



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 07 804 T2 2007.01.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 490 350 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 07 804.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IB03/01206

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 745 205.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/082848

(86) PCT-Anmeldetag: 21.03.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 09.10.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 29.12.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 23.08.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 18.01.2007

(51) Int Cl.⁸: C07D 309/32 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

369381 P 01.04.2002 US

(73) Patentinhaber:

Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

Borchardt, Agouron Pharmaceuticals Inc., Allen
J., San Diego, CA 92121, US; Goble, Agouron
Pharmaceuticals Inc., Michael Paul, San Diego, CA
92121, US

(54) Bezeichnung: PYRANON- UND PYRANDIONINHIBITOREN DER RNA-ABHÄNGIGEN RNA-POLYMERASE DES
HEPATITIS-C-VIRUS

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung betrifft Mittel, die Hepatitis-C-Virus (HCV)-RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) inhibieren. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung solcher Verbindungen in pharmazeutischen Zusammensetzungen und therapeutischen Behandlungen, verwendet für die Inhibition von HCV-Replikation.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein Mitglied des Genus Hepacivirus in der Familie Flaviviridae. Es ist der Hauptverursacher bzw. das hauptsächliche auslösende Mittel von viraler Non-A-, Non-B-Hepatitis und ist die Hauptursache von Transfusions-assozierter Hepatitis und ist verantwortlich für einen signifikanten Anteil von Hepatitis-Fällen weltweit. Obwohl akute HCV-Infektion oft asymptomatisch ist, lösen sich nahezu 80 % der Fälle in chronischer Hepatitis auf bzw. entwickeln sich dazu. Die persistierende Eigenschaft der HCV-Infektion ist durch ihre Fähigkeit erklärt worden, der Immunüberwachung des Wirts durch Hypermutabilität der exponierten Regionen in dem Hüllprotein E2 zu entkommen (Weiner et al., Virology 180:842-848 (1991); Weiner et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3468-3472 (1992). Etwa 60 % der Patienten entwickeln Leberkrankheit mit unterschiedlichem klinischen Ausgang, der vom asymptomatischen Trägerzustand bis zu chronisch aktiver Hepatitis und Leberzirrhose (die bei etwa 20 % der Patienten auftritt) reicht, welche stark assoziiert ist mit der Entwicklung von hepatzellulärem Karzinom (das bei etwa 1-5 % der Patienten auftritt) (für Übersichtsartikel siehe Cuthbert, Clin. Microbiol. Rev. 7:505-532 (1994); World Health Organization, Lancet 351:1415 (1998). Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass 170 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert sind, wobei geschätzte 4 Millionen davon in den Vereinigten Staaten von Amerika leben. HCV ist ein mit einer Hülle versehenes RNA-Virus, das ein einzelsträngiges Positiv-Sinn-RNA-Genom von etwa 9,5 kb Länge enthält (Choo et al., Science 244:359-362 (1989)). Das RNA-Genom enthält eine 5'-nichttranslatierte Region (5' NTR) von 341 Nukleotiden (Brown et al., Nucl. Acids Res. 20:5041-5045 (1992); Bukh et al., Proc. Natl.

[0003] Acad. Sci. USA 89:4942-4946 (1992)), einen großen offenen Leserahmen (ORF), kodierend ein einzelnes Polypeptid von 3010 bis 3040 Aminosäuren (Choo et al. (1989), supra) und eine 3'-nichttranslatierte Region (3'-NTR) variabler Länge von etwa 230 Nukleotiden (Kolykhalov et al., J. Virol. 70:3363-3371 (1996); Tanaka et al., J. Virol. 70:3307-3312 (1996)). Mittels Analogie zu anderen plus-Strang-RNA-Viren wird angenommen, dass die 3'-nichttranslatierte Region eine wichtige Rolle bei der viralen RNA-Synthese spielt. HCV ist bei der Aminosäuresequenz und Genom-Organisation ähnlich zu Flaviviren und Pestiviren (Miller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2057-2061 (1990)), und deshalb ist HCV als drittes Genus der Familie Flaviviridae klassifiziert worden (Francki et al., Arch. Virol. 2:223-233 (1991).

[0004] Studien der HCV-Replikation und die Suche für spezifische Anti-HCV-Mittel sind durch das Fehlen eines wirksamen Gewebekultursystems zur HCV-Vermehrung, die Abwesenheit eines geeigneten Kleintiermodells für die HCV-Infektion, den geringen Level an viraler Replikation und die beträchtliche genetische Heterogenität, assoziiert mit dem Virus, erschwert worden (Bartenschlager, Antivir. Chem. Chemother. 8:281-301 (1997); Simmonds et al., J. Gen. Virol. 74:2391-2399 (1993)). Das gegenwärtige Verständnis der Strukturen und Funktionen des HCV-Genoms und kodierter Proteine stammt vorwiegend von in vitro-Studien unter Verwendung verschiedener rekombinanter Systeme (Bartenschlager (1997). supra).

[0005] Die 5'-NTR ist eine der am meisten konservierten Regionen des viralen Genoms und sie spielt eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Translation des viralen Polyproteins (Bartenschlager (1997), supra). Ein einzelner langer ORF kodiert ein Polyprotein, welches co- oder post-translational in virale Strukturproteine (Core, E1 und E2) und nichtstrukturelle virale Proteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B) mittels entweder zellulärer oder viraler Proteininasen prozessiert wird (Bartenschlager (1997), supra). Die 3'-NTR besteht aus drei unterschiedlichen Regionen: eine variable Region von etwa 38 Nukleotiden, folgend auf das Stop-Kodon des Polyproteins, einen Polyuridin-Teil variabler Länge mit eingestreuten Substitutionen von Cytidinen, und 98 Nukleotide (nt) ganz am 3'-Ende, welche unter verschiedenen HCV-Isolaten hoch konserviert sind. Die Reihenfolge der Gene innerhalb des Genoms ist: NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Gakkou et al., J. Virol. 67:1385-1395 (1993)).

[0006] Die Prozessierung der Strukturproteine core (C), Hüllprotein 1 und (E1, E2), und die p7-Region wird durch Wirtssignal-Peptidasen vermittelt. Im Gegensatz dazu wird das Reifen der nichtstrukturellen (NS) Region von zwei viralen Enzymen bewerkstelligt. Das HCV-Polyprotein wird zuerst von einer Wirtssignal-Peptidase gespalten, die die Strukturproteine C/E1, E1/E2, E2/p7 und p7/NS2 erzeugt (Hijikata et al., Proc. Natl. Acad.

Sci. USA 88:5547-5551 (1991); Lin et al., J. Virol. 68:5063-5073 (1994)). Die NS2-3-Proteinase, welche eine Metallproteinase ist, spaltet dann an der NS2/NS3-Verbindung. Der NS3/4A-Proteinasekomplex (wobei NS3 eine Serienprotease ist und NS4A als ein Co-Faktor der NS3-Protease wirkt) ist dann verantwortlich für das Prozessieren an all den verbleibenden Stellen (Bartenschlager et al., J. Virol. 67:3835-3844 (1993); Bartenschlager (1997), supra). RNA-Helicase- und -NTPase-Aktivitäten sind auch in dem NS3-Protein identifiziert worden. Ein Drittel des N-terminalen NS3-Proteins bewirkt bzw. funktioniert als eine Protease, und die verbleibenden zwei Drittel des Moleküls wirken als die Helicase/ATPase, von der man glaubt, dass sie an der HCV-Replikation beteiligt ist (Bartenschlager (1997), supra). NS5A kann phosphoryliert werden und als ein putativer Co-Faktor von NS5B wirken. Das vierte virale Enzym, NS5B, ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) und eine Schlüsselkomponente, verantwortlich für Replikation des viralen RNA-Genoms (Lohmann et al., J. Virol. 71:8416-8428 (1997)). NS5B enthält das "GDD"-Sequenzmotiv, welches unter allen bis dato charakterisierten RdRps hoch konserviert ist (Poch et al., EMBO J. 8:3867-3874 (1989)).

[0007] Man denkt, dass Replikation von HCV in Membran-assoziierten Replikationskomplexen stattfindet. Innerhalb dieser wird die genomische plus-Strang-RNA in minus-Strang-RNA transkribiert, welche wiederum als eine Matrize für Synthese genomischer Nachkommen-plus-Stränge verwendet werden kann. Zumindest zwei virale Proteine scheinen an dieser Reaktion beteiligt zu sein: das NS3-Protein, welches in den Carboxy-terminalen zwei Dritteln eine Nukleosidtriphosphatase/RNA-Helicase trägt, und das NS5B-Protein, welches ein Membran-assoziiertes Phosphoprotein mit einer RNA-abhängigen RNA-Polymeraseaktivität (RdRp) ist (Hwang et al., J. Virol. 227:439-446 (1997)). Während die Rolle von NS3 bei der RNA-Replikation weniger klar ist, ist NS5B offensichtlich das Schlüsselenzym, verantwortlich für die Synthese von Nachkommen-RNA-Strängen. Unter Verwendung von rekombinanten Baculoviren, um NS5B in Insektenzellen zu exprimieren, und einer synthetischen nichtviralen RNA als ein Substrat, sind zwei enzymatische Aktivitäten als damit assoziiert identifiziert worden: eine Primerabhängige RdRp und eine terminale Transferase (TNTase)-Aktivität. Dies wurde nachfolgend durch die Verwendung des HCV-RNA-Genoms als Substrat bestätigt und weiter charakterisiert (Lohmann et al., Virology 249:108-118 (1998)). Kürzliche Studien haben gezeigt, dass NS5B mit einer C-terminalen 21-Aminosäure-Verkürzung, exprimiert in Escherichia coli, auch für in vitro-RNA-Synthese aktiv ist (Ferrari et al., J. Virol. 73:1649-1654 (1999); Yamashita et al., J. Biol. Chem. 273:15479-15486 (1998)).

[0008] Nachdem persistierende Infektion von HCV mit chronischer Hepatitis und letztendlich mit Hepatocarcinogenese in Verbindung steht, ist HCV-Replikation eines der Ziele, um HCV-Reproduktion auszulöschen und heptozelluläres Karzinom zu verhindern. Unglücklicherweise sind gegenwärtige Behandlungsvorgehensweisen für HCV-Infektion durch relativ schlechte Wirksamkeit und ein unvorteilhaftes Nebenwirkungsprofil gekennzeichnet. Deshalb wird eine intensive Anstrengung auf die Entdeckung von Molekülen zur Behandlung dieser Krankheit gerichtet. Diese neuen Vorgehensweisen beinhalten die Entwicklung prophylaktischer und therapeutischer Impfstoffe, die Identifizierung von Interferonen mit verbesserten pharmakokinetischen Charakteristika, und die Entdeckung von Arzneimitteln, entworfen, um die Funktion der drei viralen Hauptproteine zu inhibieren: Protease, Helicase und Polymerase. Auch das HCV-RNA-Genom selbst, insbesondere das IRES-Element, wird aktiv als ein antivirales Ziel unter Verwendung von Antisense-Molekülen und katalytischen Ribozymen ausgenutzt. Für einen Übersichtsartikel siehe Wang et al., Prog. Drug Res. 55:1-32 (2000).

[0009] Spezielle Therapien für HCV-Infektion beinhalten α-Interferon allein und die Kombination von α-Interferon mit Ribavirin. Es ist gezeigt worden, dass diese Therapien bei einem Anteil der Patienten mit chronischer HCV-Infektion wirksam sind (Marcellin et al., Ann. Intern. Med. 127:875-881 (1997); Zeuzern et al., Hepatology 28:245:252 (1998)). Die Verwendung von Antisense-Oligonukleotiden für die Behandlung von HCV-Infektion ist auch vorgeschlagen worden (Anderson et al., US-Patent Nr. 6 174 868 (2001)) sowie die Verwendung von freien Gallensäuren, wie zum Beispiel Ursodesoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure, oder konjugierten Gallensäuren, wie zum Beispiel Tauroursodesoxycholsäure (Ozeki, US-Patent Nr. 5 846 964 (1998)). Phosphonoameisensäureester sind auch als verwendbar bei der Behandlung einer Anzahl viraler Infektionen einschließlich HCV vorgeschlagen worden (Helgstrand et al., US-Patent Nr. 4 591 583 (1986)). Impfstoffentwicklung wurde durch den hohen Grad an Immunevasion und das Fehlen von Schutz gegen Reinfektion, selbst mit dem gleichen Inokulum, erschwert (Wyatt et al., J. Virol. 72:1725-1730 (1998)).

[0010] Die Entwicklung von Klein-Molekül-Inhibitoren, gerichtet gegen spezifische virale Ziele, ist ein Fokus der anti-HCV-Forschung geworden. Die Bestimmung von Kristallstrukturen für NS3-Protease (Kim et al., Cell 87:343-355 (1996); Love et al., Cell 87:331-342 (1996)) und NS3-RNA-Helicase (Kim et al., Structure 6:89-100 (1998)) hat wichtige strukturelle Einsicht für das rationale Design spezifischer Inhibitoren geliefert.

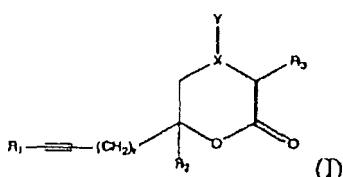
[0011] NS5B, die RNA-abhängige RNA-Polymerase, ist außerdem ein nützliches virales Ziel für Klein-Molekül-Inhibitoren. Studien mit Pestiviren haben gezeigt, dass die kleine Verbindung VP32947 (3-[(2-Dipropyl-

(mino)-ethyl)-thio]-5H-1,2,4-triazino-[5,6-b]-indol) ein wirksamer Inhibitor von Pestivirus-Replikation ist und inhibiert höchst wahrscheinlich das NS5B-Enzym, weil resistente Stämme in diesem Gen mutiert sind (Baginski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:7981-7986 (2000)). Inhibition von RdRp-Aktivität durch (-)- β -L-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin-5'-triphosphat (3TC; Lamivudintriphosphat) und Phosphonoessigsäure ist auch beobachtet worden (Ishii et al., Hepatology 29:1227-1235 (1999)). Nichtsdestotrotz besteht nach wie vor ein Bedürfnis für Nicht-Peptid-, Klein-Molekül-Verbindungen, die HCV-RdRp-Inhibitoren sind und die wünschenswerte oder verbesserte physikalische und chemische Eigenschaften, geeignet für pharmazeutische Anwendungen, aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung ist auf Verbindungen gerichtet, die als Inhibitoren der Hepatitis C-Virus-RNA-abhängigen RNA-Polymerase fungieren. Die Erfindung ist auch auf die Verwendung derartiger Verbindungen in pharmazeutischen Zusammensetzungen und therapeutischen Behandlungen gerichtet, die zur Inhibierung der HCV-Replikation nützlich sind.

[0013] Unter einem allgemeinen Gesichtspunkt ist die Erfindung auf Verbindungen gerichtet, die durch Formel I dargestellt werden:



worin:

r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

Y = O oder -O(CH_m)_n ist, worin m 2 oder 3 ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;

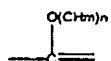
X



ist, wenn Y = -O(CH_m)_n ist und X



ist, wenn Y = O ist; oder X und Y zusammen genommen



darstellen;

R₁ Wasserstoff oder eine Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylgruppe ist, die unsubstituiert ist oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Heteroalkyl; Alkenyl; Alkinyl; Aryl; Cycloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; Alkoxy; -(CH₂)_zCN, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen, die unsubstituiert sind oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Heteroalkyl; Alkenyl; Alkinyl; Aryl; Cycloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; Alkoxy; -(CH₂)_zCN, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO₂)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen; und

R₂ eine Cyclopentylgruppe ist, die unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Alkenyl; Aryl; Cy-

cloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; $-(CH_2)_zCN$, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHS(H); -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen; und

R₃ Wasserstoff, =S, oder SH unsubstituiert oder substituiert mit einer Arylgruppe ist;

[0014] Die Erfindung ist auch auf pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel I gerichtet. Derartige Verbindungen und Salze werden hierin manchmal als "HCV-inhibierende Mittel" bezeichnet.

[0015] Die Erfindung ist des Weiteren auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die jeweils eine effektive HCV-inhibierende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen. Die Erfindung stellt auch eine Verbindung oder ein Salz der Formel I zur Verwendung als einen Inhibitor der HCV-Polymeraseaktivität zur Verfügung.

[0016] Des Weiteren stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer effektiven Menge einer Verbindung oder eines Salzes der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibition der HCV-Polymeraseaktivität in Säugetiergebebe oder menschlichem Gewebe zur Verfügung. Ferner ist die Erfindung auf eine derartige Verwendung gerichtet, wobei die Verbindung oder das Salz der Formel I oral oder intravenös an einen Menschen verabreicht wird.

[0017] Andere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung ersichtlich, die die Erfindung und deren bevorzugte Ausführungsformen veranschaulicht.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG UND BEVORZUGTE AUSFÜHRUNGSFORMEN

HCV-inhibierende Mittel

[0018] Wie hierin verwendet, werden die Begriffe "umfassend" und "enthaltend" in ihrer offenen, nicht einschränkenden Bedeutung verwendet.

[0019] Gemäß einer auf diesem Gebiet verwendeten Konvention wird das Symbol



in den Strukturformeln hierin dazu verwendet, die Bindung darzustellen, die der Anbindungspunkt der Gruppierung oder des Substituenten an den Kern oder die Grundgerüststruktur ist. In Übereinstimmung mit einer anderen Konvention sind in einigen Strukturformeln hierin die Kohlenstoffatome und deren gebundene Wasserstoffatome nicht explizit dargestellt, beispielsweise stellt



eine Methyl-Gruppe dar,



stellt eine Ethyl-Gruppe dar,



stellt eine Cyclopentyl-Gruppe dar, usw.

[0020] Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff "Alkyl" eine verzweigt-kettige oder geradkettige (lineare) paraffinische Kohlenwasserstoffgruppe (gesättigte aliphatische Gruppe) mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in ihrer Kette, die allgemein durch die Formel C_kH_{2k+1} darstellt werden kann, worin k eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist. Beispiele von Alkyl-Gruppen beinhalten Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl und dergleichen. Ein "Niederalkyl" soll eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in ihrer Kette bedeuten. Der Begriff "Heteroalkyl" bezieht sich auf eine geradkettige oder ver-

zweigtkettige Alkyl-Gruppe mit 2 bis 12 Atomen in der Kette, von denen eines oder mehr ein Heteroatom ist, das aus S, O und N ausgewählt ist. Exemplarische Heteroalkyle beinhalten Alkylether, sekundäre und tertiäre Amine, Alkylsulfide und dergleichen.

[0021] Der Begriff "Alkenyl" bedeutet eine verzweigtkettige oder geradkettige olefinische Kohlenwasserstoffgruppe (ungesättigte aliphatische Gruppe mit einer oder mehr Doppelbindungen), die 2 bis 12 Kohlenstoffatome in ihrer Kette enthalten. Exemplarische Alkenyle beinhalten Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, Isobutetyl und dergleichen.

[0022] Der Begriff "Alkinyl" bedeutet eine verzweigtkettige oder geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehr Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen, und mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen in ihrer Kette. Exemplarische Alkinyle beinhalten Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl, 2-Methylbut-2-inyl und dergleichen.

[0023] Der Begriff "Carbozyklus" bezieht sich auf eine gesättigte, teilweise gesättigte, ungesättigte oder aromatische, monocyclische oder kondensierte oder nicht-kondensierte polycyclische Ringstruktur mit nur Kohlenstoffringatomen (keine Heteroatome, d.h. Nicht-Kohlenstoffringatome). Exemplarische Carbozyklen beinhalten Cycloalkyl-, Aryl- und Cycloalkyl-Arylgruppen.

[0024] Der Begriff "Heterozyklus" bezieht sich auf eine gesättigte, teilweise gesättigte, ungesättigte oder aromatische, monocyclische oder kondensierte oder nicht-kondensierte polycyclische Ringstruktur mit einem oder mehr Heteroatomen, die aus N, O und S ausgewählt sind. Exemplarische Heterozyklen beinhalten Heterocycloalkyl-, Heteroaryl- und Heterocycloalkyl-Heteroarylgruppen.

[0025] Eine "Cycloalkylgruppe" soll eine gesättigte oder teilweise gesättigte, monocyclische oder kondensierte oder spiro-polycyclische Ringstruktur mit insgesamt 3 bis 18 Kohlenstoffringatomen (jedoch keine Heteroatome) bedeuten. Exemplarische Cycloalkyle beinhalten Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Adamantyl und derartige Gruppen.

[0026] Eine "Heterocycloalkylgruppe" soll eine monocyclische oder kondensierte oder spiro-polycyclische Ringstruktur bedeuten, die gesättigt oder teilweise gesättigt ist und insgesamt 3 bis 18 Ringatome aufweist, die 1 bis 5 Heteroatome beinhalten, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Veranschaulichende Beispiele für Heteroarylgruppen beinhalten Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aziridinyl und derartige Gruppen.

[0027] Der Begriff "Aryl" bedeutet eine aromatische monocyclische oder kondensierte oder spiropolycyclische Ringstruktur mit insgesamt 4 bis 18 Ringkohlenstoffatomen (keine Heteroatome). Exemplarische Aryl-Gruppen beinhalten Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und dergleichen.

[0028] Eine "Heteroaryl-Gruppe" soll eine monocyclische oder kondensierte oder spiro-polycyclische aromatische Ringstruktur mit 4 bis 18 Ringatomen bedeuten, die 1 bis 5 Heteroatome beinhalten, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Veranschaulichende Beispiele von Heteroaryl-Gruppen beinhalten Pyrrolyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Furyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Indolyl, Chinalinyl, Chinoxalinyl, Benzthiazolyl, Benzodioxinyl, Benzodioxolyl, Benzooxazolyl und dergleichen.

[0029] Der Begriff "Alkoxy" soll die Gruppe -OR_a bedeuten, worin R_a eine Alkylgruppe ist. Exemplarische Alkoxy-Gruppen beinhalten Methoxy, Ethoxy, Propoxy und dergleichen. "Niederalkoxy"-Gruppen haben Alkyl-Gruppierungen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0030] Der Begriff "Halogen" steht für Chlor, Fluor, Brom oder Iod. Der Begriff "Halo" steht für Chloro, Fluoro, Bromo oder Iodo.

[0031] Der Begriff "substituiert" bedeutet, dass die spezielle Gruppe oder Gruppierung einen oder mehr Substituenten trägt. Der Begriff "unsubstituiert" bedeutet, dass die spezielle Gruppe keine Substituenten trägt. Der Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die spezielle Gruppe unsubstituiert oder mit einem oder mehr Substituenten substituiert ist.

[0032] Ein "HCV-inhibierendes Mittel" bedeutet eine durch Formel I dargestellte Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Prodrug oder Solvat davon.

[0033] Ein "Prodrug" ist eine Verbindung, die unter physiologischen Bedingungen oder durch Solvolyse in die spezielle Verbindung oder in ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer derartigen Verbindung umgewandelt werden kann. Prodrugs einer Verbindung können unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Routinetechniken identifiziert werden. Vergleiche dazu beispielsweise Bertolini et al., J. Med. Chem., (1997) 40:2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci., 86(7):765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., (1995) 34:220-230; Bodor, Advances in Drug Res., (1984) 13:224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krosgaard-Larsen et al. (Hrsg.), Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., J. Chromatogr. B. (2000) 748:281-293; Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, (1992) 10(8):601-605; und Prox et al., Xenobiol. (1992) 3(2):103-112.

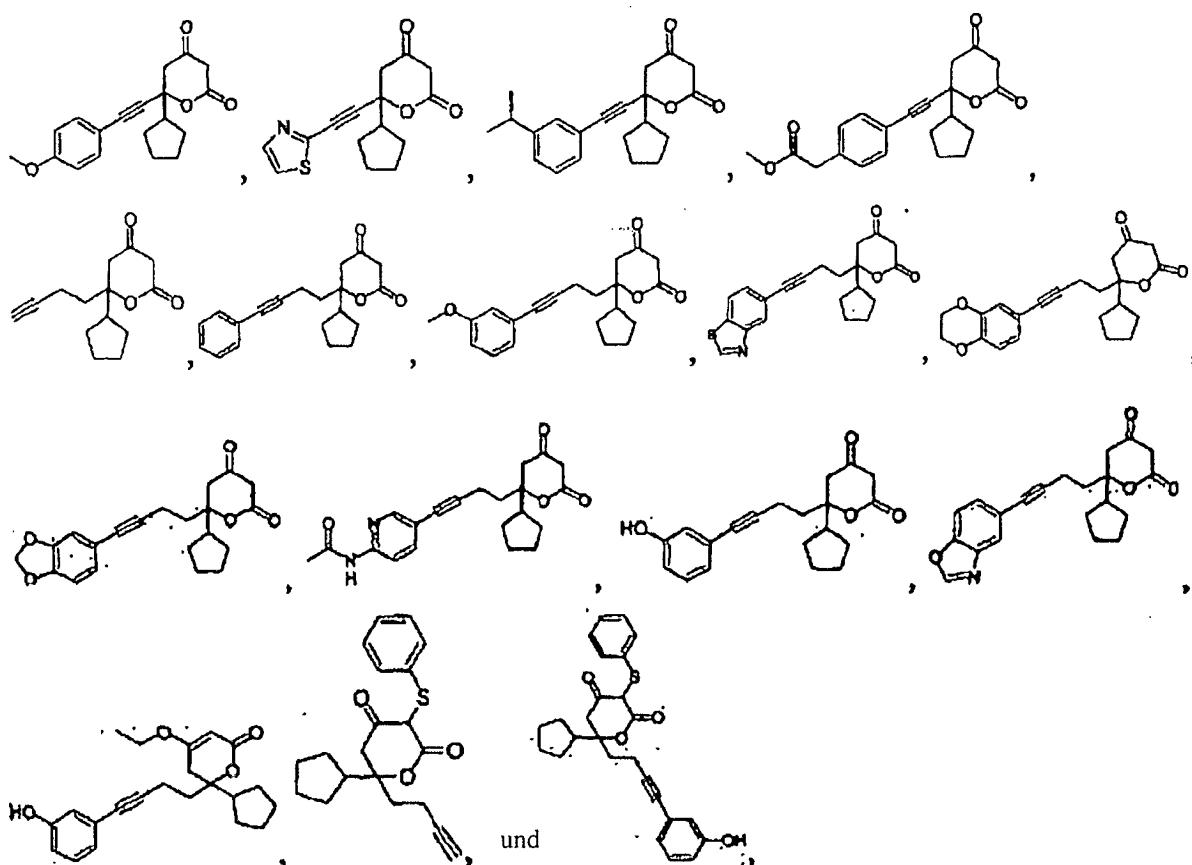
[0034] Ein "Solvat" soll eine pharmazeutisch annehmbare Solvatform einer speziellen Verbindung bedeuten, die die biologische Wirksamkeit einer derartigen Verbindung beibehält. Beispiele von Solvaten beinhalten erfindungsgemäße Verbindungen in Kombination mit Wasser, Isopropanol, Ethanol, Methanol, DMSO, Ethylacetat, Essigsäure oder Ethanolamin. Ein "pharmazeutisch annehmbares Salz" soll ein Salz bedeuten, das die biologische Wirksamkeit der freien Säuren oder Basen der speziellen Verbindungen beibehält und das biologisch anderweitig nicht wünschenswert ist. Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Salzen beinhalten Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Metaphosphat, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Acetate, Propionate, Decanoate, Caprylate, Acrylate, Formiate, Isobutyrate, Caproate, Heptanoate, Propiolate, Oxalate, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Butin-1,4-dioate, Hexin-1,6-dioate, Benzoate, Chlorobenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Hydroxybenzoate, Methoxybenzoate, Phthalate, Sulfonate, Xylolsulfonate, Phenylacetate, Phenylpropionate, Phenylbutyrate, Citrate, Lactate, γ -Hydroxybutyrate, Glykolate, Tartrate, Methansulfonate, Propansulfonate, Naphthalin-1-sulfonate, Naphthalin-2-sulfonate und Mandelate. Ist die erfindungsgemäße Verbindung eine Base, kann ein erwünschtes Salz durch ein geeignetes, im Stand der Technik bekanntes Verfahren hergestellt werden, einschließlich der Behandlung der freien Base mit einer anorganischen Säure wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure; Bromwasserstoffsäure; Schwefelsäure; Salpetersäure; Phosphorsäure; und dergleichen, oder mit einer organischen Säure wie Essigsäure; Maleinsäure; Bernsteinsäure; Mandelsäure; Fumarsäure; Malonsäure; Brenztraubensäure; Oxalsäure; Glykolsäure; Salicylsäure; Pyranosidylsäure wie Glucuronsäure oder Galacturonsäure; alpha-Hydroxysäure wie Zitronensäure oder Weinsäure; Aminosäure wie Asparaginsäure oder Glutaminsäure; aromatische Säure wie Benzoesäure oder Zimtsäure; Sulfonsäure wie p-Toluolsulfonsäure oder Ethansulfonsäure; und dergleichen. Ist eine erfindungsgemäße Verbindung eine Säure, kann ein gewünschtes Salz durch ein geeignetes, im Stand der Technik bekanntes Verfahren hergestellt werden, einschließlich der Behandlung der freien Säure mit einer anorganischen oder organischen Base wie einem Amin (primär, sekundär oder tertiär); einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid; oder dergleichen. Veranschaulichende Beispiele geeigneter Salze beinhalten organische Salze, die von Aminosäuren wie Glycerin und Arginin; Ammoniak, primären, sekundären oder tertiären Aminen; sowie cyclischen Aminen wie Piperidin, Morpholin und Piperazin abgeleitet sind; sowie anorganische Salze, die von Natrium, Calcium, Kalium, Magnesium, Mangan, Eisen, Kupfer, Zink, Aluminium und Lithium abgeleitet sind.

[0035] Im Fall von Verbindungen, Salzen oder Solvaten, die Feststoffe sind, ist es für den Fachmann selbstverständlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, Salze und Solvate in verschiedenen polymorphen oder kristallinen Formen existieren können, die alle innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung und spezieller Formen liegen sollen.

[0036] In manchen Fällen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen chirale Zentren besitzen. Wenn chirale Zentren vorliegen, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als einzelne Stereoisomere, Racemate und/oder Gemische von Enantiomeren und/oder Diastereomeren vorliegen. Sämtliche derartigen einzelnen Stereoisomere, Racemate und Gemische davon sollen innerhalb des breiten Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

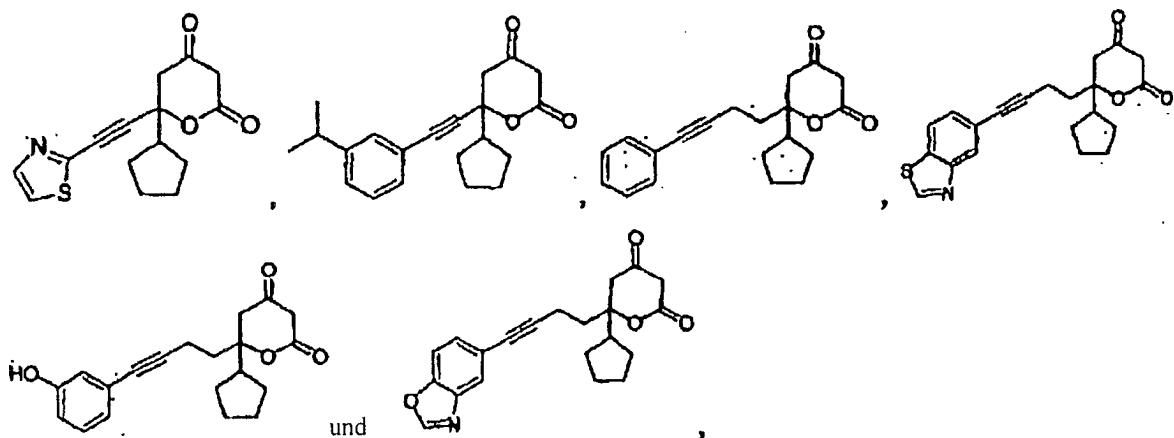
[0037] Wie es für einen Fachmann auf dem Gebiet allgemein selbstverständlich ist, ist eine optisch reine Verbindung eine solche, die enantiomer rein ist. Wie hierin verwendet, soll hier der Begriff "optisch rein" eine Verbindung bedeuten, die zumindest eine ausreichende Aktivität umfasst. Vorzugsweise umfasst eine optisch reine Menge eines einzelnen Enantiomers, um eine Verbindung mit der gewünschten pharmakologisch reinen Verbindung der Erfindung zu erzielen, mindestens 90 % eines einzelnen Enantiomers (80 % Enantiomeren-Überschuss), stärker bevorzugt mindestens 95 % (90 % e.e.), sogar noch stärker bevorzugt mindestens 97,5 % (95 % e.e.), und am stärksten bevorzugt mindestens 99 % (98 % e.e.).

[0038] Exemplarische Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die durch die Formel I dargestellt werden, beinhalten:



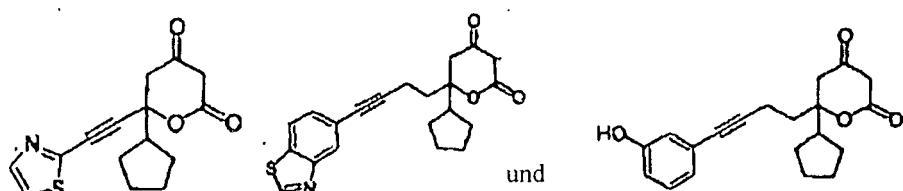
sowie pharmazeutisch annehmbare Salze, Prodrugs und Solvate davon.

[0039] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung der Formel I beinhalten:



sowie pharmazeutisch annehmbare Salze, Prodrugs und Solvate davon.

[0040] Stärker bevorzugte Verbindungen der Erfindung der Formel I beinhalten:



sowie pharmazeutisch annehmbare Salze, Prodrugs und Solvate davon.

[0041] Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der

Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Prodrugs oder Solvats davon zur Inhibierung der HCV-RdRp-Aktivität gerichtet. Beispielsweise kann die HCV-Aktivität in einem Säugetiergebebe inhibiert werden, indem ein erfindungsgemäßes HCV-inhibierendes Mittel verabreicht wird.

[0042] "Behandeln" oder "Behandlung" soll mindestens die Linderung einer Schädigung oder eines Krankheitszustands bei einem Säugetier, wie zum Beispiel einem Menschen, die/der durch die Inhibierung der HCV-Aktivität gemildert wird, bedeuten und beinhaltet: (a) eine prophylaktische Behandlung bei einem Säugetier, insbesondere wenn man gefunden hat, dass das Säugetier für den Krankheitszustand prädisponiert ist, die Diagnose seines Vorliegens jedoch noch nicht gestellt ist; (b) ein Inhibieren des Krankheitszustands; und/oder (c) ein Mildern, entweder vollständig oder teilweise, des Krankheitszustands.

[0043] Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der HCV-Aktivität kann durch ein beliebiges der im Stand der Technik zugänglichen, geeigneten Methoden gemessen werden, was in vivo- und in vitro-Assays beinhaltet. Ein Beispiel eines geeigneten Assays für Aktivitätsmessungen ist der hierin beschriebene HCV-Polymerase-Inhibierungs-Assay.

[0044] Die Verabreichung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Prodrugs, Salze und Solvate kann gemäß beliebiger von den anerkannten Verabreichungsarten durchgeführt werden, die dem Fachmann auf diesem Gebiet zugänglich sind. Veranschaulichende Beispiele geeigneter Verabreichungsarten beinhalten oral, nasal, parenteral, topisch, transdermal und rektal. Orale und intravenöse Abgaben sind bevorzugt.

[0045] Ein HCV-Inhibierungsmittel kann als eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer beliebigen geeigneten pharmazeutischen Form verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Formen beinhalten feste, halbfeste, flüssige oder lyophilisierte Formulierungen wie Tabletten, Pulver, Kapseln, Suppositorien, Suspensionen, Liposome und Aerosole. Das HCV-inhibierende Mittel kann als eine Lösung unter Verwendung einer beliebigen aus einer Vielzahl an Methodologien hergestellt werden. Beispielsweise kann das HCV-inhibierende Mittel mit Säure (z.B. 1M HCl) gelöst und mit einem ausreichenden Volumen einer Lösung von 5 % Dextrose in Wasser (D5W) verdünnt werden, um die erwünschte Endkonzentration des HCV-inhibierenden Mittels zu erreichen (z.B. etwa 15 mM).

[0046] Alternativ dazu kann eine Lösung von D5W, die etwa 15 mM HCl enthält, verwendet werden, um eine Lösung des HCV-inhibierenden Mittels bei der geeigneten Konzentration zu liefern. Des Weiteren kann das HCV-inhibierende Mittel als eine Suspension beispielsweise unter Verwendung einer 1 %igen Lösung von Carboxymethylcellulose (CMC) hergestellt werden.

[0047] Annehmbare Verfahren zur Herstellung geeigneter pharmazeutischer Formen der pharmazeutischen Zusammensetzungen sind dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt oder können von ihm routinemäßig bestimmt werden. Beispielsweise können pharmazeutische Zubereitungen herkömmlichen Techniken des pharmazeutischen Chemikers folgend hergestellt werden, was Stufen wie Vermischen, Granulieren und Komprimieren, wenn dies notwendig ist, für Tablettenformen oder Vermischen, Einfüllen und Lösen der Ingredienzen, wie es geeignet ist, einschließt, um die gewünschten Produkte zur oralen, parenteralen, topischen, intravaginalen, intranasalen, intrabronchialen, intraokularen, intraauralen und/oder rektalen Verabreichung zu ergeben.

[0048] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch geeignete Exzipienten, Verdünnungsmittel, Vehikel und Träger sowie andere pharmazeutische aktive Mittel in Abhängigkeit von der beabsichtigten Verwendung enthalten. Feste oder flüssige pharmazeutisch annehmbare Träger, Verdünnungsmittel, Vehikel oder Exzipienten können in den pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt werden. Veranschaulichende feste Träger beinhalten Stärke, Lactose, Calciumsulfatdihydrat, Terra alba, Saccharose, Talk, Gelatine, Pektin, Akazin, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Veranschaulichende flüssige Träger beinhalten Sirup, Erdnussöl, Olivenöl, Kochsalzlösung und Wasser. Die Träger oder das Verdünnungsmittel können ein geeignetes Material zur anhaltenden Freisetzung wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, allein oder mit einem Wachs, beinhalten. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, kann die Zubereitung in der Form eines Sirups, eines Elixiers, einer Emulsion, einer Weichgelatinekapsel, einer sterilen injizierbaren Flüssigkeit (z.B. einer Lösung) oder einer nicht-wässrigen oder wässrigen flüssigen Suspension sein.

[0049] Eine Dosis der pharmazeutischen Zusammensetzung enthält mindestens eine therapeutisch wirksame Menge des HCV-inhibierenden Mittels und besteht vorzugsweise aus einer oder mehreren pharmazeutischen Dosierungseinheiten. Die ausgewählte Dosis kann an ein Säugetier, beispielsweise einen menschlichen Patienten, das/der einer durch Inhibition von HCV-Aktivität vermittelten Behandlung bedarf, durch eine be-

liebige bekannte oder geeignete Methode zur Verabreichung der Dosis verabreicht werden, was topisch, zum Beispiel als eine Salbe oder Creme; oral; rektal, zum Beispiel als ein Suppositorium; parenteral durch Injektion; intravenös; oder kontinuierlich durch intravaginale, intranasale, intrabronchiale, intraaurale oder intraokulare Infusion einschließt. Wenn die Zusammensetzung in Verbindung mit einem cytotoxischen Wirkstoff verabreicht wird, kann die Zusammensetzung vor, mit und/oder nach dem Einführen des cytotoxischen Wirkstoffs verabreicht werden. Wenn die Zusammensetzung jedoch in Verbindung mit Radiotherapie verabreicht wird, wird die Zusammensetzung vorzugsweise eingeführt, bevor mit der Radiotherapie begonnen wird.

[0050] Die Ausdrücke "therapeutisch wirksame Menge" und "wirksame Menge" sollen die Menge eines erfindungsgemäßen Mittels bedeuten, die bei Verabreichung an ein Säugetier, das einer Behandlung bedarf, dazu ausreichend ist, dass die Behandlung eine Milderung der Schädigungs- oder Krankheitszustände durch die Inhibition der HCV-Aktivität bewirkt, beispielsweise zur Verstärkung von Antikrebs-Therapien oder zur Inhibition von Neurotoxizität infolge eines Schlaganfalls, eines Kopftraumas und neurodegenerativer Erkrankungen. Die Menge einer gegebenen Verbindung der vorliegenden Erfindung, die therapeutisch wirksam sein wird, wird in Abhängigkeit von Faktoren wie der speziellen Verbindung, dem Krankheitszustand und seiner Schwere, der Identität und der Charakteristika des zu behandelnden Säugetiers, variieren, wobei die Menge durch den Fachmann routinemäßig bestimmt werden kann.

[0051] Man wird schätzen, dass die tatsächlichen Dosierungen der in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten HCV-inhibierenden Mittel nach den Eigenschaften des speziellen verwendeten Mittels, der speziellen formulierten Zusammensetzung, der Art der Verabreichung und der speziellen Stelle und dem Patienten und dem Zustand, der zu behandeln ist, ausgewählt werden wird. Optimale Dosierungen für ein gegebenes Krankheitsbild können vom Fachmann unter Verwendung herkömmlicher Dosierungsbestimmungstests festgelegt werden. Zur oralen Verabreichung beträgt beispielsweise eine Dosis, die eingesetzt werden kann, etwa 0,001 bis etwa 1 000 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht, und sogar stärker bevorzugt etwa 1 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht, wobei die Abläufe der Behandlung in geeigneten Intervallen wiederholt werden.

BEISPIELE

[0052] Spezielle Beispiele verschiedener erfindungsgemäßer Verbindungen können vorteilhafterweise hergestellt werden, wie es in den nachstehenden Beispielen dargelegt ist.

[0053] Die Strukturen der Verbindungen der folgenden Beispiele wurden durch eine oder mehr der folgenden Methoden bestätigt: Magnetische Protonenresonanz-Spektroskopie, Infrarot-Spektroskopie, Elementaranalyse, Massenspektrometrie, Dünnschicht-Chromatographie, Schmelzpunkt, Siedepunkt und HPLC.

[0054] Magnetische Protonenresonanz ($^1\text{H-NMR}$)-Spektren wurden unter Verwendung eines 300 Megahertz Tech-Mag, Bruker Avance 300DPX- oder Bruker Avance SOODRX-Spektrometers bestimmt, die bei einer Feldstärke von 300 oder 500 Megahertz (MHz) betrieben wurden. Chemische Verschiebungen sind in "parts per million" (ppm, δ) Tieffeld von einem internen Tetramethylsilan-Standard angegeben. Alternativ dazu wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf verbleibende protische Lösungsmittelsignale folgendermaßen bezogen: $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$; $\text{DMSO} = 2.49 \text{ ppm}$; $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7.15 \text{ ppm}$. Peak-Multiplizitäten werden wie folgt bezeichnet: s = Singulett; d = Dublett; dd = Dublett von Doublets; t = Triplet; q = Quartett; br = breite Resonanz; und m = Multiplett. Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben. Infrarot-Absorptions (IR)-Spektren wurden unter Verwendung eines FTIR-Spektrometers der Perkin-Elmer 1600-Serie erhalten. Elementaranalysen wurden von Atlantic MicroLab Inc. (Norcross, GA) durchgeführt und ergaben Ergebnisse für die Elemente innerhalb von $\pm 0,4\%$ der theoretischen Werte. Flash-Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel 60 (Merck Art 9385) durchgeführt. Analytische Dünnschicht-Chromatographie (DC) wurde unter Verwendung vorbeschichteter Folien von Silica 60 F₂₅₄ (Merck Art 5719) durchgeführt. HPLC-Chromatographien wurden von einem Hewlett Packard Modell 1100-System durchgeführt, das mit einer Zorbax SB-C18 4,6 mm \times 150 mm Säule mit 3,5 μm Packungsmaterial ausgestattet war. Soweit nichts anderes angegeben ist, wurde ein Gradient von 5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ bis 95 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ über 7,5 Minuten, nachfolgendes Halten bei 95 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ für 2,5 Minuten (beide Lösungsmittel enthielten 0,1 % Vol./Vol. TFA) bei einem Fluss von 1 ml/min verwendet. Retentionszeiten (R_t) sind in Minuten angegeben. Semi-präparative HPLC wurde auf einem Gilson LC3D-System durchgeführt, das mit einer 21,2 mm \times 250 mm C8-Säule ausgestattet war. Gradienten wurden für jede Verbindung mit einem $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -Lösungsmittelsystem optimiert. Schmelzpunkte (abgekürzt als mp) wurden auf einer Mel-Temp-Apparatur durchgeführt und sind nicht korrigiert. Sämtliche Reaktionen wurden in Septum-verschlossenen Kolben unter einem leichten positiven Argon-Druck durchgeführt, soweit nichts anderes angegeben ist. Sämtliche im Handel erhältlichen Reagenzien wurden verwendet, wie sie von ihren jeweiligen Liefe-

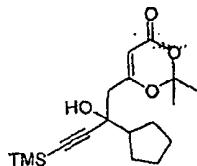
ranten empfangen worden waren, wobei die folgenden Ausnahmen gelten: Tetrahydrofuran (THF) wurde vor der Verwendung von Natriumbenzophenonketyl abdestilliert; Dichlormethan (CH_2Cl_2) wurde vor der Verwendung von Calciumhydrid abdestilliert; wasserfreies Lithiumchlorid wurde durch Erhitzen auf 110°C unter Vakuum über Nacht hergestellt. Massenspektren, sowohl mit niedriger als auch mit hoher Auflösung, wurden unter Verwendung von Elektronenspray (EI) oder "fast atom bombardment" (FAB)-Ionisierungstechniken gemessen.

[0055] Hierin werden die folgenden Abkürzungen verwendet: Et_2O (Diethylether); DMF (N,N-Dimethylformamid); DMSO (Dimethylsulfoxid); MeOH (Methanol); EtOH (Ethanol); EtOAc (Ethylacetat); Ac (Acetyl); Hex (Hexan); Me (Methyl); Et (Ethyl); Ph (Phenyl); DIEA (Diisopropylethylamin); TFA (Trifluoressigsäure); DTT (Dithiothreitol); und THF (Tetrahydrofuran).

[0056] Festphasensynthesen wurden unter Verwendung von immobilisierten Reagenzien mit Rink-Amid-Lin-kern durchgeführt (Rink, Tetrahedron Letters (1987) 28:3787), die Säure-spaltbare Standard-Linker sind, welche bei der Spaltung eine freie Carboxamid-Gruppe bilden. Festphasensynthesen in kleinem Maßstab, beispielsweise etwa 2 bis 5 μmol , wurden unter Verwendung von Chiron SynPhase® Crowns (Pins) der Polystyrol-O-Reihe durchgeführt, die mit Fmoc-geschützten Rink-Amid-Linkern derivatisiert worden waren. Für Synthese in größerem Maßstab (beispielsweise größer als etwa 100 μmol) wurden Rink-Amid-Verknüpfungen an ein Argonaut Technologies Argogel®-Harz gebildet, ein Polystyrol-Poly-(ethylenglykol)-Ppropfcopolymer. Ein beliebiges geeignetes Harz kann als die feste Phase verwendet werden, das aus Harzen ausgewählt ist, die physikalisch elastisch sind und die, gegenüber den Bedingungen synthetischer Reaktionen, inert sind, sofern es sich nicht um die Verknüpfungs- und Spaltungsreaktionen handelt.

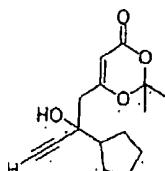
Beispiel 1: 6-Cyclopentyl-6-[(4-methoxyphenyl)-ethinyl]-dihydro-2H-pyran-2,4(3H)dion

Stufe 1: 6-(2-(Cyclopentyl-2-hydroxy-4-trimethylsilanylbut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on:



[0057] Eine Lösung von Diisopropylamin (3,85 ml, 27,5 mmol), das in THF (100 ml; trocken) aufgelöst wurde war, wurden auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde tropfenweise BuLi (11 ml, 27,5 mmol; 2,5 M in Hexanen) im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Nach 5-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde das Gemisch auf Raumtemperatur 5 Minuten lang erwärmt und dann zurück auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde 2,2,6-Trimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (3,60 ml, 27,5 mmol) (erhältlich von Aldrich) tropfenweise im Verlauf von 5 Minuten zugesetzt und daraufhin weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt. Zu dieser Lösung wurde 1-Cyclopentyl-3-trimethylsilylpropinon (4,85 g, 25 mmol) im Verlauf von 5 Minuten gegeben, das wie in J. Org. Chem., 106:4786-4800 (1984) beschrieben, hergestellt wurde; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,24 (s, 9H), 1,63 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,92 (Quintett, 1H, $J = 8,2$ Hz). Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde lang bei -78°C gerührt, nachfolgend langsam auf -30°C erwärmt und mit 0,5 N Zitronensäure gequencht. Das Gemisch wurde mit Ether verdünnt, mit 1 N NaHCO_3 und Kochsalzlösung extrahiert und nachfolgend mit MgSO_4 getrocknet. Dieses Material (9,38 g), das nicht umgesetztes 2,2,6-Trimethyl-[1,3]-dioxin-4-on enthielt, wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,15 (s, 9H), 1,60 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 2,14 (Quintett, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,55 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 359.1.

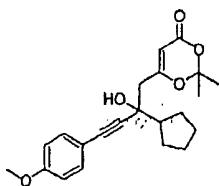
Stufe 2: 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxybut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on:



[0058] Eine Lösung von 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-trimethylsilanylbut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (~ 27,5 mmol, Rohmaterial aus Stufe 1 oben), CsF (7,6 g, 50,0 mmol) und MeOH (75 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine HPLC zu diesem Zeitpunkt zeigte immer noch Ausgangsmaterial, so dass das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden auf 40°C erwärmt wurde. Danach war das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und durch Flash-Chromatographie über Silizium-

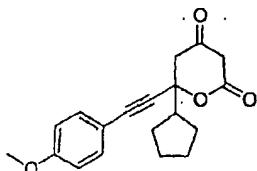
dioxid gereinigt, wobei mit 30 % Ethyleacetat/Hexanen eluiert worden war, was 4,0 g Produkt ergab (61 % Ausbeute über zwei Stufen). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 5,43 (s, 1H); ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 287.1.

Stufe 3: 6-[2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-but-3-inyl]-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on



[0059] Zu einer Lösung von 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxybut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (66 mg, 0,25 mmol), 4-Bromanisol (34,4 μl , 0,275 mmol), Diisopropylamin (42,4 μl , 0,30 mmol), $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (30 μl einer Lösung von 10 Gew.-% in Hexanen, 0,015 mmol) und wasserfreiem Dioxan (220 μl) wurde unter Argon $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (2,87 mg, 0,0075 mmol) und Cul (0,95 mg, 0,005 mmol) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde mit Argon vakuumgespült (3 x) und nachfolgend 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte eine HPLC eine etwa 60 %ige Umwandlung. Das Reaktionsgemisch wurde dann für weitere 2 Stunden in ein 35°C warmes Ölbad gestellt und danach war das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, wobei mit 30 % Ethylacetat/Hexanen eluiert wurde, was 62 mg des Produkts ergab (67 % Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,23 (Quintett, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,54 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,83 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 393.2.

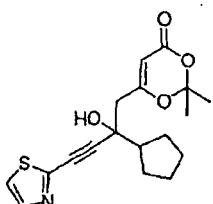
Stufe 4: 6-Cyclopentyl-6-[(4-methoxyphenyl)-ethinyl]-dihydro-2H-pyran-2,4-(3H)-dion:



[0060] Eine Lösung von 6-[2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-but-3-inyl]-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (55 mg, 0,1485 mmol), 1 N NaOH (150 μl , 0,1485 mmol) und MeOH (1,5 ml) wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte eine HPLC, dass das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0,5 N Zitronensäure gequencht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet, eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt, was 13 mg des Produkts ergab (24 % Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,73 (m, 4H), 2,23 (Quintett, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,85 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 21,5$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,98 (d, 1H, $J = 22,0$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 335.1.

Beispiel 2: Cyclopentyl-6-(1,3-thiazol-2-ylethynyl)-dihydro-2H-pyran-2,4-(3H)-dion

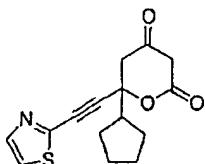
Stufe 1: 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-thiazol-2-ylbut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on:



[0061] Zu einer entgasten Lösung von 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxybut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (264,1 mg, 1,0; wie in Beispiel 1, Stufe 2 beschrieben hergestellt), 2-Bromthiazol (99,1 μl , 1,1 mmol), Diisopropylamin (1,5 ml) und DMF (0,5 ml) wurden unter Argon $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28,1 mg, 0,04 mmol) und Cul (15,2 mg, 0,08 mmol) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde mit Argon im Vakuum gespült (3 x), und daraufhin 5 Minuten lang in ein 100°C warmes Ölbad gestellt. Während dieser Zeit wurde die Farbe des Reaktionsgemisches schwarzbraun. Das Gemisch wurde über einen Siliziumdioxidpropfen filtriert, mit Ethylacetat eluiert, ein-

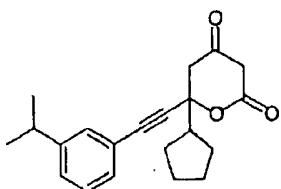
geengt und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 30 % EtOAc/Hex als Eluent gereinigt. Die Produktausbeute betrug 280 mg (81 % Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,23 (Quintett, 1H, $J = 8,9$ Hz), 2,54 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,83 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 393.2.

Stufe 2: Cyclopentyl-6-(1,3-thiazol-2-yethinyl)-dihydro-2H-pyran-2,4-(3H)-dion:



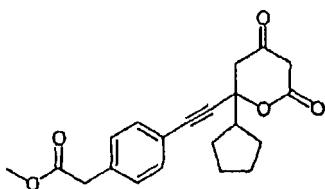
[0062] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 mit der Ausnahme hergestellt, dass 6-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-thiazol-2-ylbut-3-inyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on (aus Stufe 1) anstelle von 6-[2-Cyclopentyl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-but-3-inyl]-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxin-4-on verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63-2,05 (bm, 4H), 2,23 (Quintett, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,78 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 3,04 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J = 20,0$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 20,0$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,89 (d, 2H, $J = 3,4$ Hz). Analyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_1 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C 57,75; H 4,93; N 4,35. Gefunden: C 58,2; H 5,34; N 4,36; ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 312.0.

Beispiel 3: 6-Cyclopentyl-6-methyldihydropyran-2,4-dion



[0063] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 mit der Ausnahme hergestellt, dass 3-Brombenzol anstelle von 4-Bromanisol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,24 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 1,55-2,05 (bm, 4H), 2,45 (Quintett, 1H, $J = 8,3$ Hz), 2,74 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 2,45 (m, 1H), 3,00 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 3,47 (d, 1H, $J = 19,8$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 19,8$ Hz), 7,46 (m, 4H). Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$: C 77,1; H 7,49. Gefunden: C 77,14; H 7,63. ESIMS ($M - \text{H}^-$): 323.2.

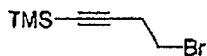
Beispiel 4: 6-Cyclopentyl-6-methyldihydropyran-2,4-dion



[0064] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 mit der Ausnahme hergestellt, dass (4-Bromphenyl)-essigsäuremethylester anstelle von 4-Bromanisol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,51-2,15 (bm, 4H), 2,44 (Quintett, 1H, $J = 8,3$ Hz), 2,74 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,00 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 3,47 (d, 1H, $J = 19,7$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 19,8$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz). Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$: C 77,1; H 7,49. Gefunden: C 77,14; H 7,63. ESIMS ($M - \text{H}^-$): 353.1.

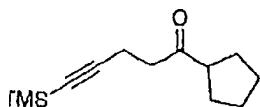
Beispiel 5: 6-But-3-inyl-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion

Stufe 1: (4-Brombut-1-inyl)-trimethylsilan



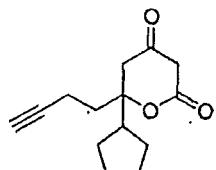
[0065] Die Titelverbindung wurde wie in J. Amer. Chem. Soc., 5383-5396 (1988) beschrieben hergestellt.

Stufe 2: 1-Cyclopentyl-5-trimethylsilanylpent-4-in-1-on:



[0066] Zu einer Lösung von (4-Brombut-1-inyl)-trimethylsilan (8,0 g, 39 mmol) aus Stufe 1 in THF (50 ml) wurden Magnesiumspäne (1,14 g, 47 mmol) und Iod (10 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 24°C gerührt und nachfolgend in einem Ölbad auf 50°C erwärmt. Daraufhin ließ man auf 24°C abkühlen. Zur Lösung wurde Cyclopentancarbonsäuremethoxymethylamid (6,12 g, 39 mmol) in THF (30 ml) gegeben. Nach 4-stündigem Rühren wurden 2 N HCl (50 ml) und EtOAc (50 ml) zugesetzt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde dreimal mit 25 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und nacheinander mit 50 ml gesättigtem Natriumbicarbonat, 50 ml Wasser und 40 ml gesättigter NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde nachfolgend mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde die organische Schicht unter Verwendung eines Rotationsverdampfers eingeengt und dann chromatographiert (80 g Si, 3 % EtOAc in Hexanen), was das Produkt ergab (4,39 g, 51 % Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,13 (s, 9H), 1,70 (m, 8H), 2,49 (t, $J = 8,10$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,91$ Hz, 2H), 2,88 (p, $J = 7,91$ Hz, 1H).

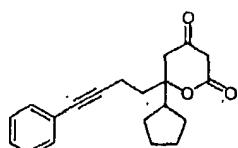
Stufe 3: 6-But-3-inyl-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion:



[0067] Zu einer Aufschämmung von NaH (2,4 g, 59,3 mmol) in THF (250 ml), die auf -50°C abgekühlt worden war, wurde Methylacetooacetat (6,4 ml, 59,3 mmol) gegeben, wobei darauf geachtet wurde, die Lösung unter -25°C zu halten. Die Lösung wurde 20 Minuten lang gerührt und nachfolgend wurde im Verlauf von 20 Minuten eine Lösung von nBuLi (23,7 ml, 2,5 M in Cyclopentan, 59,3 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten lang gerührt. Eine Lösung von 1-Cyclopentyl-5-trimethylsilanylpent-4-in-1-on aus Stufe 2 oben in 50 ml THF wurde zugesetzt und 1,5 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml gesättigter NH_4Cl und 50 ml 2 N HCl quenched. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde auf einen pH-Wert von 2 unter Verwendung von konzentrierter HCl angesäuert. Die wässrige Schicht wurde dreimal mit 100 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und nacheinander mit 100 ml gesättigter NH_4Cl , 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, von den Feststoffen abgetrennt und an einem Rotationsverdampfer eingeengt.

[0068] Das rohe organische Produkt wurde nachfolgend in 120 ml MeOH gelöst, denen 6,0 g fein gepulvertes K_2CO_3 (wasserfrei) zugesetzt wurden. Die Aufschämmung wurde 1,5 Stunden lang unter Rückfluss gerührt und nachstehend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser und 50 ml EtOAc gelöst. Die Schichten wurden getrennt und das organische Produkt wurde dreimal mit 50 ml 5 %igem K_2CO_3 in Wasser extrahiert. Die wässrigen Schichten wurden vereinigt und mit konzentrierter HCl angesäuert. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wurde das Produkt chromatographiert (80 g SiO_2 , 50 % EtOAc in Hexanen), was das gewünschte Produkt ergab (2,65 g, 58 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,56 (m, 8H), 1,99 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,21 (p, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,35 (dt, $J = 2,45$ Hz, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J = 13,00$, $J = 16,01$, 2H), 3,43 (s, 2H), Analyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot 0,1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 69,75; H 7,56. Gefunden: C 69,76; H 7,65. ESIMS ($\text{M} + \text{Na}^+$): 257.

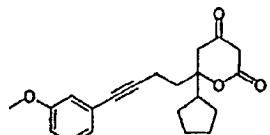
Beispiel 6: 6-Cyclopentyl-6-(4-phenylbut-3-inyl)-dihydropyran-2,4-dion



[0069] Zu einer Lösung von 6-But-3-inyl-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion (100 mg, 0,42 mmol; hergestellt

wie in Beispiel 5 beschrieben) und Iodbenzol (0,052 ml, 0,46 mmol) in einem Gemisch aus DMF (0,2 ml) und Diisopropylamin (0,6 ml) wurden Kupfer(I)-iodid (6,4 mg 0,034 mmol) und Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (12 mg, 0,017 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Minuten lang mit Ultraschall behandelt und nachfolgend 5 Minuten lang auf 90°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine dünne Schicht Siliziumdioxid passiert und mit EtOAc gewaschen, bis das Filtrat klar ablief. Essigsäure (4 ml) wurde nachfolgend durch das Siliziumdioxid passiert und es wurde mit 5 %iger Essigsäure in EtOAc gewaschen, bis das Filtrat klar ablief. Die saure Schicht wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und nachfolgend chromatographiert (8 g Siliziumdioxid, 40 % EtOAc in Hexanen), was das Produkt ergab (20 mg, 16 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,70 (m, 8H), 2,04 (m, 2H), 2,28 (p, $J = 9,23$ Hz, 1H), 2,57 (t, $J = 7,16$ Hz, 2H), 2,83 (dd, $J = 15,82$ Hz, $J = 25,43$ Hz, 2H), 3,45 (d, $J = 1,51$ Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,38 (m, 2H). Analyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot 0,2\text{MeOH}$: C 76,15; H 7,28. Gefunden: C 76,45; H 7,68. ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 333.

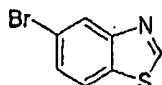
Beispiel 7: 6-Cyclopentyl-6-[4-(3-methoxyphenyl)-but-3-inyl]-dihydropyran-2,4-dion



[0070] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 3-Iodanisol für Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,73 (m, 8H), 2,04 (t, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,28 (p, $J = 9,04$, 1H), 2,57 (t, $J = 7,72$, 2H), 2,82 (dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 24,3$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 1,32$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H). Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 73,35; H 7,05. Gefunden: C 73,40; H 7,15. ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 367.

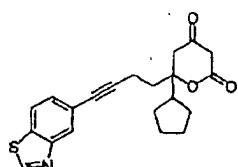
Beispiel 8: 6-(4-Benzothiazol-5-ylbut-3-inyl)-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion

Stufe 1: 5-Brombenzthiazol



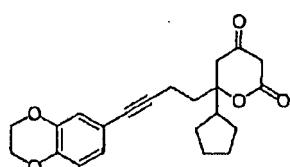
[0071] Die Titelverbindung wurde wie in J. Org. Chem., 1328-1331 (1976) beschrieben hergestellt.

Stufe 2: 6-(4-Benzothiazol-5-ylbut-3-inyl)-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion



[0072] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 5-Brombenzthiazol (nachstehend beschrieben) für Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63 (m, 8H), 2,09 (dt, $J = 3,01$ Hz, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,30 (p, $J = 8,85$, 1H), 2,61 (t, $J = 7,16$, 2H), 2,85 (dd, $J = 17,71$, $J = 16,20$, 2H), 3,48 (s, 2H), 7,53 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,29$, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,23 (s, 1H). Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} \cdot \text{ITFA} \cdot 0,1\text{Hexan}$: C 57,83; H 4,81; N 2,86; S 6,54. Gefunden: C 57,63; H 5,19; N 2,99; S 6,41. ESIMS ($M + \text{Na}^+$): 390.

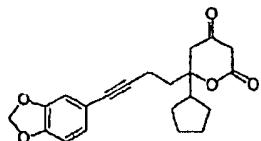
Beispiel 9: 6-Cyclopentyl-6-[4-(2,3-dihydrobenzo-[1,4]-dioxin-6-yl)-but-3-inyl]-dihydropyran-2,4-dion



[0073] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 3,4-Ethylendioxyiodbenzol für Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,93

(m, 8H), 2,14 (t, J = 7,34 Hz, 2H), 2,21 (p, J = 9,14, 1H), 2,53 (t, J = 7,42, 2H), 2,88 (dd, J = 16,20 Hz, J = 22,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 1,32 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s, 4H), 6,25 (d, J = 7,74, 1H), 6,92 (d, J = 7,32, 1H), 7,09 (s, 1H). Analyse berechnet für $C_{22}H_{24}O_5$: C 71,72; H 6,57. Gefunden: C 71,98; H 6,79. ESIMS (M + Na⁺): 391.

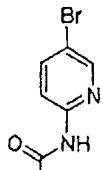
Beispiel 10: 6-(4-Benzo-[1,3]-dioxol-5-ylbut-3-inyl)-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion



[0074] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 1-Iod-3,4-methylenedioxybenzol anstelle von Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,65 (m, 8H), 2,00 (m, 3H), 2,54 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 16,20, J = 24,30, 2H), 3,44 (d, J = 1,51 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 1,70 Hz, J = 8,10 Hz, 1H). Analyse berechnet für $C_{21}H_{22}O_5 \cdot 0,5CH_2Cl_2$: C 66,18; H 5,92. Gefunden: C 66,16; H 6,11. ESIMS (M + Na⁺): 377.

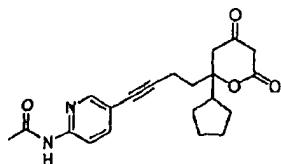
Beispiel 11: N-{5-[4-(2-Cyclopentyl-4,6-dioxotetrahydropyran-2-yl)-but-1-inyl]-pyridin-2-yl}-acetamid

Stufe 1: N-(5-Brompyridin-2-yl)-acetamid



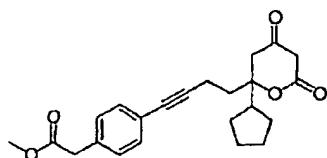
[0075] Die Titelverbindung wurde wie in Chem. Pharm. Bull., 523-527 (1966) beschrieben hergestellt.

Stufe 2: N-{5-[4-(2-Cyclopentyl-4,6-dioxotetrahydropyran-2-yl)-but-1-inyl]-pyridin-2-yl}-acetamid



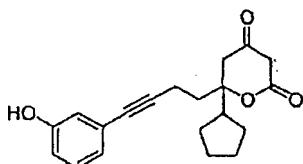
[0076] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass N-(5-Brompyridin-2-yl)-acetamid anstelle von Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,61 (m, 8H), 2,04 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (p, J = 7,91 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,35 Hz, 2H), δ 2,80 (dd, J = 16,01 Hz, J = 10,36 Hz, 2H), δ 3,45 (s, 2H), δ 7,69 (dd, J = 2,26 Hz, J = 6,41 Hz, 1H), δ 8,04 (br, 1H), δ 8,14 (d, J = 8,48 Hz, 1H), δ 8,27 (s, 1H). Analyse berechnet für $C_{21}H_{24}N_2O_4 \cdot 0,25EtOAc \cdot 0,2CH_2Cl_2$: C 65,44; H 6,53; N 6,88; Gefunden C 65,73; H 6,62; N 6,49. ESIMS (M + Na⁺): 391.

Beispiel 12: {4-[4-(2-Cyclopentyl-4,6-dioxotetrahydropyran-2-yl)-but-1-inylphenyl]-essigsäuremethylester}



[0077] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass Methyl-4-bromphenylacetat anstelle von Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ 1,62 (m, 8H), 2,04 (m, 2H), 2,27 (p, J = 8,85 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,16 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 16,20 Hz, J = 24,30 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,21 (d, J = 7,91 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,10 Hz, 2H). Analyse berechnet für $C_{23}H_{26}O_5 \cdot 0,1CH_2Cl_2$: C 70,97; H 6,76. Gefunden: C 71,20; H 6,81. ESIMS (M + Na⁺): 381.

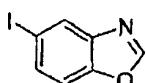
Beispiel 13: 6-Cyclopentyl-6-[4-(3-hydroxyphenyl)-but-3-inyl]-dihydropyran-2,4-dion



[0078] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 3-Iodphenol anstelle von Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,60 (m, 8H), 2,04 (dd, $J = 3,77$ Hz, $J = 6,59$ Hz, 2H), 2,27 (p, $J = 8,10$ Hz, 1H), 2,57 (t, $J = 7,16$ Hz, 2H), 2,84 (dd, $J = 16,20$ Hz, $J = 25,06$ Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,77 (dd, $J = 2,45$ Hz, $J = 8,10$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 6,97$, 1H), 7,16 (t, $J = 8,10$ Hz, 1H). Analyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 72,83; H 6,74. Gefunden: C 72,60; H 6,71. ESIMS ($\text{M} + \text{Na}^+$): 349.

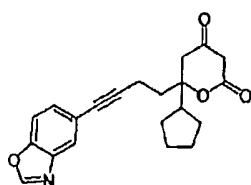
Beispiel 14: 6-(4-Benzoxazol-5-ylbut-3-inyl)-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion

Stufe 1: 5-Iodbenzoxazol



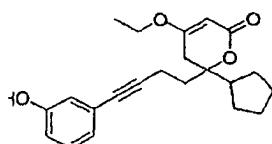
[0079] Die Titelverbindung wurde wie in Org. Prep. Proced. Int., 613-18 (1990) beschrieben hergestellt.

Stufe 2: 6-(4-Benzoxazol-5-ylbut-3-inyl)-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion



[0080] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 5-Iodbenzoxazol anstelle von Iodbenzol in Stufe 3 des Beispiels verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50 (m, 9H), 2,12 (t, $J = 7,35$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,16$ Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,67$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 10,36$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 11,42 (s, 1H). Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot 0,7\text{TFA} \cdot 0,1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 60,96; H 5,07; N 3,16. Gefunden: C 60,69; H 5,52; N 3,47. ESIMS ($\text{M} + \text{Na}^+$): 374.

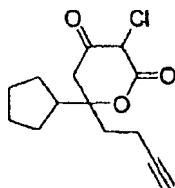
Beispiel 15: 6-Cyclopentyl-4-ethoxy-6-[4-(3-hydroxyphenyl)-but-3-inyl]-5,6-dihydropyran-2-on



[0081] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 mit der Ausnahme hergestellt, dass 3-Iodphenol anstelle von Iodbenzol, und 6-But-3-inyl-6-cyclopentyl-4-ethoxy-5,6-dihydropyran-2-on, wie in Stufe 2 dieses Beispiels beschrieben, anstelle von 6-But-3-inyl-6-cyclopentyldihydropyran-2,4-dion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26 (t, 2H, $J = 7,16$ Hz), 1,51-1,81 (m, 8H), 2,10 (t, 2H, $J = 7,54$ Hz), 2,36 (t, 1H, $J = 8,10$ Hz), 2,48 (d, 1H, $J = 17,71$ Hz), 2,52 (t, 2H, $J = 7,35$ Hz), 2,68 (d, 1H, $J = 17,52$ Hz), 3,94 (q, 2H, $J = 7,35$ Hz), 5,14 (d, 2H, $J = 6,22$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 5,65$ Hz, $J = 2,45$ Hz), 6,87 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 6,59$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J = 7,91$ Hz). Analyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4 \cdot 0,3\text{EtOAc}$: C 73,16; H 7,52. Gefunden: C 73,18; H 7,57. ESIMS ($\text{M} + \text{Na}^+$): 377.1.

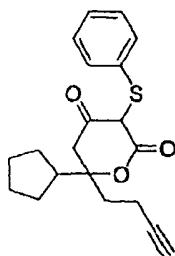
Beispiel 16: 6-But-3-inyl-6-cyclopentyl-3-phenylsulfanyldihydropyran-2,4-dion

Stufe 1: 6-But-3-inyl-3-chlor-6-cyclopentylidihydropyran-2,4-dion



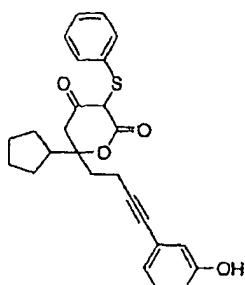
[0082] Zu einer Aufschämmung von Natriumhydrid (480 mg, 60 %ige Suspension in Mineralöl, 12 mmol) in THF (30 ml), die auf -10°C abgekühlt worden war, wurde Ethyl-2-chloracetacetat (1,66 ml, 12 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis die gesamte Gasentwicklung aufhörte. Daraufhin wurde die Reaktion auf -40°C abgekühlt und eine Lösung von Butyllithium (4,8 ml, 2,5 M in Ether, 12 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten lang gerührt und nachfolgend wurde 1-Cyclopentylpent-4-in-1-on (0,60 g, 4 mmol) als eine Lösung in THF (10 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang gerührt und nachfolgend mit 40 ml gesättigtem Ammoniumchlorid quenched. Die Lösung wurde mit 5 ml 6 H HCl weiter angesäuert. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser und dann mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingeengt. Das Rohprodukt wurde dann in Toluol (13 ml) gelöst und Bis-(dibutylchlorzinn) (1,027 g) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eingeengt und chromatographiert (40 g Silicagel, 2 % MeOH in CH₂Cl₂), was die Titelverbindung ergab (0,820 g, 76 %).

Stufe 2: 6-But-3-inyl-6-cyclopentyl-3-phenylsulfanyldihydropyran-2,4-dion



[0083] Eine Lösung von Thiophenol (0,23 ml, 2,2 mmol), Triethylamin (0,156 ml, 1,1 mmol) und 6-But-3-inyl-3-chlor-6-cyclopentylidihydropyran-2,4-dion (0,30 g, 1,1 mmol; hergestellt wie oben in Stufe 1 beschrieben) in DMF (3 ml) wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nachfolgend am Rotationsverdampfer eingeengt und dann chromatographiert (40 g Silicagel, Gradienten-Elution von 40 % EtOAc/Hexane bis 75 % EtOAc/Hexane), was die Titelverbindung ergab (135 mg, 36 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,31-1,80 (m, 9H), δ 1,96-2,00 (m, 2H); δ 2,03-2,11 (3H, m); δ 2,85 (2H, dd, J1 = 17,94, J2 = 27,03); δ 7,13-7,36 (5H, m). Analyse berechnet für C₂₀H₂₂O₃S·0,1MeOH·0,15CH₂Cl₂: C 67,86; H 6,38; S 8,95. Gefunden C 68,08; H 6,48; S 8,52. ESIMS (M + Na⁺): 365.

Beispiel 17: 6-Cyclopentyl-6-[4-(3-hydroxyphenyl)-but-3-inyl]-3-phenylsulfanyldihydropyran-2,4-dion



[0084] Die Titelverbindung wurde in analoger Weise zu Beispiel 6 unter Verwendung von 6-But-3-inyl-6-cyclopentyl-3-phenylsulfanyldihydropyran-2,4-dion (beschrieben in Beispiel 16) anstelle von 6-But-3-inyl-6-cyclopentylidihydropyran-2,4-dion, und 3-Bromphenol anstelle von Iodbenzol hergestellt. ¹H-NMR (CDCl₃): δ

1,40-1,82 (m, 8H), δ 2,14 (t, 1H, J = 7,58 Hz); δ 2,21-2,33 (m, 2H); δ 0,40-2,56 (m, 2H); δ 0,92 (dd, J1 = 17,94 Hz, J2 = 22,99 Hz, 2H); δ 0,06-7,56 (m, 9H). Analyse berechnet für C₂₆H₂₆O₄S·0,2AcOH·1MeCN: C 69,96; H 6,16; S 6,85. Gefunden C 70,23; H 6,58; S 6,09. ESIMS (M + Na⁺): 457.

HCV-Polymerase-Inhibitions-Assay

[0085] Die oben beschriebenen Verbindungen wurden auf Aktivität mit HCV-Polymerase hin getestet. Rekombinante HCV-Polymerase wurde auf ihr Vermögen hin getestet, Primer/Matrixen-gerichtete Transkription in Assays durchzuführen, die 30 mM Tris-HCl pH 7,2, 10 mM MgCl₂, 20 mM NaCl, 1 mM Dithiothreitol (DTT), 0,05 % Tween-20, 1 % Glycerol, 5 pMol Biotin-dG₁₂ (Primer), 0,5 pMol poly(rC)₃₀₀ (Matrixe), 1 μM GTP, 0,1-0,3 μCi α-³²P-GTP und 2,5 pMol (0,15 μg) HCV-Polymerase-Protein in einem Endvolumen von 75 μl enthielt. Reaktionen wurden initiiert durch Zugabe von Enzym und 30 Minuten bei 30°C inkubiert. Reaktionen wurden gestoppt durch Zugabe von 33 mM EDTA, und Polynukleotid-Produkte wurden mittels Filtration durch Diethylaminoethyl (DE)-"Filtermat-Papers" (Wallac) gesammelt. Nicht eingebautes Triphosphat wurde entfernt durch Waschen der Filter mit 5 % Natriumdihydrogenphosphat. Die Filter wurden in einem Packard Tri-Lux Microbeta-Szintillationszähler (Packard Bioscience, Meriden, CT) gezählt. Zu testende Verbindungen wurden in verschiedenen Konzentrationen zugegeben, z.B. 1 μM bis 50 μM, von Stammlösungen in 10 % DMSO-Wasser (endgültiges DMSO ist 1 % in der Reaktion).

[0086] IC₅₀-Werte wurden von den primären cpm-Daten (in Dreifachbestimmung gesammelt) unter Verwendung der folgenden Formel abgeschätzt: cpm (I) = cpm (kein Inhibitor)(I - ([I]/([I] + IC₅₀))). Ein IC₅₀-Wert stellt die Konzentration (in μM) einer Verbindung dar, die in dem obigen Assay 50 % Inhibition von Polymerase-gerichteter Transkription (polymerase-directed transcription) bereitstellt. Ein prozentualer Inhibitionswert wird für eine Verbindung ausgedrückt, wo es unpraktisch war, mit den verfügbaren Daten einen IC₅₀-Wert zu berechnen. Wenn der durch die obige Gleichung abgeschätzte IC₅₀ weniger als 200 nM war, wurde er unter Verwendung der folgenden Gleichung, welche die Enzymkonzentration (30 nM) in dem Assay berücksichtigt, erneut berechnet: cpm(I) = cpm (kein Inhibitor)(1 - (((I + IC₅₀ + 30e - 9) - sqrt((I + IC₅₀ + 30e - 9)²) - 4 × 30e - 9 × I)) / ((2)(30e - 9))). Kurvenanpassung (curve fitting) wurde unter Verwendung des Programms KaleidaGraph (Synergy Software, Reading, Pennsylvania) durchgeführt.

[0087] Inhibitionskonzentrations-(IC₅₀)-Werte, wie bestimmt für beispielhafte Verbindungen der Erfindung, sind unten in Tabelle 1 präsentiert.

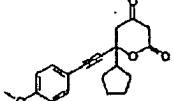
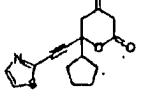
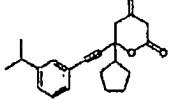
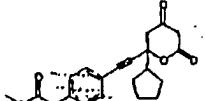
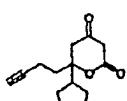
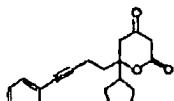
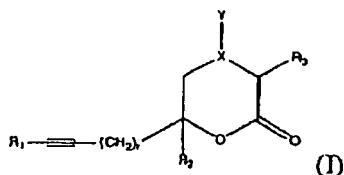
TABELLE 1. HCV-Polymerase-Inhibitions-Assay		
Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (μ M)
1		12
2		2.1
3		8.5
4		64.6
5		74
6		8.29
7		12.1

TABELLE I: HCV-Polymerase-Inhibitions-Assay

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (μM)
8		4.5
9		11.7
10		10.7
11		67
12		10.2
13		4.5
14		5.8
15		27 % Inhib. bei 50 μM
16		80.0
17		7.6

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

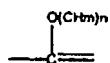
Y =O oder -O(CH_m)_n ist, worin m 2 oder 3 ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; X



ist, wenn Y -O(CH_m)_n ist und X



ist, wenn Y =O ist; oder X und Y zusammen genommen



darstellen;

R₁ Wasserstoff oder eine Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocycloalkylgruppe ist, die unsubstituiert ist oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Heteroalkyl; Alkenyl; Aryl; Cycloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; Alkoxy; -(CH₂)_zCN, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O)H; -S(O)OH; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHS(H); -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen, die unsubstituiert sind oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Heteroalkyl; Alkenyl; Aryl; Cycloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; Alkoxy; -(CH₂)_zCN, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O)H; -S(O)OH; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHS(H); -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen; und

R₂ eine Cyclopentylgruppe ist, die unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen; =O; =S; -CN; -NO₂; Alkyl; Alkenyl; Aryl; Cycloalkyl; Heterocycloalkyl; Heteroaryl; -(CH₂)_zCN, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O)H; -S(O)OH; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHS(H); -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHCS(O₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; und -SH-Gruppen; und

R₃ Wasserstoff, =S, oder SH unsubstituiert oder substituiert mit einer Arylgruppe ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 1, worin R₂ eine unsubstituierte Cyclopentylgruppe ist.

3. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 2, worin R₃ Wasserstoff ist.

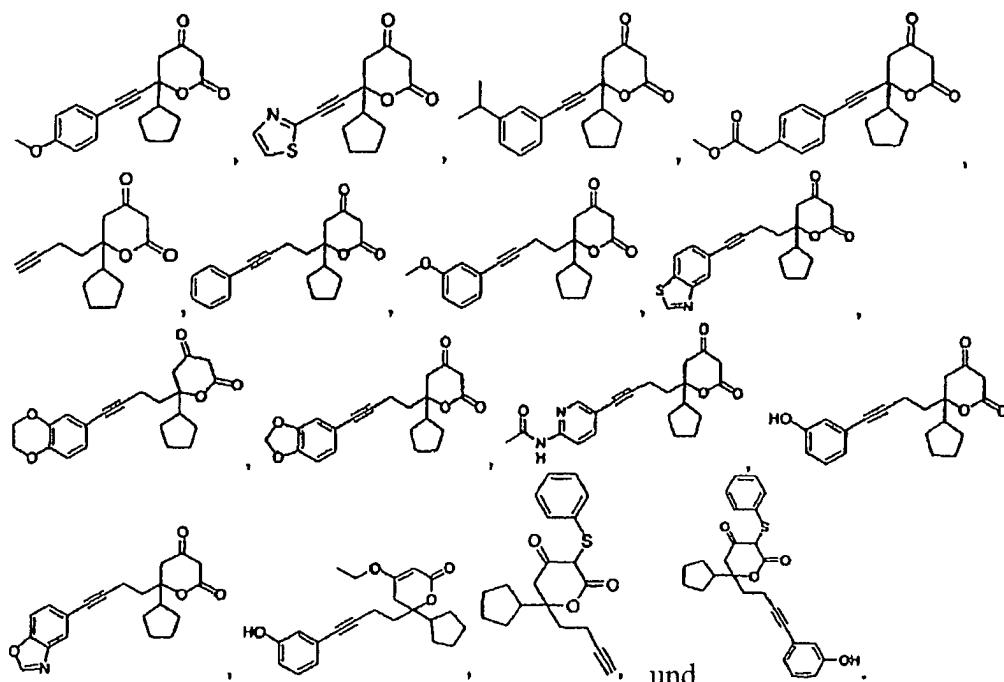
4. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 3, worin R₁ eine Heteroarylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausge-

wählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen; =O; =S; -SH; -N; Alkyl; Alkenyl; Alkinyl; und -CH(CH₃)₂; oder zwei oder mehreren Substituenten unter Bildung einer kondensierten oder spiro-polycyclischen Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe cyclisieren.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin R₁ eine Phenylgruppe oder eine unsubstituierte Heteroarylgruppe ist.

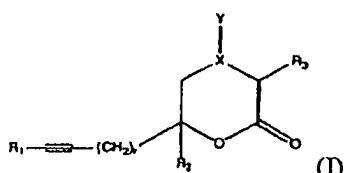
6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R₁ ein 5-gliedriger Heteroarylring mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N und S ist.

7. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

8. Verbindung der Formel (I):



worin:

r 0, 1 oder 2 ist;

Y =O oder -O(CH_m)_n ist, worin m 2 oder 3 ist und n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;

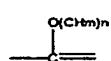
X



ist, wenn Y -O(CH_m)_n ist und X



ist, wenn Y =O ist; oder X und Y zusammen genommen



darstellen;

R₁ Wasserstoff oder ein Aryl- oder ein Heteroarylrest ist, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder meh-

reren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus =O, Alkyl und Alkoxygruppen; und R₂ eine Cyclopentylgruppe ist; und R₃ Wasserstoff ist;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame HCV-inhibierende Menge einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung oder eines Salzes davon; und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger dafür.

10. Verbindung oder Salz wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung als Inhibitor der HCV-Polymeraseaktivität.

11. Verwendung einer wirksamen Menge einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung oder eines Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibition der HCV-Polymeraseaktivität in Säugetiergebe.

12. Verwendung nach Anspruch 11, worin das Säugetiergebe menschliches Gewebe ist.

13. Verwendung nach Anspruch 12, worin die Verbindung oder das Salz oral oder intravenös verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen