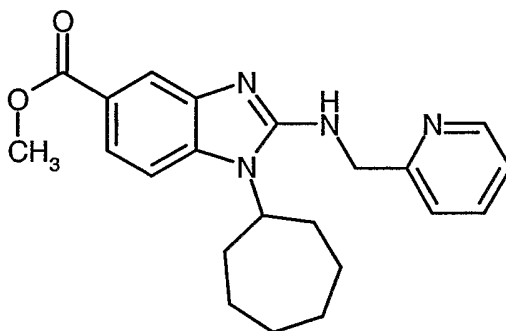
5

MS (ESI pos): $m/z = 392$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7 - 7.0$ (mehrere m, 8H), 6.9 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 10A

10 1-Cycloheptyl-2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

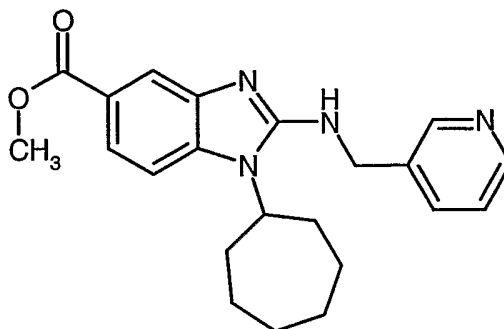


MS (ESI pos): $m/z = 379$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.5$ (dd, 1H), 7.7 - 7.0 (mehrere m, 7H), 4.7 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

15 **Beispiel 11A**

1-Cycloheptyl-2-[(3-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

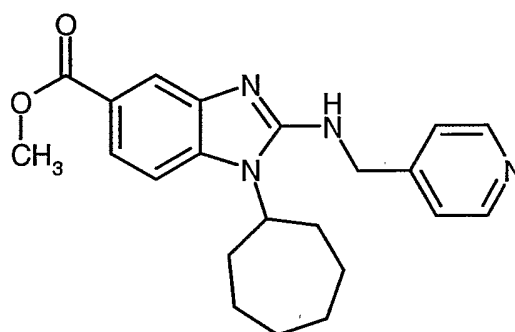


MS (ESI pos): $m/z = 379$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.6$ (d, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.7 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

5 Beispiel 12A

1-Cycloheptyl-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

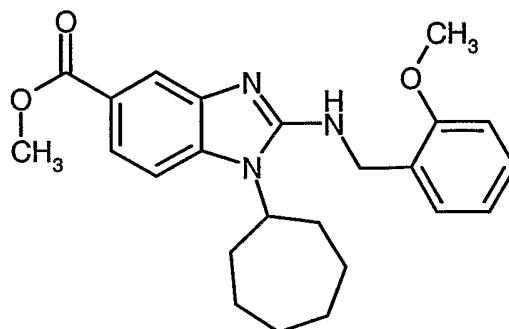


MS (ESI pos): $m/z = 379$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.5$ (dd, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 7H), 4.7 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 13A

1-Cycloheptyl-2-[(2-methoxy-benzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methylester

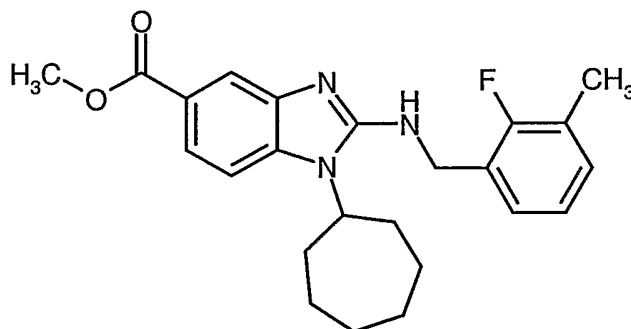


MS (ESI pos): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.7 - 7.0$ (mehrere m, 8H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

5 Beispiel 14A

1-Cycloheptyl-2-[(2-fluor-3-methyl-benzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

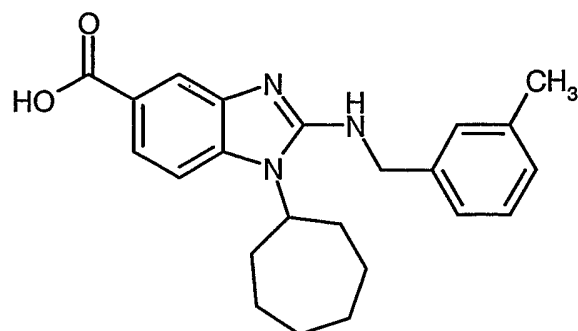


MS (ESI pos): $m/z = 410$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.7 - 7.0$ (mehrere m, 7H), 4.65 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.3 (m, 5H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 15A

1-Cycloheptyl-2-[(3-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



- 1-Cycloheptyl-2-[(3-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-methyl-ester (549 mg, 1.4 mmol) wird in 12.6 ml THF gelöst und mit 8.4 ml 2 N Natriumhydroxid-Lösung 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure neutral gestellt. Das organische Lösemittel wird am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen, die verbleibende wässrige Lösung wird mit 1N Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Es fällt ein Feststoff aus. Nach 10 min Rühren im Eisbad wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Wasser nachgewaschen. Trocknen über Nacht im Hochvakuum ergibt das Zielprodukt.

Ausbeute: 466 mg (88% d. Th.)

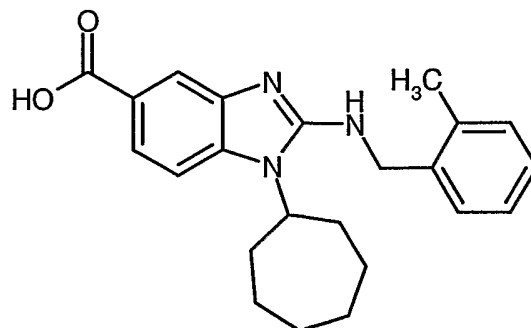
- 10 MS (ESI pos): $m/z = 378$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.5$ (s breit, 1H), 8.0 (s breit, 1H), 7.7 – 7.4 (mehrere m, 3H) 7.3-7.0 (m, 3H), 4.65 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Analog zu Beispiel 15A werden hergestellt:

Beispiel 16A

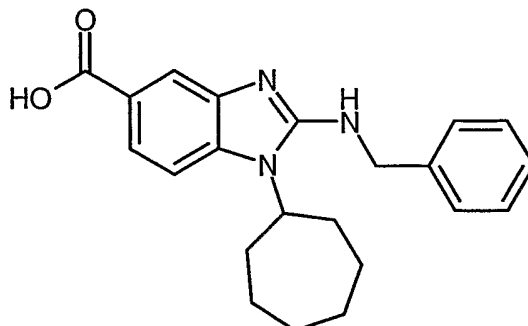
- 15 1-Cycloheptyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



Fp.: 248°C

Beispiel 17A

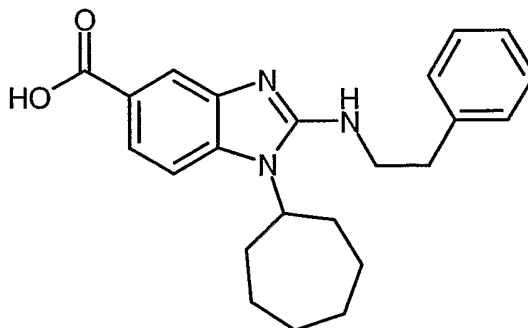
1-Cycloheptyl-2-(benzylamino)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

MS (ESI pos): $m/z = 364$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.0$ (s breit, 1H), 9.3 (s breit, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 8H), 4.7 (m, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 18A

1-Cycloheptyl-2-(2-phenylethylamino)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

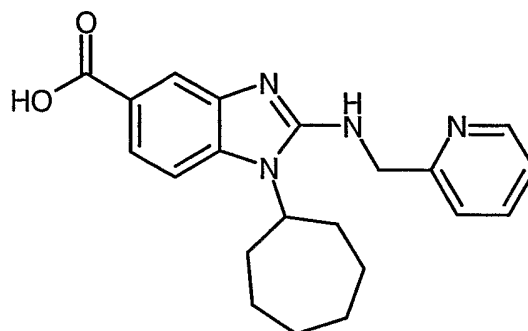


- 10 MS (ESI pos): $m/z = 378$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.5$ (s breit, 1H), 8.2 (s breit, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 8H), 4.5 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 19A

1-Cycloheptyl-2-[(2-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

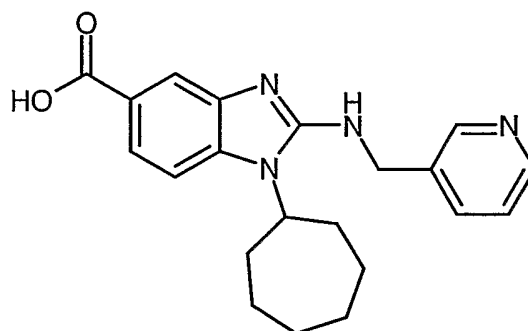


MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.4$ (s breit, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 7H), 4.7 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

5 Beispiel 20A

1-Cycloheptyl-2-[(3-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

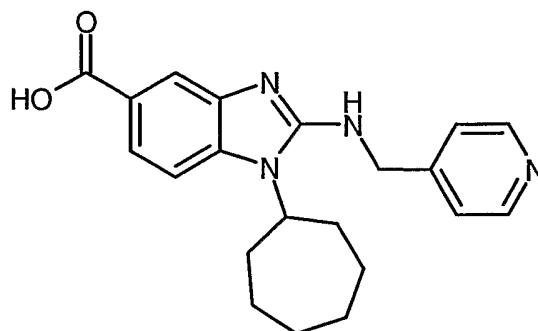


MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.5$ (s breit, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.7 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 21A

1-Cycloheptyl-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

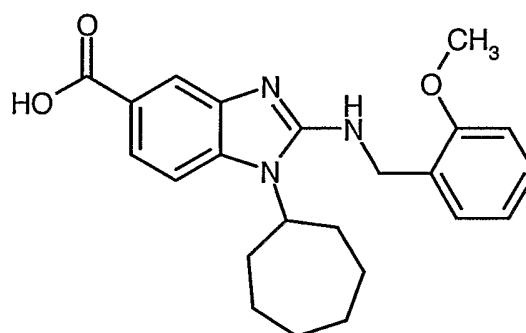


MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.3$ (s breit, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 7H), 4.7 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

5 Beispiel 22A

1-Cycloheptyl-2-[(2-methoxy-benzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

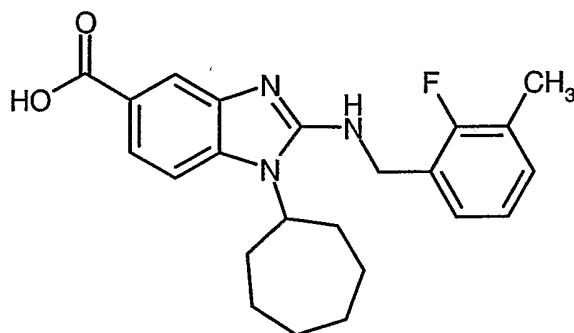


MS (ESI pos): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.3$ (s breit, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 8H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H).

Beispiel 23A

1-Cycloheptyl-2-[(2-fluor-3-methyl-benzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



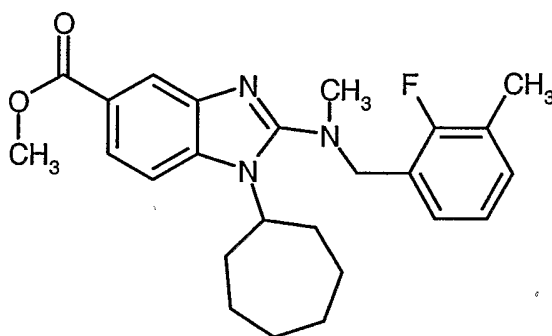
MS (ESI pos): $m/z = 396$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.3$ (s breit, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 7H), 4.65 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 2.3 (m, 5H), 2.2-1.6 (m, 10H).

5 Analog zu Beispiel 6A werden hergestellt:

Beispiel 24A

1-Cycloheptyl-2-[N-(2-fluor-3-methylbenzyl)-N-methyl-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

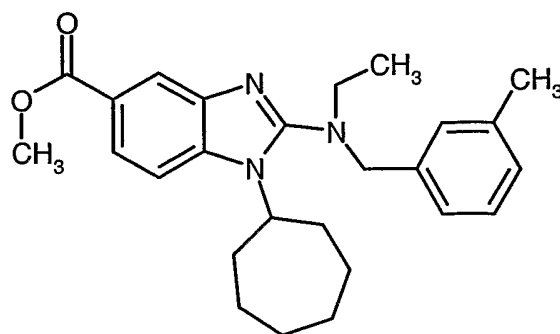


10 MS (ESI pos): $m/z = 424$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.0$ (d, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 5H), 4.5-4.4 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.4 -1.3 (m, 15H).

Beispiel 25A

1-Cycloheptyl-2-[N-ethyl-(3-methylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

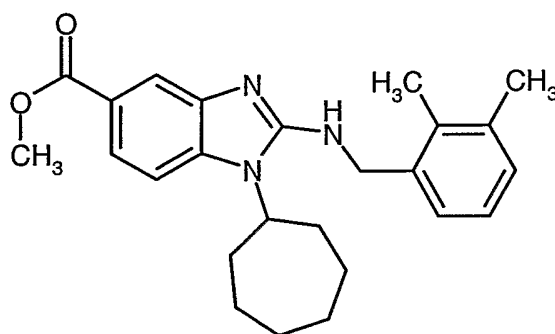


MS (ESI pos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.0$ (d, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 2.4 -1.3 (m, 15H), 1.15 (t, 3H).

5 Beispiel 26A

1-Cycloheptyl-2-[N-(2,3-dimethylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

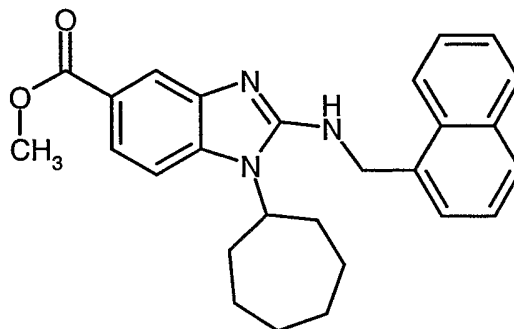


MS (ESI pos): $m/z = 406$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.75$ (d, 1H), 7.6 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.6-4.4 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.4-2.2 (m, 8H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

Beispiel 27A

1-Cycloheptyl-2-(naphth-2-yl)methylamino-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

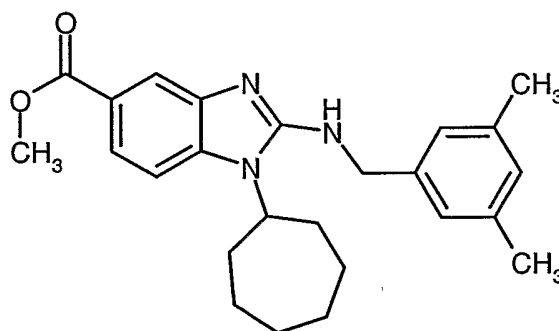


MS (ESI pos): $m/z = 428 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.3 - 7.3$ (mehrere m, 11H), 5.1 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

5 Beispiel 28A

1-Cycloheptyl-2-[*N*-(2,4-dimethylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester



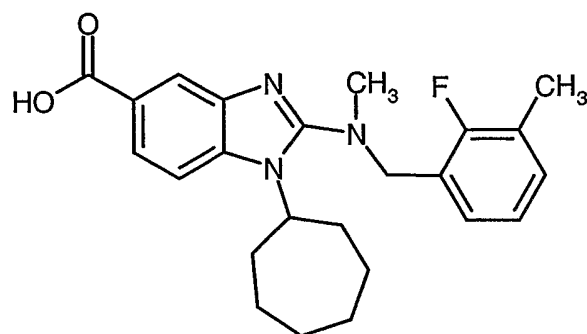
MS (ESI pos): $m/z = 406 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.75$ (d, 1H), 7.6 – 7.3 (mehrere m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.6-4.4 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.4-2.2 (m, 8H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

Analog zum Beispiel 15A werden hergestellt:

Beispiel 29A

1-Cycloheptyl-2-[*N*-(2-fluor-3-methylbenzyl)-*N*-methyl-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

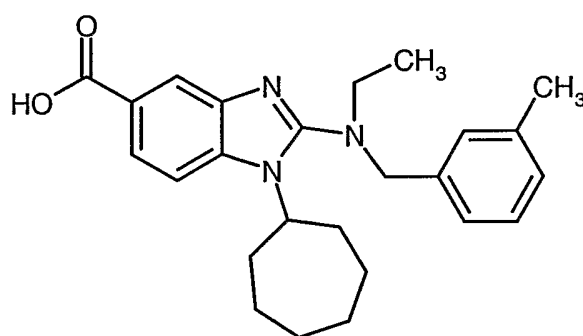


MS (ESI pos): $m/z = 410$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.5$ (bs, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 5H), 4.5-4.4 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.4 -1.3 (m, 15H).

5 Beispiel 30A

1-Cycloheptyl-2-[N-ethyl-(3-methylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

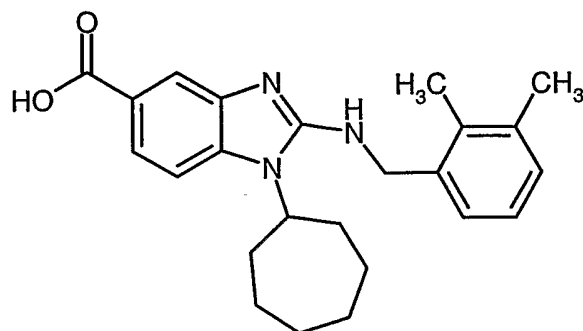


MS (ESI pos): $m/z = 406$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.5$ (bs, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 2.4 -1.3 (m, 15H), 1.1 (t, 3H).

Beispiel 31A

1-Cycloheptyl-2-[N-(2,3-dimethylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

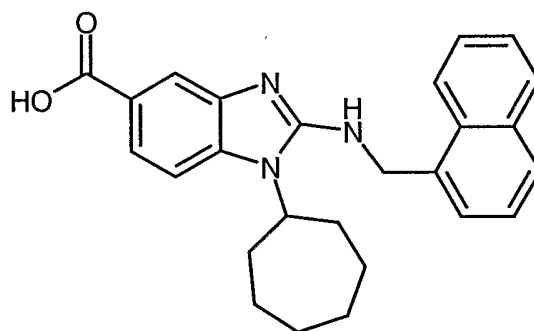


MS (ESI pos): $m/z = 392 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.5$ (bs, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.6 – 7.0 (mehrere m, 6H), 4.6-4.4 (m, 3H), 2.4-2.2 (m, 8H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

5 Beispiel 32A

1-Cycloheptyl-2-(naphth-2-yl)methylamino-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

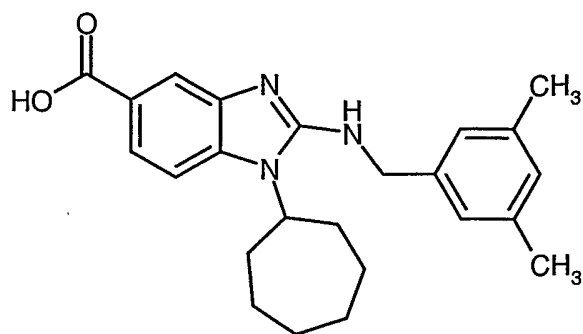


MS (ESI pos): $m/z = 414 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.3$ (bs, 1H), 8.3 – 7.3 (mehrere m, 11H), 5.1 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

Beispiel 33A

1-Cycloheptyl-2-[N-(2,4-dimethylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

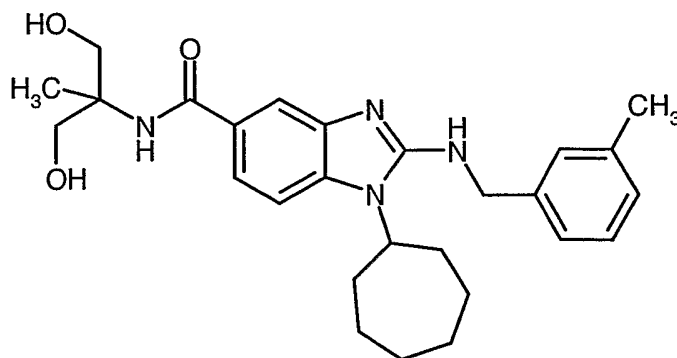


MS (ESI pos): $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12.4$ (bs, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 – 7.3 (mehrere m, 3H), 7.0 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.6-4.4 (m, 3H), 2.4-2.2 (m, 8H), 2.4 -1.3 (m, 10H).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

1-Cycloheptyl-*N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1-methylethyl]-2-[(3-methylbenzyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



5

1-Cycloheptyl-2-[(3-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (100 mg, 0.26 mmol) wird in Dimethylformamid (2.5 ml) gelöst und mit EDC (56 mg, 0.29 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren werden HOBt (36 mg, 0.26 mmol) und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (31 mg, 0.29 mmol) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle wird zur Komplettierung der
10 Reaktion nochmals die gleiche Menge EDC und Amin zugegeben. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT wird filtriert und das Produkt durch präparative HPLC (Methode 2) abgetrennt.

Ausbeute: 59 mg (48% d. Th.)

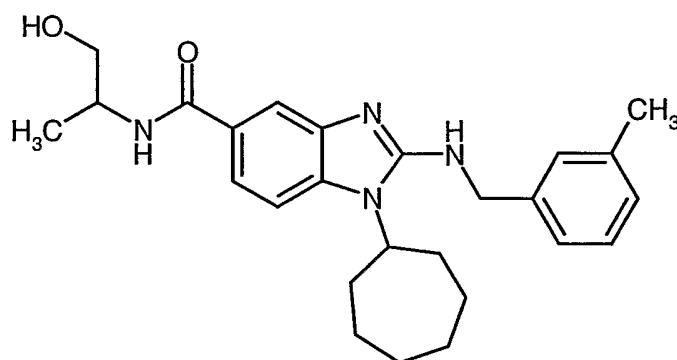
MS (ESI pos): $m/z = 465 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.2$ (s, 1H), 7.4-7.0 (m, 8H), 4.9 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (m,
15 1H), 3.7 – 3.4 (m, 4H), 2.3 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).

Analog zu Beispiel 1 werden hergestellt:

Beispiel 2

1-Cycloheptyl-*N*-(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-[(3-methylbenzyl)amino]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



5 MS (ESI pos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺

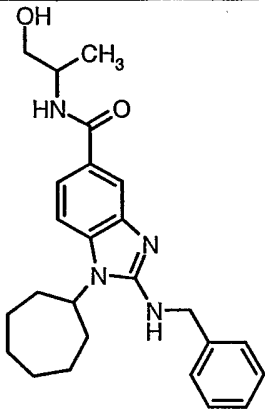
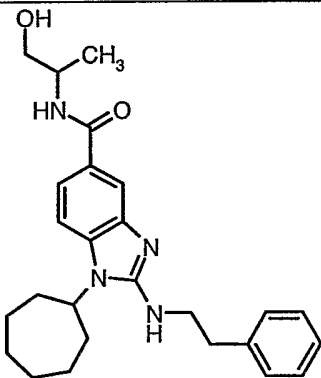
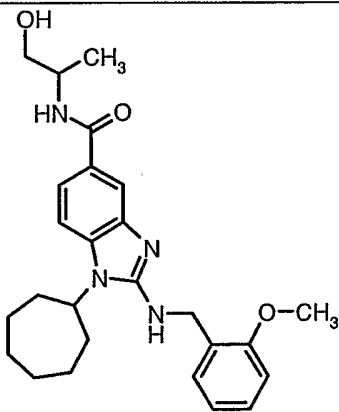
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.3$ (d breit, 1H), 8.2 (s 1H), 7.4-7.0 (m, 7H), 4.7 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5 – 3.2 (m, ca. 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2-1.6 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).

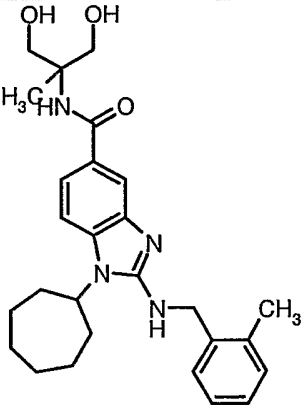
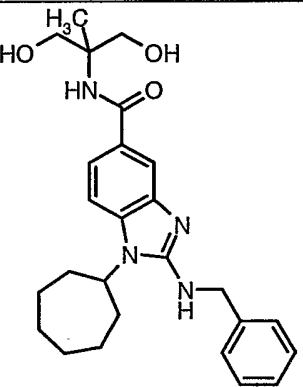
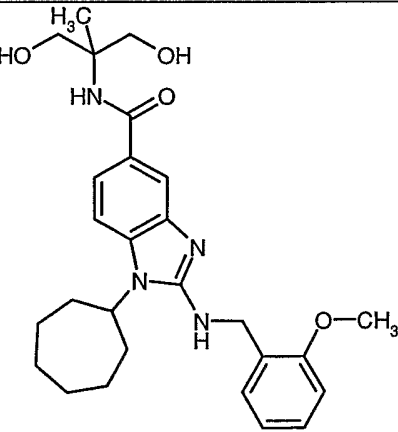
Analog zu Beispiel 1 werden die Beispiele 3 bis 27 aus der folgenden Tabelle 1 hergestellt:

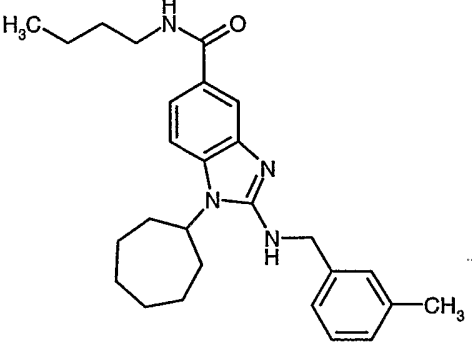
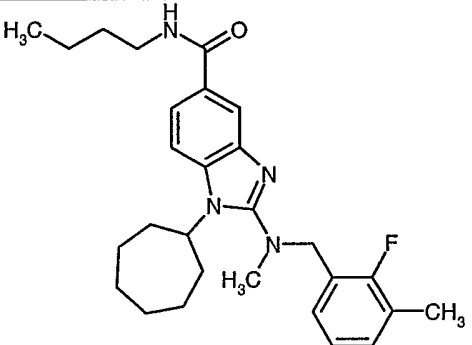
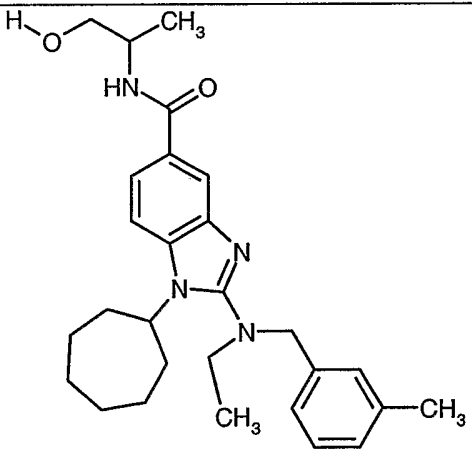
10 **Tabelle 1:**

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
3		MS (ESI pos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 8.1$ (m, 1H), 7.7-7.0 (m, 8H), 4.6 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, ca. 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 14H), 0.9 (t, 3H).

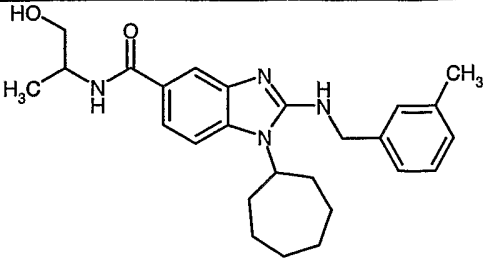
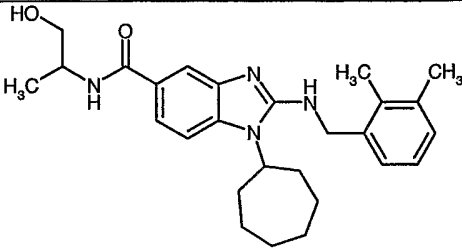
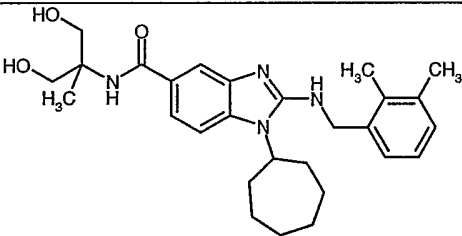
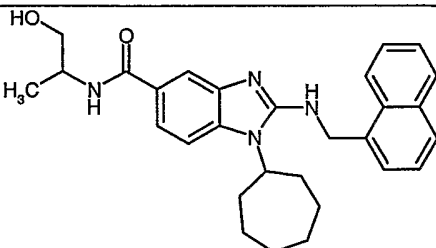
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
4		MS (ESI pos): $m/z = 419 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.1$ (m, 1H), 7.7-7.0 (m, 9H), 4.7 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (q, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 14H), 0.9 (t, 3H).
5		MS (ESI pos): $m/z = 433 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.1$ (m, 1H), 7.7-7.0 (m, 8H), 6.7 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (q, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 14H), 0.9 (t, 3H).
6		MS (ESI pos): $m/z = 420 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.5$ (dd, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.7-7.2 (m, 7H), 4.7 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.3 (q, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 14H), 0.9 (t, 3H).
7		MS (ESI pos): $m/z = 435 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7-7.0$ (m, 8H), 4.7 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
8		Fp. 127°C MS (ESI pos): $m/z = 421 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 7.7-7.0 (m, 10H), 4.7-4.6 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, ca. 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).
9		MS (ESI pos): $m/z = 435 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 7.7-7.1 (m, 9H), 6.7 (m, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7-3.2 (m), 3.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.4 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).
10		MS (ESI pos): $m/z = 451 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 7.7-6.8 (m, 9H), 4.7 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5-3.2 (m), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
11		MS (ESI pos): $m/z = 465$ ($M+H$)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta =$ 7.65 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 8H), 4.9 (t, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).
12		MS (ESI pos): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺ ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta =$ 7.65 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 9H), 4.9 (t, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.2 (s, 3H).
13		MS (ESI pos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺ ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta =$ 7.65 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 8H), 4.9 (t, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.2 (s, 3H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
14		MS (ESI pos): $m/z = 433$ (M+H) ⁺
15		MS (ESI pos): $m/z = 465$ (M+H) ⁺
16		MS (ESI pos): $m/z = 463$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta =$ 11.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 2H), 7.3-7.0 (m, 4H), 5.4 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.5 – 4.3 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 1,15 (m, 6H), weitere Signale (3.5 – 1.5 ppm)

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
17		MS (ESI pos): $m/z = 453 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7\text{-}7.0$ (m, 7H), 4.7 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m), 2.3 (m, 5H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).
18		MS (ESI pos): $m/z = 483 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.65$ (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 7H), 4.9 (t, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 4H), 2.2 (m, 5H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).
19		MS (ESI pos): $m/z = 435 (M+H)^+$ $\alpha_D^{20} = +4.1^\circ$ [$c=1.0$, CH_3OH] Aus Beispiel 2 durch Chromatographie (Chiralpak AD, 20μ, 350×30 mm, iso-Hexan / iso-Propanol 2:1), unpolarere Komponente

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
20		MS (ESI pos): $m/z = 435 (M+H)^+$ $\alpha_D^{20} = -3.0^\circ [c=1.2, CH_3OH]$ Aus Beispiel 2 durch Chromatographie (Chiralpak AD, 20μ, 350*30 mm, iso-Hexan / iso-Propanol 2:1), polarere Komponente
21		MS (ESI pos): $m/z = 449 (M+H)^+$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.15$ (s, 0.5H), 7.8 - 7.7 (m, 1.5H), 7.4-7.0 (m, 6H), 4.7- 4.4 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, ca. 2H), 2.4-2.1 (m, 8H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H). Gemisch zweier Tautomerer/Rotamerer
22		MS (ESI pos): $m/z = 479 (M+H)^+$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.15$ (s, 0.5H), 7.8 - 7.7 (m, 1H), 7.4-7.0 (m, 6.5H), 4.9 (m, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (dd, 4H), 2.4-2.1 (m, 8H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.25 (s, 3H). Gemisch zweier Tautomerer/Rotamerer
23		MS (ESI pos): $m/z = 471 (M+H)^+$ ^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.3$ -7.3 (m, 12H), 5.1 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
24		MS (ESI pos): $m/z = 501 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.3 - 7.3$ (m, 12H), 5.1 (d, 2H), 4.9 (t, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.6-3.3 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).
25		MS (ESI pos): $m/z = 469 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.3 - 7.3$ (m, 12H), 5.1 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 14H), 0.9 (s, 3H).
26		MS (ESI pos): $m/z = 449 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7$ (m, 2H), 7.4 - 7.1 (m, 3H), 7.0 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.7- 4.4 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 3.5-3.2 (m), 2.2 (m, 8H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.1 (d, 3H).
27		MS (ESI pos): $m/z = 479 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7$ (d, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 4H), 7.0 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.9 (m, 2H), 4.7- 4.4 (m, 3H), 3.5 (m, 4H), 2.2 (m, 8H), 1.9-1.3 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Abkürzungen:**

RPMI 1640 Medium from Gibco, Invitrogen Corporation, Karlsruhe, Germany

FCS Fetal Calf Serum

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von durch Retroviren
5 hervorgerufenen Erkrankungen kann in folgenden Assay-Systemen gezeigt werden:

In vitro Assays**HIV-Infektion in Zellkultur**

Der HIV-Test wird mit Modifikationen nach der Methode von Pauswels et al. [vgl. *Journal of Virological Methods* **1988**, 20, 309-321] durchgeführt.

- 10 Normale menschliche Blutlymphozyten (PBL's) werden über Ficoll-Hypaque angereichert und im RPMI 1640 Medium, 20% fötales Kälberserum mit Phythaemagglutinin (90 µg/ml) und Interleukin-2 (40 U/ml) stimuliert. Zur Infektion mit dem infektiösen HIV werden PBL's pelletiert und das Zellpellet anschließend in 1 ml einer geeignet verdünnten HIV-Virusadsorptionslösung suspendiert und 1 Stunde bei 37°C inkubiert.
- 15 Alternativ werden z.B. HIV-suszeptible H9-Zellen (ATCC oder NIAID, USA) oder C8166-Zellen (ATCC, USA) anstelle von normalen menschlichen Blutlymphozyten zur Testung der antiviralen Effekte der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt. Infizierte H9-Zellen werden für Testzwecke im RPMI 1640 Medium, 2% fötales Kälberserum, gezüchtet.

- Die Virusadsorptionslösung wird zentrifugiert und das infizierte Zellpellet in Wachstumsmedium
20 aufgenommen, so dass 1×10^5 Zellen pro ml eingestellt sind. Die derart infizierten Zellen werden ca. 1×10^4 Zellen/Napf in die Näpfe von 96er Mikrotiterplatten pipettiert (Pelletinfektion). Alternativ wird das HIV erst nach Zubereitung der Substanzverdünnungen in den Mikrotiterplatten und nach Zugabe der Zellen separat zupipettiert (Überstandsinfektion).

- Die erste vertikale Reihe der Mikrotiterplatte enthält nur Wachstumsmedium und Zellen, die nicht
25 infiziert, aber ansonsten genauso wie oben beschrieben, behandelt werden (Zellkontrolle). Die zweite vertikale Reihe der Mikrotiterplatte erhält nur HIV-infizierte Zellen (Viruskontrolle) in Wachstumsmedium. Die übrigen Näpfe enthalten die erfindungsgemäßen Verbindungen in

unterschiedlichen Konzentrationen, ausgehend von den Näpfen der 3. vertikalen Reihe der Mikrotiterplatte, von der die Prüfsubstanzen in 2er Schritten 2^{10} -fach verdünnt werden.

Alternativ werden Überstandsinfektionen durchgeführt (s.o.), bei denen die Zellen in 96-well Platten ausgesät werden. Das HIV-Virus wird dann in einem Volumen von 50 μ l zugesetzt.

- 5 Die Testansätze werden so lange bei 37°C inkubiert, bis in der unbehandelten Viruskontrolle die für das HIV typische Syncytienbildung auftritt (zwischen Tag 3 und 6 nach Infektion), die dann entweder mikroskopisch oder über p24 ELISA Nachweisverfahren (Vironostika, BioMerieux, The Netherlands) oder mittels Alamar Blue Indikator Farbstoff photometrisch oder fluorimetrisch ausgewertet wird. In der unbehandelten Viruskontrolle resultieren unter diesen Testbedingungen
- 10 etwa 20 – 100 Syncytien, während die unbehandelte Zellkontrolle keine Syncytien aufweist. Entsprechend zeigt der ELISA Test Werte kleiner 0.1 für die Zellkontrollen und Werte zwischen 0.1 und 2.9 für die Viruskontrollen auf. Die photometrische Auswertung der Alamar Blue behandelten Zellen zeigt für die Zellkontrollen Extinktionen kleiner 0.1 auf, während die Viruskontrollen Werte zwischen 0.1 und 3 bei entsprechenden Wellenlängen aufweisen.
- 15 Die IC_{50} -Werte werden als die Konzentration der behandelten und infizierten Zellen ermittelt, bei der 50% (ca. 20 – 100 Syncytien) der virusinduzierten Syncytien durch die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Verbindung unterdrückt sind. Entsprechend werden die Cut off-Werte beim ELISA Test und bei der photometrischen oder fluorimetrischen Bestimmung mittels Alamar Blue gesetzt. Neben der Bestimmung der antiviralen Effekte werden die behandelten Zellkulturen auch
- 20 hinsichtlich zytotoxischer, zytostatischer oder zytologischer Veränderungen sowie hinsichtlich Löslichkeit mikroskopisch untersucht. Wirkverbindungen, die im Konzentrationsbereich der Wirkung zellverändernde, zytotoxische Befunde zeigen, werden nicht in ihrer antiviralen Wirksamkeit beurteilt.

- Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen HIV infizierte Zellen vor der
- 25 virusinduzierten Zellzerstörung schützen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengestellt.

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (μM), H9 Zellen, 2% FCS	IC ₅₀ (μM), H9 Zellen, 20% FCS
1	0.1	0.1
2	0.4	0.15
8	1.5	1.5
11	4	18
16	1.5	>50
17	0.8	0.1
18	1.5	0.4
19	1.5	0.09
20	1.5	0.09
21	3	5
22	3	5
23	2	1
24	5	1
25	0.6	0.3
26	0.6	0.3
27	0.75	0.75

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch wirksam in humanen Primärzellen wie z.B. HIV-infizierten Makrophagen und T-Lymphozyten. Darüberhinaus zeigen die Verbindung Wirkung
5 gegen NRTI-, NNRTI- und Proteaseinhibitor-resistenten HIV-Isolaten.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung**

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2,5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

20 Herstellung

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

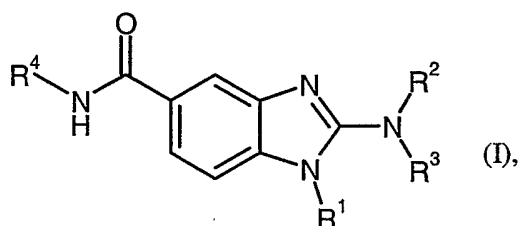
i.v. Lösung:

25 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isoton. Kochsalzlösung, Glucoselösung

5%, PEG 400 Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R¹ für Cycloheptyl steht,

 R² für C₁-C₄-Alkyl steht,

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₆-C₁₀-Aryl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

10 wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkylamino,

 R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht,

15 worin Alkyl mit 1 bis 3 Hydroxy-Gruppen substituiert sein kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

 R¹ für Cycloheptyl steht,

 R² für Methyl oder Ethyl steht,

20 worin Methyl und Ethyl substituiert sind mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl und Pyrid-4-yl,

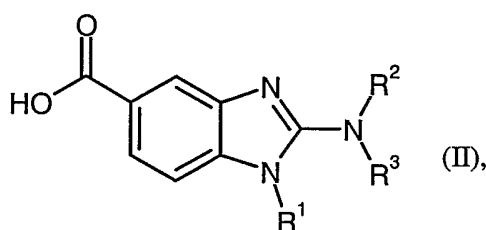
wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Methyl und Methoxy,

R^3 für Wasserstoff steht,

5 R^4 für n-Butyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1-methyl-eth-1-yl oder 2-Hydroxy-1-methyl-eth-1-yl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel

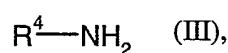


10

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel



15

in welcher

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt wird.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20 5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- 5 8. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, eines Arzneimittels nach Anspruch 5 oder eines nach Anspruch 6 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/30 A61K31/4184 A61P31/18

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 03/007945 A (BEAULIEU PIERRE LOUIS ; BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD (CA); GOULET SYLVI) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application tables 1,2	1-8
A	WO 03/053939 A (THURIEAU CHRISTOPHE ; POITOUT LYDIE (FR); BRAULT VALERIE (FR); FERRAND) 3 July 2003 (2003-07-03) page 64 - page 123	1-8
A	WO 00/43371 A (THORSETT EUGENE D ; ELAN PHARM INC (US); GRANT FRANCINE S (US); KONRAD) 27 July 2000 (2000-07-27) examples 1,2; table 1	1-8

☐ 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 November 2004

Date of mailing of the international search report

03/12/2004

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

International application No.

PCT/EP2004/008829

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 8 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03007945 A	30-01-2003	WO 03007945 A1	30-01-2003
		CA 2448737 A1	30-01-2003
		EP 1411928 A1	28-04-2004
		US 2003236251 A1	25-12-2003
WO 03053939 A	03-07-2003	FR 2833948 A1	27-06-2003
		CA 2471044 A1	03-07-2003
		EP 1467974 A1	20-10-2004
		WO 03053939 A1	03-07-2003
WO 0043371 A	27-07-2000	AU 769741 B2	05-02-2004
		AU 2513500 A	07-08-2000
		CA 2359112 A1	27-07-2000
		CN 1336921 T	20-02-2002
		EP 1147091 A2	24-10-2001
		JP 2002535316 T	22-10-2002
		NZ 512565 A	19-12-2003
		WO 0043371 A2	27-07-2000
		US 2004029873 A1	12-02-2004
		US 6545003 B1	08-04-2003
		ZA 200105312 A	27-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008829

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D235/30 A61K31/4184 A61P31/18

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/007945 A (BEAULIEU PIERRE LOUIS ; BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD (CA); GOULET SYLVI) 30. Januar 2003 (2003-01-30) in der Anmeldung erwähnt Tabellen 1,2	1-8
A	WO 03/053939 A (THURIEAU CHRISTOPHE ; POITOUT LYDIE (FR); BRAULT VALERIE (FR); FERRAND) 3. Juli 2003 (2003-07-03) Seite 64 - Seite 123	1-8
A	WO 00/43371 A (THORSETT EUGENE D ; ELAN PHARM INC (US); GRANT FRANCINE S (US); KONRAD) 27. Juli 2000 (2000-07-27) Beispiele 1,2; Tabelle 1	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* 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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/2004

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

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 8
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Anspruch 8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008829

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03007945 A	30-01-2003	WO 03007945 A1	30-01-2003
		CA 2448737 A1	30-01-2003
		EP 1411928 A1	28-04-2004
		US 2003236251 A1	25-12-2003
WO 03053939 A	03-07-2003	FR 2833948 A1	27-06-2003
		CA 2471044 A1	03-07-2003
		EP 1467974 A1	20-10-2004
		WO 03053939 A1	03-07-2003
WO 0043371 A	27-07-2000	AU 769741 B2	05-02-2004
		AU 2513500 A	07-08-2000
		CA 2359112 A1	27-07-2000
		CN 1336921 T	20-02-2002
		EP 1147091 A2	24-10-2001
		JP 2002535316 T	22-10-2002
		NZ 512565 A	19-12-2003
		WO 0043371 A2	27-07-2000
		US 2004029873 A1	12-02-2004
		US 6545003 B1	08-04-2003
		ZA 200105312 A	27-09-2002