

(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
4. Oktober 2007 (04.10.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/110171 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/245 (2006.01) A61K 31/606 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/002441

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2007 (20.03.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102006013957.7 27. März 2006 (27.03.2006) DE

(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): URBAN, Andreas
[DE/DE]; Viktoriastr. 4, 45525 Hattingen (DE). BROHM,
Dirk [DE/DE]; Attenbergstr. 9, 58313 Herdecke (DE).
BIRKMANN, Alexander [DE/DE]; Am Eckbusch
53, 42113 Wuppertal (DE). SCHOHE-LOOP, Rudolf
[DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327 Wuppertal (DE). KO-
LETZKI, Diana [DE/BE]; Rue Philippe Baucq 102/104,
B-1040 Etterbeek (BE). HARRENGA, Axel [DE/DE];
Helmholtzstr. 60, 42105 Wuppertal (DE). STOLL,
Friederike [DE/DE]; Remscheider Str. 22, 40215 Düssel-
dorf (DE). MUNDT, Stefan [DE/DE]; Klosterstr. 7, 41472
Neuss (DE). PAULSEN, Daniela [DE/DE]; Platzhoffstr.
29, 42115 Wuppertal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, 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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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: SUBSTITUTED N-BENZYL-N-PHENYLBENZENESULPHONAMIDES FOR TREATING VIRAL INFECTIONS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-BENZYL-N-PHENYLBENZOLSULFONAMIDE ZUR BEHANDLUNG VON
VIRUSINFEKTIONEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted N-benzyl-N-phenylbenzene-sulphonamides and methods for their preparation, their use for the treatment and/or prophylaxis of diseases, and their use for manufacturing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for use as antiviral agents, especially against hepatitis C viruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte N-Benzyl-N-phenylbenzolsulfonamide und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Hepatitis C Viren.



WO 2007/110171 A1

SUBSTITUIERTE N-BENZYL-N-PHENYLBENZOLSULFONAMIDE ZUR BEHANDLUNG VON VIRUSINFEKTIONEN

Die Erfindung betrifft substituierte N-Benzyl-N-phenylbenzolsulfonamide und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
5 Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Hepatitis C Viren.

Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) sind weltweit die Hauptursache für Nicht-A/Nicht-B Hepatitis-Erkrankungen. Nach Schätzungen sind etwa 170 Millionen Menschen weltweit mit dem Virus infiziert. Die Infektion mit HCV erfolgt vor allem parenteral, beispielsweise durch
10 Bluttransfusion oder durch die Gabe von Medikamenten aus Blutprodukten. Bei einem hohen Prozentsatz der Virusträger führt dies zu einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung. Insgesamt sind rund 3% der Weltbevölkerung chronisch mit dem Hepatitis C Virus infiziert. Für diese Gruppe an Infizierten besteht ein erhöhtes Risiko, in der Folge an lebensbedrohlichen Lebererkrankungen wie Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom oder terminalem Leberversagen zu
15 versterben. Hepatitis C-Infektion ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Noch nicht völlig geklärt sind die Mechanismen, wie es zum Persistieren der Virusinfektion und zur hohen Rate an daraus resultierenden ernstesten Lebererkrankungen kommt. Es ist unbekannt, wie das Virus mit dem menschlichen Immunsystem interagiert und die Immunabwehr überwindet. Die Rolle der zellulären wie der humoralen Immunantworten beim Schutz gegen HCV-Infektion ist
20 noch nicht verstanden. Es wurde berichtet, dass Immunglobuline zum prophylaktischen Schutz gegen transfusionsbedingte virale Hepatitis eingesetzt wurden; allerdings wird der Einsatz von Immunglobulinen für diesen Zweck gegenwärtig vom Center for Disease Control nicht empfohlen. Das Fehlen einer effizienten Immunantwort steht bislang der Etablierung eines Impfstoffes im Wege, ebenso wie einer Prophylaxe, die nach Kontakt mit dem Virus eingesetzt werden könnte. In
25 der näheren Zukunft werden daher hauptsächlich antivirale Prinzipien eine Rolle in der Bekämpfung des Hepatitis C-Virus spielen.

In verschiedenen klinischen Studien wurden Substanzen mit dem Ziel untersucht, HCV-Infektionen in Patienten mit chronischer Hepatitis wirkungsvoll zu therapieren. In diesen Studien kam Interferon-alpha (IFN- α), in Alleingabe oder in Kombination mit anderen antiviralen
30 Wirkstoffen, zum Einsatz. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhebliche Anzahl an Patienten auf diese Therapie nicht anspricht, und dass ein großer Teil derjenigen, bei denen Interferon-alpha eine Wirkung zeigt, nach Absetzen der Substanz Rückfälle erleiden.

Bis vor kurzem war die Behandlung mit Interferon (IFN) die einzige Therapieform mit klinisch nachgewiesener Wirksamkeit bei chronischer Hepatitis C-Erkrankung. Der Anteil der Patienten mit nachhaltigem Therapieerfolg ist jedoch gering. Die Interferon-Therapie mit einer langen Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten ist sehr häufig mit ernststen Nebenwirkungen (z.B. Leukopenie, Thrombopenie, Retinopathie, Thyroiditis, akute Pankreatitis, Depression) verbunden, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken. Neben dieser Monotherapie ist die Kombination von Interferon mit der antiviralen Substanz Ribavirin zugelassen. Diese Kombinationstherapie führt zu einer verbesserten Wirksamkeit, verbessert aber nicht das mit IFN assoziierte Nebenwirkungsprofil, zudem sind auch mit Ribavirin Nebenwirkungen (z. B. hämolytische Anämie) assoziiert. Durch den Einsatz von pegylierten Formen des IFN wie PEG-Intron® oder Pegasys® können diese unerwünschten Nebeneffekte zumindest teilweise abgemildert werden. Nach wie vor gibt es jedoch eine Großzahl von Patienten, die auf diese Therapie nicht ansprechen. Bei dem HCV Genotyp 1b versagt die beschriebene Kombinationstherapie bei rund der Hälfte der Patienten. Daher besteht weiterhin ein großer Bedarf an oral anwendbaren antiviralen Wirkstoffen, mit denen die Einschränkungen der bislang etablierten Therapieformen überwunden werden können (S.-L. Tan et al., *Nature Rev. Drug Discov.* 2002, 1, 867-881).

Der Hepatitis C-Virus (HCV) ist der einzige Vertreter des Genus Hepacivirus innerhalb der Familie der Flaviviridae. Man unterscheidet mindestens 6 Genotypen und eine Vielzahl von Subtypen. Das Virus ist von einer Hülle umgeben und besitzt als Genom einen Positiv-Einzelstrang an viraler RNA. Die Länge des viralen RNA-Genoms beträgt ca. 9500 Nucleotide. Die Vermehrung des viralen Genoms und die Translation in Protein wird von RNA-Strukturen, welche am Anfang und am Ende des Genoms liegen vermittelt (5' nicht-translatierte Region, 3' nicht-translatierte Region). Das Genom hat einen einzigen Leserahmen (open reading frame, ORF), der für ein Polyprotein (ca. 3000 Aminosäuren) kodiert. Dieses wird in einer infizierten Zelle durch virale und Wirtszelleineigene -Enzyme (Proteasen) in Struktur- und Nichtstruktur (NS)-proteine gespalten. HCV kodiert für ein Kapsidprotein (c) und zwei Hüllproteine (E1 und E2). Ein kleines Protein (p7) könnte ein sogenanntes Viroporin sein, welches für die Infektiosität des reifen Viruspartikels essentiell ist. Zu den reifen NS-Proteinen zählen die Proteine NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B. Für ihre Abspaltung aus dem Polyprotein sind zwei virale Proteasen verantwortlich. Bei der nur gering charakterisierten NS2/3-Protease handelt es sich wahrscheinlich um eine Cysteinprotease, die die NS2-NS3-Schnittstelle spaltet. Die zweite Protease (NS3/4A-Protease) ist eine Serinprotease, dessen katalytische Aktivität im N-terminalen Teil des multifunktionalen NS3-Proteins enthalten ist und das kleine NS4A Protein als Kofaktor benötigt. Sie katalysiert alle proteolytischen Spaltungen abwärts der NS3-Aminosäuresequenz, d.h. die NS3-NS4A-Proteolyse ebenso wie die Spaltungen an den Stellen NS4A-NS4B, NS4B-NS5A und NS5A-NS5B.

Das NS4A-Protein besitzt möglicherweise neben der Funktion als Kofaktor der NS3-Protease auch noch eine Aufgabe zur Membranlokalisierung von NS3 und anderen NS-Proteinen. Die Komplexbildung zwischen NS3 und NS4A ist vermutlich eine Grundvoraussetzung für die Proteinprozessierung und erhöht die proteolytischen Aktivitäten bezogen auf alle Schnittstellen. Das NS3-Protein besitzt außerdem Aktivität als NTPase und Helikase, welche in der C-terminalen Domäne lokalisiert sind. NS5B ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, die entscheidend an der HCV-Replikation beteiligt ist. Über die Funktionen der NS4B- und NS5A-Proteine ist sehr wenig bekannt. Für NS5A wird jedoch eine Beteiligung an der klinischen Resistenz gegenüber Interferon diskutiert.

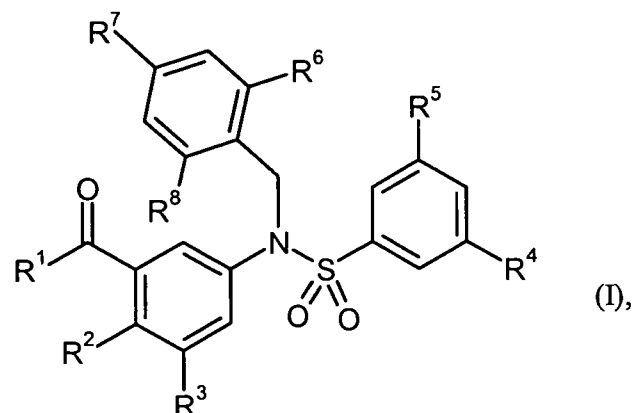
10 Dem Hepatitis C nah verwandte Viren wie beispielsweise das GBV B-Virus, welches Neuweltaffen infiziert, oder das BVDV (Bovines Virale Diarrhoe Virus) werden häufig als Modellviren verwendet, um bestimmte Aspekte des Viruslebenszyklus zu untersuchen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von Hepatitis C und deren Folgen, zur Verfügung zu stellen.

Strukturell ähnliche Verbindungen sind beispielsweise in WO 01/56989 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombose und in WO 2004/026823 sind als Estrogen-Rezeptor Liganden beschrieben.

20 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten N-Benzyl-N-phenylbenzolsulfonamide antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel



in welcher

25 R^1 für Hydroxy oder $-NR^9R^{10}$ steht,

wobei

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, 2-Phenylethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

5 wobei Benzyl und 2-Phenylethyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

10 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

15 und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

20 oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

25 R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

5 und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

10 R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder R¹¹-Y-CH₂- steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, 15 Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

und

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit 20 einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy 25 und (C₁-C₄)-Alkylamino,

wobei

Y für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder -N(R¹²)- steht,

wobei

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R¹¹ für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

worin Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

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

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) 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 Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enan-

tiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

5 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende 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.

10 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, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-
15 säure und Benzoesäure.

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 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise
20 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 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen
25 die Koordination mit Wasser erfolgt.

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

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino stehen für einen linearen
30 oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6 („C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

- 5 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft 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 Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 6, bevorzugt 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

- 20 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist und der gegebenenfalls Oxo substituiert ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Imidazolidinyl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 25 Tetrahydro-2H-pyranyl, Dihydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydro-2H-thiopyranyl, Oxidotetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyranyl, Tetrahydrothienyl und 1,4-Diazepanyl.

- Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe 30 S, O und N, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl,

Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

In den Formeln der Gruppe, die für R^1 und R^2 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der
5 jeweils ein * oder # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern
ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R^1 bzw. R^2 gebunden ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Hydroxy oder $-NR^9R^{10}$ steht,

wobei

10 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl oder
2-Phenylethyl stehen,

wobei Benzyl und 2-Phenylethyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten,
wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der
Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl,
15 Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkylamino,

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $(C_1-$
 $C_4)$ -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom
gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Sub-
20 stituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden
aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl
und Trifluormethoxy,

und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die
25 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe,
bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormeth-
oxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkylamino,

oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-[#] Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

5 R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

10

und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

15

R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylamino oder R¹¹-Y-CH₂- steht,

20

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

25

wobei

Y für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder $-N(R^{12})-$ steht,

wobei

R^{12} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl steht,

R^{11} für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

5 worin Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkylamino,

10 R^6 für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio oder (C_1-C_4) -Alkylamino steht,

15 wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20 worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkylamino,

R^8 für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

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

25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Hydroxy oder $-NR^9R^{10}$ steht,

wobei

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, 2-Phenylethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

5 wobei Benzyl und 2-Phenylethyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

10 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

15 und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

20 oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

25 R³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe,

bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder R¹¹-Y-CH₂- steht,

5 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

und

10 wobei

Y für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder -N(R¹²)- steht,

wobei

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R¹¹ für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

15 worin Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

20 R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

25 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Hydroxy oder -NR⁹R¹⁰ steht,

wobei

5 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl stehen,

wobei Benzyl und 2-Phenylethyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

10 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

und

20 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

25 * die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

- R³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,
- wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,
- R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,
- R⁵ für Wasserstoff oder R¹¹-Y-CH₂- steht,
- wobei
- Y für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder -N(R¹²)- steht,
- wobei
- R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,
- R¹¹ für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,
- worin Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,
- R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,
- R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,
- R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,
- und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze,
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Hydroxy oder -NR⁹R¹⁰ steht,

wobei

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

5 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

10 * die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

15 R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

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

20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

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

R¹ für Hydroxy oder -NR⁹R¹⁰ steht,

wobei

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen,

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

5 oder

R^1 und R^2 über eine $*-O-CH_2-^{\#}$ Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

10 R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

15 R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

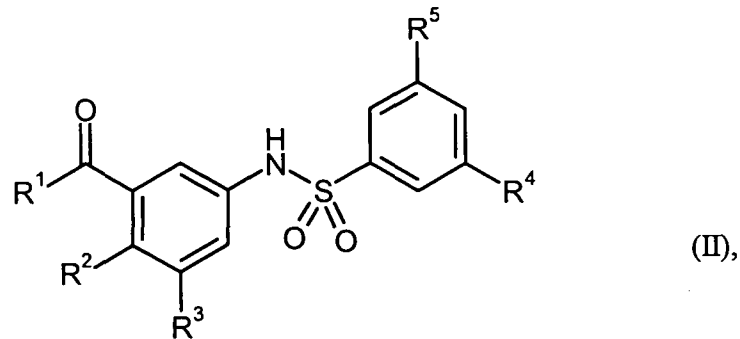
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Hydroxy steht.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für $-NR^9R^{10}$ steht, wobei R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 und R^2 über eine $*-O-CH_2-^{\#}$ Kette verbunden sind und einen Ring bilden, wobei * die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und # die Anknüpfstelle an den Phenylring ist.

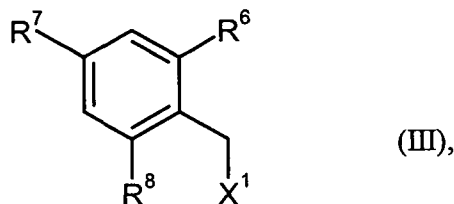
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

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

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, und

- 10 X^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht,
umgesetzt werden.

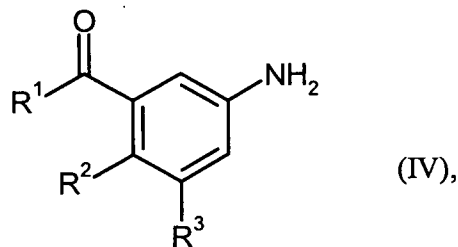
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer Base in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

- 15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.
- 20 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-

butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, andere Basen wie Natriumhydrid oder DBU, bevorzugt ist Natriumhydrid oder Diisopropylethylamin.

- 5 Ist der Rest R^1 Hydroxy, so ist dieser während der Umsetzung Bestandteil einer Carbonsäureesterfunktion. Nach der Umsetzung wird der Carbonsäureester nach dem Fachmann bekannten Bedingungen zur Carbonsäure gespalten, und es entstehen Verbindungen der Formel (I).

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

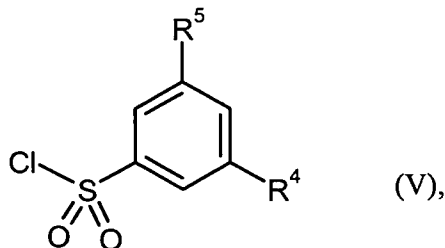


10

in welcher

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

mit Verbindungen der Formel



15 in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

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

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan,

oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.

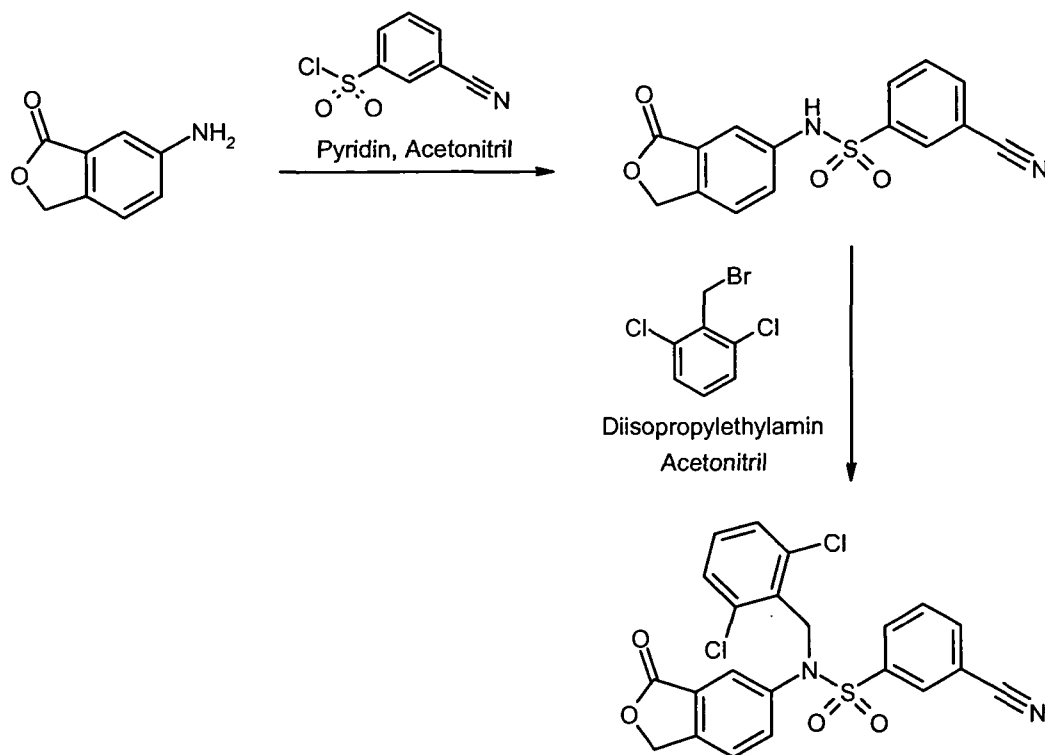
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, andere Basen wie Natriumhydrid, DBU oder Pyridin, bevorzugt ist Pyridin oder Diisopropylethylamin.

Ist der Rest R¹ Hydroxy, so ist dieser während der Umsetzung Bestandteil einer Carbonsäureesterfunktion.

10 Die Verbindungen der Formeln (III), (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:



15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles Wirkspektrum gegenüber Hepatitis C-Viren.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem
5 Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

1. Behandlung von akuten und chronischen Hepatitis C-Infektionen und die Vermeidung, Linderung oder Eliminierung der Begleitscheinungen und Folgeschäden wie beispielsweise Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) und/oder die
10 Verminderung der Anzahl der viralen Genomkopien in einem Patienten;
2. Behandlung und Prophylaxe bei Organtransplantationspatienten, insbesondere bei einer Hepatitis C-Infektion des Organspenders oder Organempfängers;
3. Behandlung von HCV-Infektionen bei AIDS-Patienten und Patienten, welche mit HIV (humanes Immunodefizienz-Virus) infiziert sind (eine Co-Infektion von HIV mit Hepatitis C führt zu einer raschen Verschlechterung des Krankheitsbildes);
15
4. Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, welche mit HBV (Hepatitis B-Virus) oder anderen hepatotropen Viren (beispielsweise Hepatitis A-Virus, Hepatitis G-Virus) infiziert sind;
5. Behandlung von Erkrankungen mit Viren, welche mit HCV verwandt sind, wie z.B. Gelbfieber-Virus, Dengue-Virus, West Nil-Virus, Frühsommermeningoenzephalitis-Virus,
20 Japanisches Enzephalitis-Virus;
6. Behandlung von Säugetieren mit verwandten animalen Viren wie beispielsweise Pestiviren;
7. Behandlung von Materialien oder biologischen Agentien, um eine Übertragung von Hepatitis C zu vermeiden oder eine solche Gefahr zu verringern (z.B. bei Blut und Blutprodukten, Blutspende-Utensilien oder chirurgischen Instrumenten).
25

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.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit Hepatitis C-Virus oder anderen Mitgliedern der Familie der *Flaviviridae* geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit Interferon (pegyliert oder nicht-pegyliert) oder mit Ribavirin oder mit einem oder mehreren anti-HCV-Agentien oder mit einer Kombination hiervon, enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer HCV-Infektion durch Gabe einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen, eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes, Solvates oder Solvates eines Salzes davon oder eines wie oben beschriebenen Arzneimittels, allein oder zusammen mit Interferon (pegyliert oder nicht-pegyliert) oder mit Immunmodulatoren (beispielsweise Ribavirin oder Viramidin) oder mit einem oder mehreren anti-HCV-Agentien oder mit einer Kombination hiervon, die zusammen oder getrennt verabreicht werden können.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe einer HCV-Infektion durch Gabe einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen, eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes, Solvates oder Solvates eines Salzes davon oder eines wie oben beschriebenen Arzneimittels, allein oder zusammen mit Interferon (pegyliert oder nicht-pegyliert) oder mit Immunmodulatoren (beispielsweise Ribavirin oder Viramidin) oder mit einem oder mehreren anti-HCV-Agentien oder mit einer Kombination hiervon, die zusammen oder getrennt verabreicht werden können.

Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können eines oder mehrere zusätzliche aktive Agentien enthalten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe antivirale Agentien, immunomodulatorische Agentien, HCV Protease-Inhibitoren, HCV Polymerase-Inhibitoren, Inhibitoren eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus, HIV-Inhibitoren, HAV-Inhibitoren und HBV-Inhibitoren. Beispiele solcher Agentien sind nachstehend aufgeführt und erläutert.

Bevorzugte Beispiele einiger dieser Agentien sind Ribavirin und Amantadin (antivirale Agentien), Klasse I-Interferone, Klasse II-Interferone und pegylierte Interferone (immunomodulatorische Agentien), Inhibitoren von HCV NS5B-Polymerase, HCV NS3-Helicase, HCV Protease oder IRES (Inhibitoren eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus), nukleosidische Inhibitoren, nicht-nukleosidische Inhibitoren, Protease-Inhibitoren, Fusions-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren von HIV (HIV-Inhibitoren) oder Agentien, die die HBV DNA-Polymerase inhibieren, oder Hepatitis B-Impfstoffe (HBV-Inhibitoren).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Kombinationstherapie, bei der mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein pharmakologisch unbedenkliches Salz, Solvat oder Solvat eines Salzes davon zusammen mit mindestens einem zusätzlichen Agens, ausgewählt aus der Gruppe antivirale Agentien, immunomodulatorische Agentien, HCV Protease-Inhibitoren, HCV Polymerase-Inhibitoren, Inhibitoren eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus, HIV-Inhibitoren, HAV-Inhibitoren und HBV-Inhibitoren, verabreicht werden. Die zusätzlichen Agentien können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zu einer einzigen pharmazeutischen Dosierungsform vereinigt werden. Alternativ können diese zusätzlichen Agentien separat verabreicht werden. Solche zusätzlichen Agentien können vor, während oder nach der Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes, Solvates oder Solvates eines Salzes davon verabreicht werden.

Definitionen:

Der Term "anti-virales Agens" meint ein Agens, das die Bildung und/oder Replikation eines Virus inhibiert. Das schließt Agentien ein, die in Mechanismen des Wirts oder des Virus eingreifen, die für die Bildung und/oder Replikation eines Virus notwendig sind. Anti-virale Agentien sind z.B. Ribavirin, Amantadin, VX-497 (Merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), Viramidin, Ceplene (Maxamine), XTL-001 und XTL-002 (XTL-Biopharmaceuticals).

Der Term "anti-HCV-Agens" meint ein Agens, das Hepatitis C-bedingte Krankheitssymptome vermindert oder verhindert. Ein solches Agens kann ein anti-virales Agens, ein immunomodulatorisches Agens, ein HCV Protease-Inhibitor, ein HCV Polymerase-Inhibitor oder ein Inhibitor eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus sein.

Der Term "immunomodulatorisches Agens" meint ein Agens, das die Immunantwort verstärkt oder schädliche Immunreaktionen eindämmt. Immunomodulatorische Agentien sind z.B. Klasse I-Interferone (wie alpha-, beta-, delta- und omega-Interferone, tau-Interferone, consensus-Interferone und asialo-Interferone), Klasse II-Interferone (wie gamma-Interferone) und pegylierte Interferone sowie Substanzen wie Levovirin.

Der Term "HCV Protease-Inhibitor" meint ein Agens, das die Funktion der HCV NS2/3-Cysteinprotease oder der NS3/4A-Serinprotease inhibiert. HCV NS3/4A-Serinprotease-Inhibitoren sind z.B. BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), oder VX-950 /LY-570310 (Vertex/Eli Lilly).

Der Term "HCV Polymerase-Inhibitor" meint ein Agens, das die Funktion der HCV-Polymerase inhibiert. Dies schließt z.B. Inhibitoren der HCV NS5B-Polymerase ein. HCV Polymerase-Inhibitoren schließen Nicht-Nukleoside ein, beispielsweise Verbindungen, die beschrieben sind in WO 02/100846 und WO 02/100851 (Shire), WO 01/85172 und WO 02/098424 (GSK), WO 00/06529 und WO 02/06246 (Merck), WO 01/47883 und WO 03/000254 (Japan Tobacco) und EP 1 256 628 (Agouron). Außerdem schließen HCV Polymerase-Inhibitoren Nukleosid-Analoga ein, beispielsweise Verbindungen, die beschrieben sind in WO 01/90121 (Idenix), WO 02/069903 (Biochryst Pharmaceuticals), WO 02/057287 und WO 02/057425 (Merck/Isis). Weitere Beispiele für HCV Polymerase-Inhibitoren sind JTK-002, JTK-003 und JTK-109 (Japan Tobacco).

Der Term "Inhibitor eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus" meint ein Agens, das die Bildung und/oder Replikation von HCV auf andere Weise als durch die Inhibition der Funktion einer HCV Protease oder der HCV Polymerase inhibiert. Das schließt Agentien ein, die in Mechanismen des Wirts oder von HCV eingreifen, die für die Bildung und/oder Replikation von HCV notwendig sind. Inhibitoren eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus schließen Agentien ein, die beispielsweise eine Helicase oder eine IRES als Target inhibieren. Ein spezifisches Beispiel für einen Inhibitor eines anderen Targets im HCV-Lebenszyklus ist ISIS-14803 (ISIS-Pharmaceuticals).

Der Term "HIV-Inhibitor" meint ein Agens, das die Bildung und/oder Replikation von HIV inhibiert. Das schließt Agentien ein, die in Mechanismen des Wirts oder von HIV eingreifen, die für die Bildung und/oder Replikation von HIV notwendig sind. HIV-Inhibitoren schließen z.B. nukleosidische Inhibitoren, nicht-nukleosidische Inhibitoren, Protease-Inhibitoren, Fusions-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren ein.

Der Term "HAV-Inhibitor" meint ein Agens, das die Bildung und/oder Replikation von HAV inhibiert. Das schließt Agentien ein, die in Mechanismen des Wirts oder von HAV eingreifen, die für die Bildung und/oder Replikation von HAV notwendig sind. HAV-Inhibitoren schließen z.B. Hepatitis A-Impfstoffe [z.B. Havrix[®] (GSK), VAQTA[®] (Merck), Avaxim[®] (Aventis Pasteur)] ein.

Der Term "HBV-Inhibitor" meint ein Agens, das die Bildung und/oder Replikation von HBV inhibiert. Das schließt Agentien ein, die in Mechanismen des Wirts oder von HBV eingreifen, die für die Bildung und/oder Replikation von HBV notwendig sind. HBV-Inhibitoren schließen z.B. Agentien ein, die die HBV DNA-Polymerase inhibieren, oder Hepatitis B-Impfstoffe. Spezifische

Beispiele von HBV-Inhibitoren sind: Lamivudine (Epivir-HBV[®]), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil[®]), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudine[®]), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudine), monoval-LdC (Valtorcitabine), BAY 41-4109 (Bayer), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC₄₇₈ (Eli Lilly), Racivir (RCV), Fluoro-L- und D-Nukleoside, Robustaflavone, ICN2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), Imino-Zucker (Nony-DNJ) (Synergy), HepBzyme, sowie immunomodulatorische Produkte wie z.B. Interferon alpha-2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alpha-1 (Zadaxin[®]), HBV DNA Vaccine (PowderJect), HBV DNA Vaccine (Jefferson Center), HBV Antigen (OraGen), BayHep B[®] (Bayer), Nabi-HB[®] (Nabi) und Anti-hepatitis B (Cangene), sowie HBV-Impfstoffe wie z.B. Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

Der Term "Klasse I-Interferone" meint ein Interferon ausgewählt aus einer Gruppe von Interferonen, die alle an den Rezeptor Typ I binden. Das schließt natürliche und synthetisch hergestellte Klasse I-Interferone ein. Beispiele von Klasse I-Interferonen sind alpha-, beta- und omega-Interferone, tau-Interferone, consensus-Interferone und asialo-Interferone.

15 Der Term "Klasse II-Interferone" meint ein Interferon ausgewählt aus einer Gruppe von Interferonen, die alle an den Rezeptor Typ II binden. Beispiele von Klasse II-Interferonen sind gamma-Interferone.

Der Term "Behandlung" meint die Verabreichung eines Arzneimittels entsprechend der vorliegenden Erfindung, um die Krankheitssymptome von Hepatitis C zu lindern oder zu eliminieren und/oder um die Virenmenge zu reduzieren.

Der Term "Prophylaxe" meint die Verabreichung eines Arzneimittels entsprechend der vorliegenden Erfindung nach der Infektion mit HCV, aber vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen und/oder vor der Detektion von HCV im Blut.

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, 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.

30 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell 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 zerfallende 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 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 applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt 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 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, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung

wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 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 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.
- 5
- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

AiBN	α, α' -Azobis(isobutyronitril)
CDCl ₃	Deuteriochloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	N,N'-Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
präp.	präparative
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

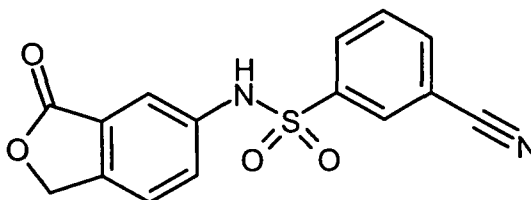
Allgemeine LCMS- und HPLC-Methoden:

- Methode 1 (HPLC, präparative Trennung):** Säule: CromSil C18, 250 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 3 min 20%B → 31 min 90%B → 34 min 90%B → 34.01 min 20%B; Laufzeit: 38 min; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 5 **Methode 2 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass Quattro LCZ; Gerätetyp HPLC: Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.
- 10 **Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 15 **Methode 4 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 20 **Methode 5 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Waters ZQ 2000; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100, 2-Säulen-Schaltung, Autosampler: HTC PAL; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 μ m; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 95%A → 1.8 min 25%A → 1.9 min 10%A → 2.0 min 5%A → 3.2 min 5%A → 3.21 min 100%A → 3.35 min 100%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 25 **Methode 6 (LC-MS):** Methode: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 30 **Methode 7 (LC-MS):** Methode: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml

50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2 min 65%A → 4.5 min 5%A → 6 min 5%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

3-Cyano-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)benzolsulfonamid



- 5 Eine Lösung von 7 g (46.9 mmol) 6-Amino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on und 9.46 g (46.9 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 420 ml Acetonitril wird mit 5.57 g (70.4 mmol) Pyridin versetzt und 2 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wird auf ca. zwei Drittel eingeeengt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach Trocknen der vereinten Feststoffe werden 11.53 g (78% d. Th.) des gewünschten
- 10 Produktes erhalten.

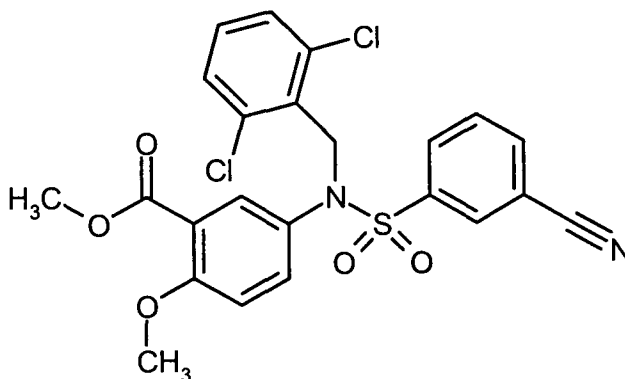
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.96$ min.

MS (ESI^{neg}): $m/z = 313$ (M-H)⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 5.32$ (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.90, (s, 1H).

15 **Beispiel 2A**

Methyl-5-[[[(3-cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-2-methoxybenzoat



Eine Lösung von 100 mg (0.552 mmol) Methyl-5-amino-2-methoxybenzoat und 111 mg (0.552 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 3 ml Acetonitril wird mit 52 mg (0.662 mmol) Pyridin

versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dann werden 132 mg (0.552 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 178 mg (1.38 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 74 mg (27% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

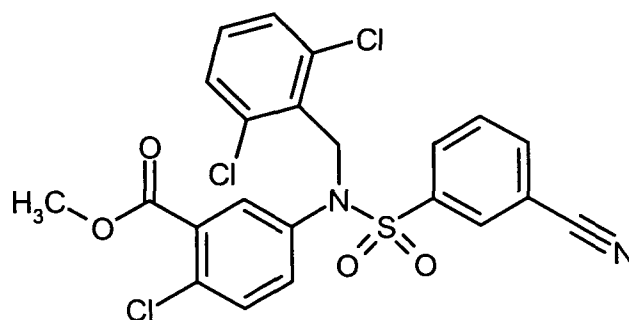
5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.65$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 505$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.71$ (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 3A

10 Methyl-2-chlor-5-[[[(3-cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat



Eine Lösung von 100 mg (0.539 mmol) Methyl-5-amino-2-chlorbenzoat und 109 mg (0.539 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 3 ml Acetonitril wird mit 51 mg (0.647 mmol) Pyridin versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dann werden 129 mg (0.539 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 174 mg (1.35 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 67 mg (24% d. Th.) des gewünschten Produkts isoliert.

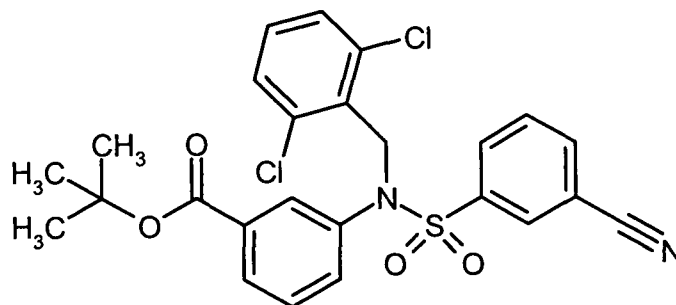
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.67$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.81$ (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H).

Beispiel 4A

tert.-Butyl-3-[[[(3-cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat



5 Eine Lösung von 50 mg (0.26 mmol) tert.-Butyl-3-aminobenzoat und 52 mg (0.26 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 3 ml Acetonitril wird mit 25 mg (0.31 mmol) Pyridin versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dann werden 62 mg (0.26 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 84 mg (0.65 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC getrennt (Methode 1) und 49 mg (37% d. Th.) des gewünschten Produkts isoliert.

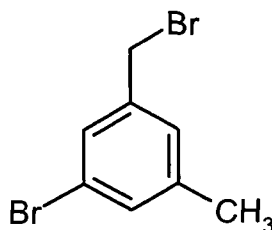
10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.18$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.48$ (s, 9H), 5.08 (s, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (d, 1H).

Beispiel 5A

15 1-Brom-3-(brommethyl)-5-methylbenzol



20 Eine Lösung von 5 g (27 mmol) 5-Brom-m-xylol, 5.29 g (29.7 mmol) und 0.05 g (0.3 mmol) AiBN in 100 ml Chlorbenzol wird 1.5 h auf 100°C erhitzt. Die erhaltene Suspension wird über Kieselgel abgesaugt und der Filterkuchen mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit 1M Natriumthiosulfat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über

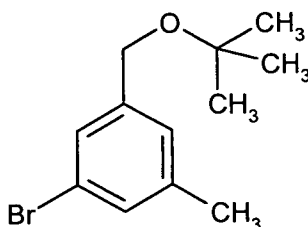
Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 4.95 g (69% d. Th.) erhalten.

GCMS (EI): $m/z = 264$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.3$ (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (s, 1H).

Beispiel 6A

1-Brom-3-(tert-butoxymethyl)-5-methylbenzol



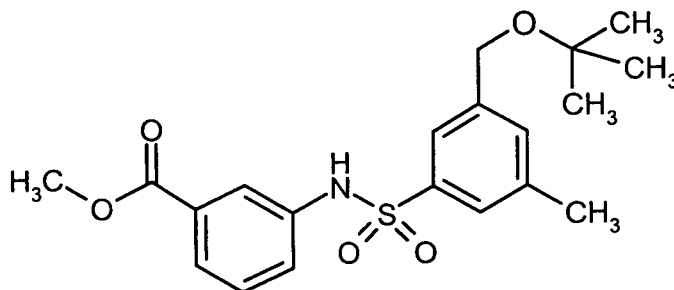
Zu einer Lösung von 15 g (56.8 mmol) 1-Brom-3-(brommethyl)-5-methylbenzol (Beispiel 5A) in 150 ml THF werden bei 0°C 9.57 g (85.2 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben. Die cremefarbene Suspension wird 30 min bei 0°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit 0% bis 3% Ethylacetat/Cyclohexan chromatographiert. Es werden 10.96 g (75% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

GCMS (EI): $m/z = 256$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.22$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

Beispiel 7A

Methyl-3-({[3-(tert-butoxymethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl}amino)benzoat



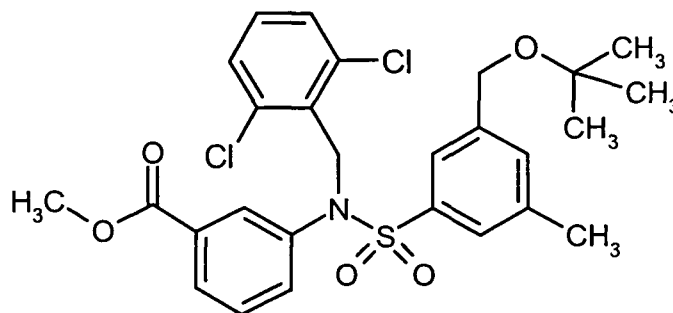
Zu einer Lösung von 8.65 g (33.6 mmol) 1-Brom-3-(tert-butoxymethyl)-5-methylbenzol (Beispiel 6A) in 100 ml THF werden bei -78°C 23.1 ml (37 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan getropft. Nach 10 min Rühren bei -78°C wird Schwefeldioxid-Gas 5 min lang eingeleitet. Anschließend wird das Gemisch auf RT erwärmt und eingengt. Der feste Rückstand wird in 200 ml Hexan suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 3.6 ml (45 mmol) Sulfurylchlorid in 10 ml Hexan versetzt. Die Suspension wird 2 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt, bis auf 20 ml eingengt und mit 100 ml Toluol verdünnt. Das Gemisch wird dann über Celite filtriert, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Sulfonylchlorid wird in 200 ml Acetonitril gelöst, mit 4.88 ml (60.3 mmol) Pyridin und 5.47 g (36.2 mmol) Methyl-3-aminobenzoat versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt, mit Ethylacetat versetzt und mit 1 M Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten von 0% bis 30% Ethylacetat in Cyclohexan chromatographiert und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 10.1 g (77% d. Th.) erhalten.

15 LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.63$ min.

MS (ESI^{neg}): $m/z = 390$ (M+H)⁻.

Beispiel 8A

Methyl-3-[[3-(tert-butoxymethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat



20 Zu einer Lösung von 10.1 g (25.8 mmol) Methyl-3-([3-(tert-butoxymethyl)-5-methylphenyl]-sulfonyl)amino)benzoat (Beispiel 7A) in 100 ml Acetonitril werden 6.4 g (26.7 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 6.3 ml (36.4 mmol) DIEA zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einem Gradienten von 0% bis 20% Ethylacetat in Cyclohexan chromatographiert. Es werden 13.5 g (95% d. Th.) des
25 gewünschten Produktes erhalten.

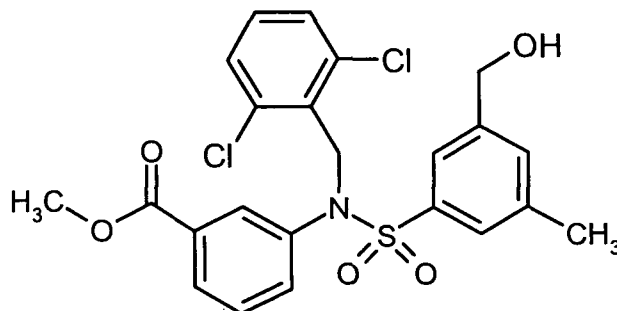
LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.30$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 550 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.19$ (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.3-7.41 (m, 5H), 7.48 (d, 2H), 7.83 (d, 1H).

Beispiel 9A

5 Methyl-3-[[3-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat



Eine Lösung von 13.5 g (24.5 mmol) Methyl-3-[[3-(tert-butoxymethyl)-5-methylphenyl]-sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat (Beispiel 8A) in 210 ml 30 %iger TFA in DCM wird 3 h bei RT gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wird in 60 ml THF gelöst und mit 12 ml einer
 10 1M Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in Methanol digeriert, abfiltriert und das erhaltene Produkt getrocknet. Das Filtrat wird eingengt und über Kieselgel mit einem Gradienten von 0% bis 40%
 15 Ethylacetat in Cyclohexan chromatographiert. Zusammen werden 10.5 g (87% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.57$ min.

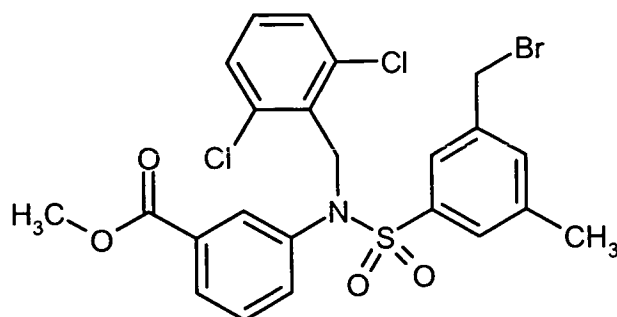
MS (ESIpos): $m/z = 494 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.37$ (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.54 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.39 (t,
 20 1H), 7.13 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.3-7.41 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).

Beispiel 10A

Methyl-3-[[3-(brommethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat

37



Zu einer Lösung von 30 g (60.7 mmol) Methyl-3-[[3-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl]-(2,6-dichlorobenzyl)amino]benzoat (Beispiel 9A) in 750 ml Toluol werden 8.65 ml (91 mmol) Phosphortribromid zugegeben und der Ansatz 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird
5 auf RT abgekühlt und vorsichtig mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 35 g (94% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

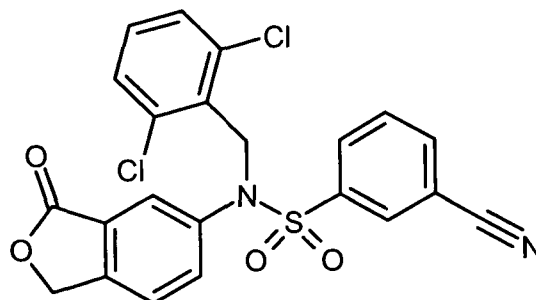
LC-MS (Methode 7): $R_t = 4.34$ min.

10 MS (ESIpos): $m/z = 556$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.45 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H).

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

3-Cyano-N-(2,6-dichlorbenzyl)-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)benzolsulfonamid



- 5 Zu einer Lösung von 4.80 g (15.3 mmol) Beispiel 1A in 100 ml DMF werden 733 mg (18.3 mmol) einer 60 proz. Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl und 229 mg (1.53 mmol) Natriumiodid gegeben. Das Gemisch wird 1 h bei 70°C gerührt, dann mit 4.03 g (16.8 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid versetzt und weitere 2 h bei 70°C gerührt. Der Ansatz wird in 500 ml Wasser eingerührt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es
- 10 werden 7.24 g (100% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

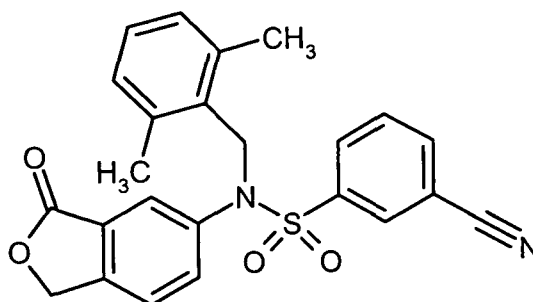
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.58$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.16$ (s, 2H), 5.38 (s, 2 H), 7.27 (t, 3H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H).

15 **Beispiel 2**

3-Cyano-N-(2,6-dimethylbenzyl)-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)benzolsulfonamid



Zu einer Lösung von 50 mg (0.159 mmol) Beispiel 1A in 4 ml DMF werden 25 mg (0.159 mmol) 2,6-Dimethylbenzylchlorid, 25 mg (0.191 mmol) Diisopropylethylamin und 6 mg (0.016 mmol) Tetrabutylammoniumiodid gegeben. Der Ansatz wird 3 Tage bei RT gerührt, filtriert und über präparative HPLC (Methode 1) getrennt. Es werden 34 mg (49% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.21$ (s, 6H), 4.98 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (d, 1H).

10 Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Alkylierung von Sulfonamiden

Zu einer Lösung von 50 mg (0.159 mmol) Beispiel 1A in 4 ml DMF werden 0.159 mmol eines substituierten Benzylhalogenids, 25 mg (0.191 mmol) Diisopropylethylamin und 6 mg (0.016 mmol) Tetrabutylammoniumiodid gegeben. Der Ansatz wird 20 h bei 60°C gerührt, filtriert und über präparative HPLC (Methode 1) getrennt.

15 Die Beispiele 3 bis 9 werden in analoger Weise nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute	Analytische Daten
3		72% d. Th.	LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.38$ min MS (ESIpos): $m/z = 560$ (M+H) ⁺
4		80% d. Th.	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.56$ min MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H) ⁺

Eine Lösung von 100 mg (0.67 mmol) substituiertem 6-Amino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on und 138 mg (0.67 mmol) 3-Methoxy-benzolsulfonsäurechlorid in 3 ml Acetonitril wird mit 64 mg (0.805 mmol) Pyridin versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann werden 161 mg (0.67 mmol) Dichlorbenzylbromid und 217 mg (1.676 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 4 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und die Produktfraktion eingeeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril/Wasser digeriert, filtriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 132 mg (41% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

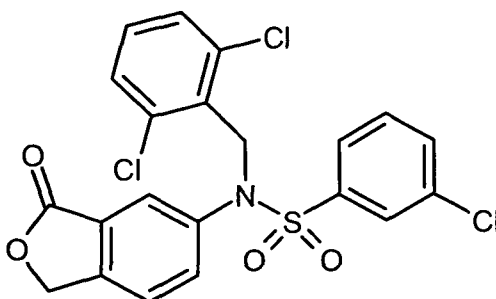
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.70$ min.

10 MS (ESIpos): $m/z = 478$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.80$ (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 7H), 7.56 (t, 1H).

Beispiel 11

3-Chlor-N-(2,6-dichlorbenzyl)-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)benzolsulfonamid



15

Eine Lösung von 50 mg (0.335 mmol) 6-Amino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on und 71 mg (0.335 mmol) 3-Chlor-benzolsulfonsäurechlorid in 2 ml Acetonitril wird mit 32 mg (0.402 mmol) Pyridin versetzt und 24 h bei RT gerührt. Dann werden 80 mg (0.335 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 108 mg (0.838 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 18 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 88 mg (54% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.90$ min.

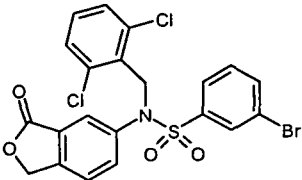
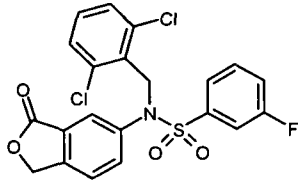
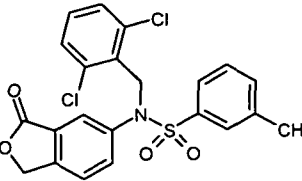
MS (ESIpos): $m/z = 482$ (M+H)⁺.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.12 (s, 2H), 5.38 (s, 2 H), 7.26 (t, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.58 (t, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.87 (d, 1H).

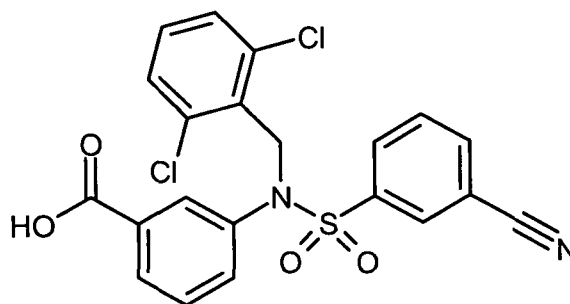
Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Sulfonylierung und nachfolgende Alkylierung von 6-Amino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on

- 5 Eine Lösung von 50 mg (0.335 mmol) 6-Amino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on und 0.335 mmol substituiertem Benzolsulfonsäurechlorid in 2 ml Acetonitril wird mit 32 mg (0.402 mmol) Pyridin versetzt und 24 h bei RT gerührt. Dann werden 80 mg (0.335 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 108 mg (0.838 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 18 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und das gewünschte Produkt isoliert.
- 10 Die Beispiele 12 bis 14 werden in analoger Weise nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute	Analytische Daten
12		71% d. Th.	LC-MS (Methode 2): R_t = 2.80 min MS (ESIpos): m/z = 526 (M+H) $^+$
13		8% d. Th.	LC-MS (Methode 5): R_t = 2.23 min MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H) $^+$
14		42% d. Th.	LC-MS (Methode 2): R_t = 2.71 min MS (ESIpos): m/z = 462 (M+H) $^+$

Beispiel 15

3-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoessäure



- 5 Eine Lösung von 1 g (1.93 mmol) Beispiel 4A in 18 ml Dichlormethan und 2 ml Trifluoressigsäure wird 30 min bei RT gerührt und dann eingengt. 200 mg von 1084 mg des erhaltenen Rohprodukts werden mit Diethylether verrührt, über eine Fritte abgesaugt und getrocknet. Es werden 63 mg (7% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

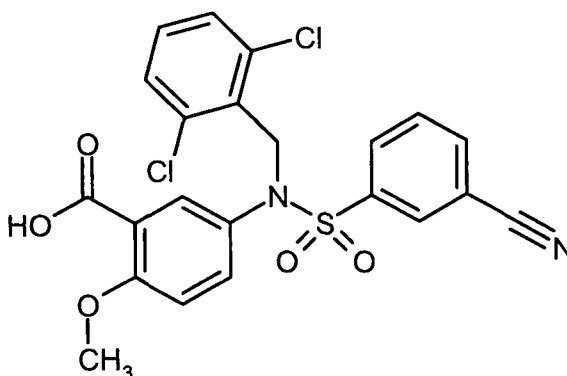
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.48$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.10$ (s, 2 H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.83 (q, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 13.12 (br, 1H).

Beispiel 16

5-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-2-methoxybenzoessäure



- 15 Eine Lösung von 59 mg (0.117 mmol) Beispiel 2A in 3 ml THF und 3 Tropfen Methanol wird mit 0.152 ml (0.152 mmol) einer 1 M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Nach Trennung des Ansatzes über präparative HPLC (Methode 1) werden 16 mg (28% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.20$ min.

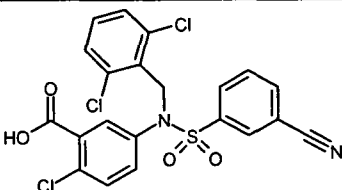
MS (ESIpos): $m/z = 491$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.60$ (s, 3H), 5.02 (s, 2 H), 6.56 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22 (d, 1H).

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Verseifung von Carbonsäureestern

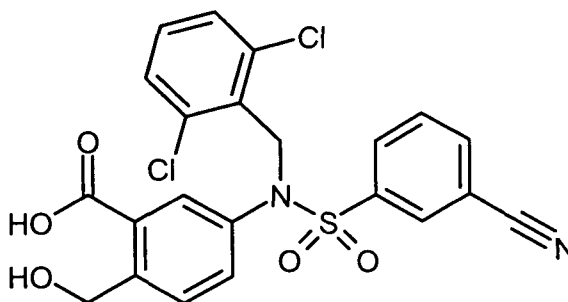
Eine Lösung von 0.1 mmol Carbonsäureester in 3 ml THF und 3 Tropfen Methanol wird mit 0.13 ml (0.13 mmol) einer 1 M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und das gewünschte Produkt isoliert.

- 10 Das Beispiel 17 wird in analoger Weise nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute	Analytische Daten
17		45% d. Th.	LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.34$ min MS (ESIpos): $m/z = 495$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 18

5-[[[3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-2-(hydroxymethyl)benzoesäure



15

Eine Lösung von 500 mg (1.056 mmol) Beispiel 1 in 15 ml Dioxan wird mit 1.37 ml (1.37 mmol) einer 1 M wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Lösung wird

eingengt und über präparative HPLC (Methode 1) getrennt. Es werden 278 mg (54% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

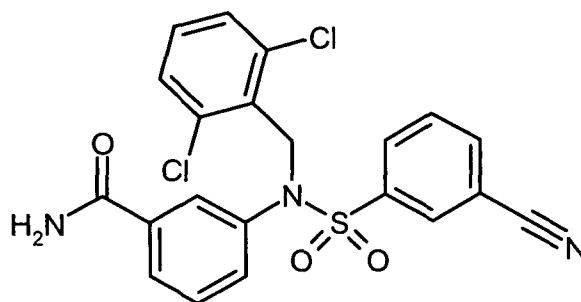
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.48$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 491$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.33$ (d, 2H), 5.07 (s, 2 H), 6.66 (dd, 1H), 6.96 (2, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (d, 1H).

Beispiel 19

3-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]benzamid



- 10 Eine Lösung von 500 mg (3.67 mmol) 3-Aminobenzamid und 740 mg (3.67 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 30 ml Acetonitril wird mit 349 mg (4.41 mmol) Pyridin versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dann werden 881 mg (3.67 mmol) Dichlorbenzylbromid und 1.19 g (9.18 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 360 mg (21% d. Th.) des gewünschten Produktes
- 15 isoliert.

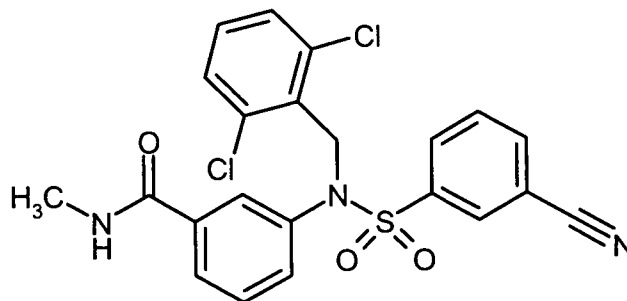
LC-MS (Methode3): $R_t = 2.36$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 460$ (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.08$ (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.85 (m, 2H), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 20

3-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-N-methylbenzamid



5 Eine Lösung von 50 mg (0.33 mmol) 3-Amino-N-methylbenzamid und 67 mg (0.33 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäurechlorid in 3 ml Acetonitril wird mit 32 mg (0.4 mmol) Pyridin versetzt und 2 h bei RT gerührt. Dann werden 80 mg (0.33 mmol) 2,6-Dichlorbenzylbromid und 108 mg (0.832 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 48 mg (30% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

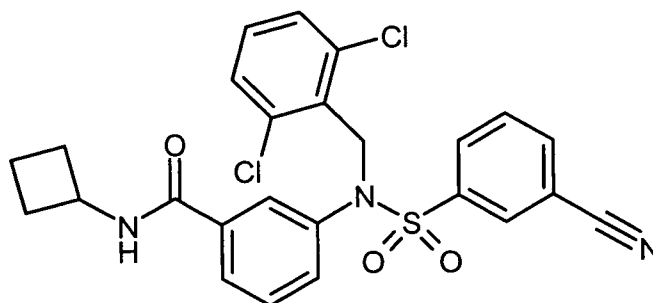
10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.45$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.72$ (d, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (q, 1H).

15 **Beispiel 21**

3-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-N-cyclobutylbenzamid



Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) 3-[[[(3-Cyanophenyl)sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-benzoesäure (Beispiel 15) in 1.5 ml DMF wird mit 94 μ l (0.542 mmol) DIEA und 84 mg (0.26

mmol) TBTU versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann werden 22 μ l (0.26 mmol) Cyclobutylamin zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz über präparative HPLC (Methode 1) getrennt und 74 mg (66% d. Th.) des gewünschten Produktes isoliert.

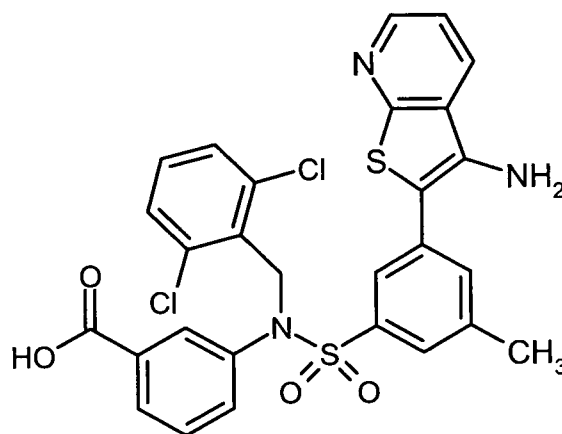
LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.85$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 514$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.6-1.7$ (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.52 (d, 1H).

Beispiel 22

10 3-[[3-(3-Aminothiено[2,3-b]pyridin-2-yl)-5-methylphenyl]sulfonyl](2,6-dichlorbenzyl)amino]-benzoesäure



Zu einer Lösung von 200 mg (0.36 mmol) Methyl-3-[[3-(brommethyl)-5-methylphenyl]sulfonyl]-(2,6-dichlorbenzyl)amino]benzoat (Beispiel 10A) in 10 ml DMF werden 49 mg (0.36 mmol) 2-
15 Mercaptonicotinonitril und 45 mg (0.54 mmol) Natriumhydrogencarbonat gegeben. Der Ansatz wird 18 h bei RT gerührt, dann mit 1.8 ml 1 M Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 2 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit 1 M Salzsäure neutralisiert und eingengt. Nach Trennung des Rückstands über präparative HPLC (Methode 1) werden 90 mg (47% d. Th.) des Produktes erhalten.

20 LC-MS (Methode 7): $R_t = 4.03$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 598$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.36$ (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.2-7.33 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.69 (s, 1H).

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

	DMSO	Dimethylsulfoxid
	DMEM	Dulbecco's Modified Earle's Medium
5	FKS	Fötale Kälberserum
	G418	Geneticin
	EC ₅₀	Effektive Konzentration 50
	IC ₅₀	Inhibitorische Konzentration 50
	CC ₅₀	Cytotoxische Konzentration 50
10	NOEC	no observed effect concentration
	Pen	Penicillin
	Strep	Streptomycin
	min.	Minuten
	NEAA	Nichtessentielle Aminosäuren
15	PBS	Phosphate buffered saline (Phosphatpuffer)
	h	Stunden
	sec	Sekunden
	RT	Raumtemperatur

20 Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Messung der Substanzaktivität in einem zellulären HCV-RNA-Replikationsassay ("Replikon-System")

Die Hepatitis C Virus-RNA kann in Zellkultur im sogenannten Replikonsystem vermehrt werden.

25 Eine Hemmung des Replikationszyklus des Hepatitis C Virus durch die zu testende Substanz kann daher in dem Replikonsystem simuliert werden. Bei dem Replikonsystem handelt es sich um Genomteile des HCV oder um gesamte Genome von HCV, welche in Zelllinien (hier HuH-7 Zellen) menschlichen Ursprungs verbracht werden. Durch Einfügen eines Selektionsmarkers können stabile Zelllinien gewonnen werden, welche unter Selektionsdruck genomische oder

30 subgenomische RNA von HCV vermehren [Lohmann et al., *Science* 285, 110-113 (1999); Blight et al., *Science* 290, 1972-1974 (2000)]. Die hier verwendeten HuH5-2 Zellen beherbergen ein selektionierbares, Luciferase tragendes, zellkulturadaptiertes Replikon wie in EP 1 043 399

beschrieben. Die Zellen werden in Dulbecco's Modified Earle's Medium (DMEM) mit 10% fötalem Kälberserum (FKS), 1% Pen/Strep, 1% NEAA, 1% L-Glutamin und 250 µg/ml Geneticin (G418) kultiviert. Für die Durchführung der unten beschriebenen Assays werden die Zellen zunächst trypsiniert, mit dem oben beschriebenen DMEM-Medium ohne G418 resuspendiert und
5 in 96-well-Platten eingesät. In Abhängigkeit vom verwendeten Auslese- oder Testverfahren werden transparente oder weiße für die Zellkultur beschichtete Testplatten verwendet.

a) Zubereitung der Testsubstanzen:

Die Testverbindungen werden als 50 mM-Stammlösung in DMSO angesetzt. Für die Bestimmung der EC₅₀-Werte werden die Substanzen anschließend in DMEM seriell in geeigneten Stufen (z.B.
10 100, 30, 10, 3 µM usw.) verdünnt. Anschließend erfolgt die Zugabe der trypsinierten, in Medium resuspendierten Zellen. Die Endkonzentrationen der Testsubstanzen in den Zellkulturkavitäten beträgt beispielsweise 100 µM bis 0.0001 µM. Interferon-alpha dient als Referenzsubstanz in Konzentrationen von 100 IU/ml bis 0,01 IU/ml. Nur mit DMSO behandelte Zellen dienen als Referenz (Placebokontrolle). Die Platten werden dann bei 37°C unter 5% CO₂ für 4 Tage
15 inkubiert. Im Anschluss daran erfolgen die unterschiedlichen Messungen bzw. die Quantifizierung der HCV-Replikon-RNA.

b) Zytotoxizitätstest (visuell):

Für die Bewertung der Zytotoxizität der Testsubstanzen auf HuH5-2 Zellen wird der obige Test in einer transparenten Zellkulturplatte angesetzt. Die qualitative Auswertung erfolgt visuell unter
20 dem Mikroskop. Ermittelt wird hierbei der NOEC-Wert (*no observed effect concentration*), welcher der niedrigsten Substanzverdünnungsstufe entspricht, bei der keine Substanz-bedingten cytopathischen Effekte oder sonstige Beeinträchtigungen des Zellwachstums erkennbar sind.

c) Alamar Blue-Test (quantitativer Zytotoxizitätstest):

Alamar Blue ist ein wasserlöslicher Redox-Indikator, der in Abhängigkeit von der metabolischen
25 Aktivität der zu untersuchenden Zellen reduziert wird. Der Alamar Blue-Test wird als quantitativer Zytotoxizitätsassay verwendet. Hierfür werden die Zellen mit den entsprechenden Testsubstanzen (siehe oben) in weiße 96-well-Zellkulturplatten eingesät und entsprechend bei 37°C unter 5% CO₂ für 4 Tage inkubiert. 5 Stunden vor der Messung erfolgt die Zugabe von 1/10 des Kulturvolumens Alamar Blue pro well. Anschließend wird die Fluoreszenz bei einer Emissionswellenlänge von 544
30 nm und bei einer Extinktionswellenlänge von 590 nm gemessen. Soll im Anschluss an diesen Test auf der gleichen Platte noch die Chemolumineszenzmessung erfolgen, wird die Farbstofflösung von den Zellen abgesaugt und entsprechend weiter behandelt (siehe d.).

d) Messung der HCV-RNA-Menge durch Ermittlung der Aktivität eines Reportergens:

In das HCV-Replicon-HuH5-2 ist das Gen für das Enzym Luciferase aus *Photinus pyralis* als Reporter gen eingefügt. Nach Zugabe eines Gemisches bestehend aus gleichem Volumen an Lysispuffer (3 % Triton X-100, 11,5 % Glycerin, 2 mM DTT, 25 mM Na₂HPO₄, 25 mM Tris HCl, pH 7.8) und Luciferase-Substratpuffer (20 mM Tris/HCl, 20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT, 0.27 mM Coenzym A, 0.47 mM Luciferin, 0.53 mM ATP, pH 7.8) zu den Zellen erfolgt die Chemolumineszenzmessung in einem Luminometer. Üblicherweise werden die Photonen in einem Zeitraum von 10 sec bis 60 sec gemessen.

Erhaltene Werte werden durch Kurvenanalysen (sigmoidale Dosis-Wirkungskurven mit variablem Kurvenverlauf; GraphPad Prism Version 4.02 für Windows, GraphPad Software Inc.) ausgewertet. Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

NOEC (siehe b.)

CC₅₀ = Substanzkonzentration in µM, bei der die Alamar Blue-Fluoreszenz im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle um 50% abnimmt;

EC₅₀ = Substanzkonzentration, bei der die Luciferaseaktivität im Vergleich zur Placebokontrolle um 50% abnimmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC₅₀/EC₅₀.

Repräsentative Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle A aufgeführt:

Tabelle A

Beispiel	EC ₅₀ [µM]	CC ₅₀ [µM]	SI
1	1.4	>100	>71
2	9	>100	>11
10	7	32	4.6
11	1	>100	>100
15	6	>100	>16

Beispiel	EC ₅₀ [μM]	CC ₅₀ [μM]	SI
16	1	>100	>100
18	8.6	>100	>11
19	0.85	16	19
21	5.2	42	8
22	2.1	>100	>48

e) Messung der Substanzaktivität mittels direkter Messung der HCV-Genommenge:

Zellen, welche subgenomische HCV-RNA vermehren, werden wie oben beschrieben in transparenten 96-well Platten in DMEM / 10% FKS ohne Zusatz von G418 in Gegenwart der Substanzen in geeigneten Verdünnungsstufen vermehrt (siehe a.). Nach 4 Tagen Inkubation wird das Medium verworfen, die Zellen einmal mit PBS gewaschen und zur Isolation der Gesamt-RNA mit dem Qiagen RNeasy 96 Kit (Bestell-Nr. 74181) nach Anleitung des Herstellers geerntet. Nach RNA-Isolation erfolgt die Elution in 50 μl RNase-freiem Wasser. Die RNA wird bei -80°C gelagert. Mit Hilfe von TaqMan[®]-Assays (Fa. Applied Biosystems) wird die enthaltene Menge an HCV-RNA bestimmt. Die verwendeten Primer und Sonden binden an die konservierte 5'-nichttranslatierte Region des Virusgenoms (primer für kodierenden DNA-Strang: aatgcctggagatttgggc; primer in Gegenrichtung: ttctgcgacccaacactactc; Sonde: 6-Carboxyfluorescein-tgccccgcgagactgcatag-N,N,N',N'-tetramethyl-6-carboxyrhodamine). Zur Standardisierung der eingesetzten Probe wird die Expression eines zelleigenen Gens bestimmt (TaqMan Ribosomal RNA Control Reagents, Fa. Applied Biosystems P/N 4308329). Für die Reaktion wird der Kit Platinum[®] Quantitative RT-PCR Thermoscript[™] one step system der Fa. Invitrogen (Bestell-Nr. 12267-019) verwendet. Die Reaktion findet in einem Endvolumen von 25 μl mit 1 μl Probenvolumen statt. Die Reaktionsbedingungen sind: 30 min Inkubation bei 50°C, danach 5 min Inkubation bei 95°C. Nach diesem Schritt folgt die eigentliche Amplifikationsphase mit 40 Wiederholungen folgender Schritte: 15 sec Inkubation bei 95°C gefolgt von 1 min Inkubation bei 60°C. Die Messung und Auswertung erfolgt in einem Applied Biosystems Abi Prism 7700 Sequence Detection-Gerät. Mit Hilfe der erhaltenen CT-Werte aus den Reaktionen für das Zielgen (hier: HCV) und das zelluläre Referenzgen (hier: 18s RNA) wird die relative Expression errechnet wie beschrieben unter: Abi Prism 7700 Sequence Detection System User Bulletin #2: Relative Quantification of Gene expression (P/N 4303859). Zur Ermittlung der EC₅₀-Konzentrationen

werden die erhaltenen Werte durch Kurvenanalysen (sigmoidale Dosis-Wirkungskurven mit variablem Kurvenverlauf; GraphPad Prism Version 4.02 für Windows, GraphPad Software Inc.) ausgewertet.

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 Wirkstoff, 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 für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

- 15 Zusammensetzung: 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

- 20 Herstellung: Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

- 25 Zusammensetzung: 500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

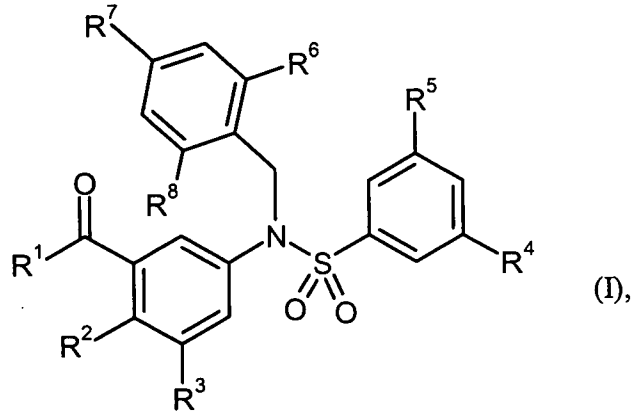
Herstellung: Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile
5 und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel



in welcher

5 R^1 für Hydroxy oder $-NR^9R^{10}$ steht,

wobei

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl, 2-Phenylethyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

10 wobei Benzyl und 2-Phenylethyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkylamino,

15 R^2 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

20 wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

und

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

5 oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

10 R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Alkyl, Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

und

20 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

25 R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder R¹¹-Y-CH₂-steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl,

Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

und

5 wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

10 worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

wobei

Y für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder -N(R¹²)- steht,

wobei

15 R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R¹¹ für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

20 worin Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

25 R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

wobei Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

5 worin Phenyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylamino,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

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

10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Hydroxy oder -NR⁹R¹⁰ steht,

wobei

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

15 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

oder

R¹ und R² über eine *-O-CH₂-# Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

20 wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

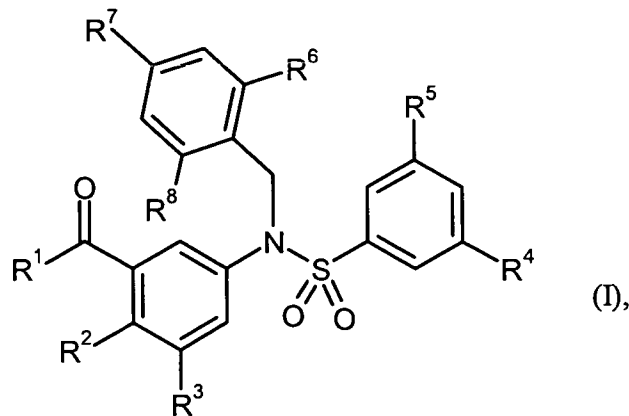
25 R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht.

3. Verbindung der Formel



in welcher

5 R^1 für Hydroxy oder $-NR^9R^{10}$ steht,

wobei

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen,

10 R^2 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder ein über ein Stickstoffatom gebundenes 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

oder

R^1 und R^2 über eine $*-O-CH_2-^{\#}$ Kette verbunden sind und einen Ring bilden,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Carbonylkohlenstoffatom und

15 $\#$ die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

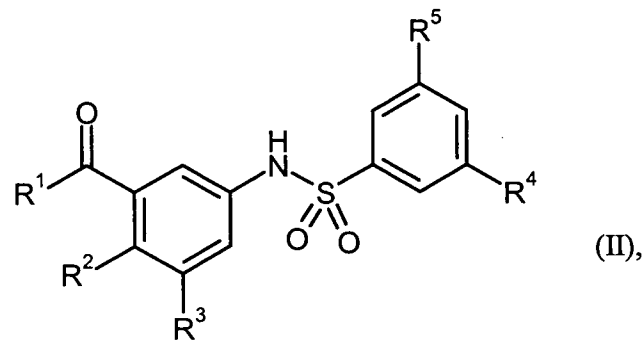
20 R^6 für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder 2-Cyanoethen-1-yl steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

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

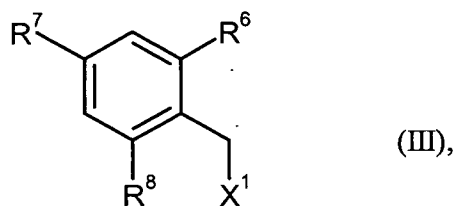
- 5 4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in welcher

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

- 10 mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R⁶, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht,

- 15 umgesetzt wird.

5. Verbindung nach Anspruch 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem Hepatitis C Virus ist.
- 5 9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in Anspruch 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 3 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
10
12. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 3, eines Arzneimittels nach Anspruch 9 oder 10 oder eines nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 oder 7 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/002441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/245 A61K31/277 A61K31/365 A61K31/4365 A61K31/606
A61P31/12 A61P31/14 A61P43/00

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)

A61K A61P

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, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/026823 A (PFIZER PROD INC [US]; CAMERON KIMBERLY O'KEEFE [US]; CHESWORTH RICHARD) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application abstract page 3, line 6 - page 4, line 2 examples 1-212 claims 1-15	1-12
A	WO 2004/092146 A (INST FOR PHARMACEUTICAL DISCOV [US]; VAN ZANDT MICHAEL C [US]; FANG HA) 28 October 2004 (2004-10-28) abstract page 1, line 5 - line 10 examples 1-7 claims 1-22	1-12
	----- -/-- -----	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family 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

3 July 2007

Date of mailing of the international search report

20/08/2007

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

Taylor, Mark

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/002441

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY 2 March 2004 (2004-03-02), XP002440508 Database accession no. RN 656815-36-0 abstract	3
P,A	----- WO 2006/072348 A (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; WUNBERG TOBIAS [DE]; BAUMEISTER JUDITH [DE]) 13 July 2006 (2006-07-13) abstract claims 1-13 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/002441

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026823	A	01-04-2004	AU 2003263402	A1 08-04-2004
			BR 0314126	A 28-06-2005
			CA 2499490	A1 01-04-2004
			EP 1542967	A1 22-06-2005
			JP 2006508061	T 09-03-2006
			MX PA05003054	A 27-05-2005

WO 2004092146	A	28-10-2004	AU 2004231106	A1 28-10-2004
			BR PI0409447	A 18-04-2006
			CA 2522080	A1 28-10-2004
			CN 1794989	A 28-06-2006
			EP 1633354	A2 15-03-2006
			JP 2006524248	T 26-10-2006
			KR 20050121732	A 27-12-2005
			MX PA05010937	A 25-11-2005

WO 2006072348	A	13-07-2006	DE 102005028077	A1 13-07-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/245 A61K31/277 A61K31/365 A61K31/4365 A61K31/606
A61P31/12 A61P31/14 A61P43/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

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, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/026823 A (PFIZER PROD INC [US]; CAMERON KIMBERLY O'KEEFE [US]; CHESWORTH RICHARD) 1. April 2004 (2004-04-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 3, Zeile 6 - Seite 4, Zeile 2 Beispiele 1-212 Ansprüche 1-15	1-12
A	WO 2004/092146 A (INST FOR PHARMACEUTICAL DISCOV [US]; VAN ZANDT MICHAEL C [US]; FANG HA) 28. Oktober 2004 (2004-10-28) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Beispiele 1-7 Ansprüche 1-22	1-12
	----- -/--	

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/08/2007

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

Taylor, Mark

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE REGISTRY 2. März 2004 (2004-03-02), XP002440508 Database accession no. RN 656815-36-0 Zusammenfassung -----	3
P,A	WO 2006/072348 A (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; WUNBERG TOBIAS [DE]; BAUMEISTER JUDITH [DE]) 13. Juli 2006 (2006-07-13) Zusammenfassung Ansprüche 1-13 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/002441

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004026823 A	01-04-2004	AU 2003263402 A1 BR 0314126 A CA 2499490 A1 EP 1542967 A1 JP 2006508061 T MX PA05003054 A	08-04-2004 28-06-2005 01-04-2004 22-06-2005 09-03-2006 27-05-2005
WO 2004092146 A	28-10-2004	AU 2004231106 A1 BR PI0409447 A CA 2522080 A1 CN 1794989 A EP 1633354 A2 JP 2006524248 T KR 20050121732 A MX PA05010937 A	28-10-2004 18-04-2006 28-10-2004 28-06-2006 15-03-2006 26-10-2006 27-12-2005 25-11-2005
WO 2006072348 A	13-07-2006	DE 102005028077 A1	13-07-2006