(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 412 T2** 2004.08.26

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 220 858 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 412.3**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/21985**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 966 694.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/025239**
(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **12.04.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.07.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **05.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.08.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 491/06**
A61K 31/5383, A61P 31/22

(30) Unionspriorität:
157742 P **05.10.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., US

(74) Vertreter:
Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(72) Erfinder:
TURNER, Ronald, Steven, Kalamazoo, US;
THAISRIVONGS, Suvit, Kalamazoo, US

(54) Bezeichnung: **OXAZINOCHINOLONE ZUR BEHANDLUNG VON VIRALEN INFEKTIONEN**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung von Oxazinochinolonderivaten, die einen die Position 4 (N-4) und die Position 11 (C-11) verbindenden Ring aufweisen, und insbesondere die Bereitstellung von Verbindungen der Formel (I), die hier im folgenden beschrieben sind. Diese Verbindungen sind als antivirale Mittel, insbesondere Mittel gegen Viren der Herpesfamilie verwendbar.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Herpesviren umfassen eine große Familie von Viren mit doppelsträngiger DNA. Sie sind auch die Quelle der häufigsten Viruserkrankungen beim Menschen. Es wurde gezeigt, dass acht der Herpesviren, das Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HSV-1 und HSV-2), das Varicella-zoster-Virus (VZV), das humane Cytomegalovirus (HCMV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), und die humanen Herpesviren 6, 7 und 8 (HHV-6, HHV-7 und HHV-8) Menschen infizieren.

[0003] HSV-1 bzw. HSV-2 verursachen Herpesbläschen an den Lippen bzw. Genitalien. Sie verursachen gelegentlich auch Infektionen des Auges und Encephalitis. HCMV verursacht Geburtsfehler bei Kleinkindern und eine Vielzahl von Erkrankungen bei immungeschwächten Patienten, wie Retinitis, Pneumonie und Magen-Darm-Erkrankungen. VZV ist der Verursacher von Windpocken und Gürtelrose. EBV verursacht infektiöse Mononukleose. Es kann ferner Lymphome bei immungeschwächten Patienten verursachenund es wurde mit Burkitt-Lymphom, nasopharyngealem Karzinom und Hodgkin-Syndrom in Verbindung gebracht. HHV-6 ist der Verursacher von Röteln und es kann mit multipler Sklerose und chronischem Erschöpfungssyndrom in Verbindung stehen. Die Verbindung von HHV-7 mit einer Krankheit ist unklar, doch kann es an einigen Fällen von Röteln beteiligt sein. HHV-8 wurde mit Karposi-Sarkom, Lymphomen der Basis der Körperhöhle und multiplem Myelom in Verbindung gebracht.

[0004] Aufgrund der singulären Position des Chlorsubstituenten an dem N-Phenylmethyl der im folgenden beschriebenen Formel I zeigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine unerwartete Wirksamkeit gegenüber den im vorhergehenden angegebenen Herpesvirusinfektionen, insbesondere einer humanen Cytomegalovirusinfektion.

Offenbarte Informationen

[0005] Das US-Patent 5 792 774 offenbart Oxazino-1,4-dihydro-4-oxochinoline, die zur Behandlung einer großen Zahl von Erkrankungen, die durch den Gewebenekrosefaktor (TNF) oder Phosphodiesterase IV moduliert werden, einschließlich von Cytomegalovirus(CMV)infektionen verwendbar sind.

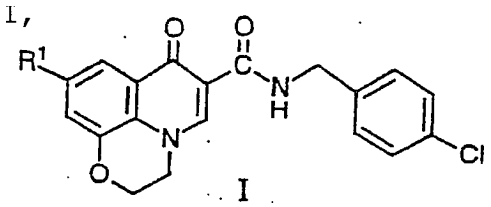
[0006] Das US-Patent 4 847 373 offenbart 1,8-verbrückte 4-Chinolin-3-carbonsäuren, die als antibakterielle Mittel verwendbar sind.

[0007] Das US-Patent 5 583 135 offenbart heterotricyclische Derivate mit einer starken immunmodulierenden Aktivität, entzündungshemmenden Aktivität und krebshemmenden Aktivität.

[0008] Die Zusammenfassung des japanischen Patents JP 10324631-A offenbart einen Inhibitor der IgE-Antikörperproduktion, der ein Pyrido-(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin- oder Pyrido-(1,2,3,-de)-1,4-benzothiazinderivat umfasst.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung einer Verbindung der Formel I



worin R^1 C_1-C_6-Alkyl, das optional mit -OH, -O-C_1-$_9$-Alkyl oder Het substituiert ist, bedeutet;
wobei C_1-C_6-Alkyl optional partiell ungesättigt ist;
wobei Het ein Rest eines 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclusrings mit 1 oder 2 Heteroatomen, die aus der aus Sauerstoff, Schwefel oder N bestehenden Gruppe ausgewählt sind ist; oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Racemats, Solvats, Tautomers oder optischen Isomers derselben.

[0010] In einem weiteren Aspekt wird durch die vorliegende Erfindung ferner bereitgestellt:

eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben und ein pharmazeutisch akzeptables Streckmittel umfasst (die Zusammensetzung umfasst vorzugsweise eine antiviral wirksame Menge der Verbindung oder des Salzes),
eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben zur Verwendung bei einer medizinischen Behandlung (beispielsweise bei der Behandlung oder Prophylaxe einer Herpesvirusinfektion),
die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe einer Herpesvirusinfektion bei einem Säuger (beispielsweise einem Menschen).

[0011] Durch die Erfindung werden ferner neue Zwischenprodukte und hier offenbarte Verfahren, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendbar sind, bereitgestellt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung wird der Kohlenstoffatomgehalt verschiedener kohlenwasserstoffhaltiger Einheiten durch ein Präfix angegeben, das die minimale und maximale Zahl der Kohlenstoffatome in der Einheit bezeichnet, d. h. das Präfix C_{i-j} gibt eine Einheit von der ganzen Zahl "i" bis einschließlich der ganzen Zahl "j" Kohlenstoffatome an. Daher bezeichnet beispielsweise (C_{1-3})Alkyl ein Alkyl mit einem bis einschließlich drei Kohlenstoffatomen, oder Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl, gerade und verzweigte Formen derselben.

[0013] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind nach dem IUPAC- oder CAS-Nomenklatursystem benannt.

[0014] Der Ausdruck "C_{1-6}" bezeichnet eine Alkylgruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, und die isomeren Formen derselben.

[0015] Ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclusring umfasst Pyridinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Imidazolyl oder Pyrrolyl.

[0016] Verbindungen der folgenden Erfindung können in der Form pharmazeutisch akzeptabler Salze vorhanden sein.

[0017] "Pharmazeutisch akzeptable Salze" bezeichnet die Salze, die die biologische Wirksamkeit und die Eigenschaften der Stammverbindung besitzen und nicht biologisch oder in anderer Weise ungünstig sind.

[0018] Verbindungen der Erfindung können ein chirales Zentrum aufweisen und in optisch aktiven und racemischen Formen isoliert werden. Es ist klar, dass die vorliegende Erfindung alle racemischen, optisch aktiven, polymorphen, tautomeren oder stereoisomeren Formen oder Gemische derselben umfaßt.

[0019] Die im folgenden aufgelisteten speziellen und bevorzugten Werte für Reste, Substituenten und Bereiche dienen lediglich der Erläuterung; sie schließen andere definierte Werte oder andere Werte innerhalb definierter Bereiche für die Reste und Substituenten nicht aus.

[0020] Im speziellen kann C_{1-6}-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, Pentyl, 3-Pentyl, Hexyl oder Heptyl sein; Het Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazin sein.

[0021] Ein spezieller Wert für ein R^1 ist C_{1-6}-Alkyl, das partiell ungesättigt sein kann und optional mit Hydroxy oder Het substituiert ist.

[0022] Ein spezieller Wert für R^1 ist Propyl.

[0023] Ein spezieller Wert für R^1 ist 3-Hydroxypropyl.

[0024] Ein spezieller Wert für R^1 ist 3-Hydroxy-l-propinyl.

[0025] Ein spezieller Wert für R^1 ist 4-Morpholinylmethyl.

[0026] Beispiele für die vorliegende Erfindung sind:

a. N-(4-Chlorbenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid,

b. N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxy-l-propinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid,

c. N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid oder

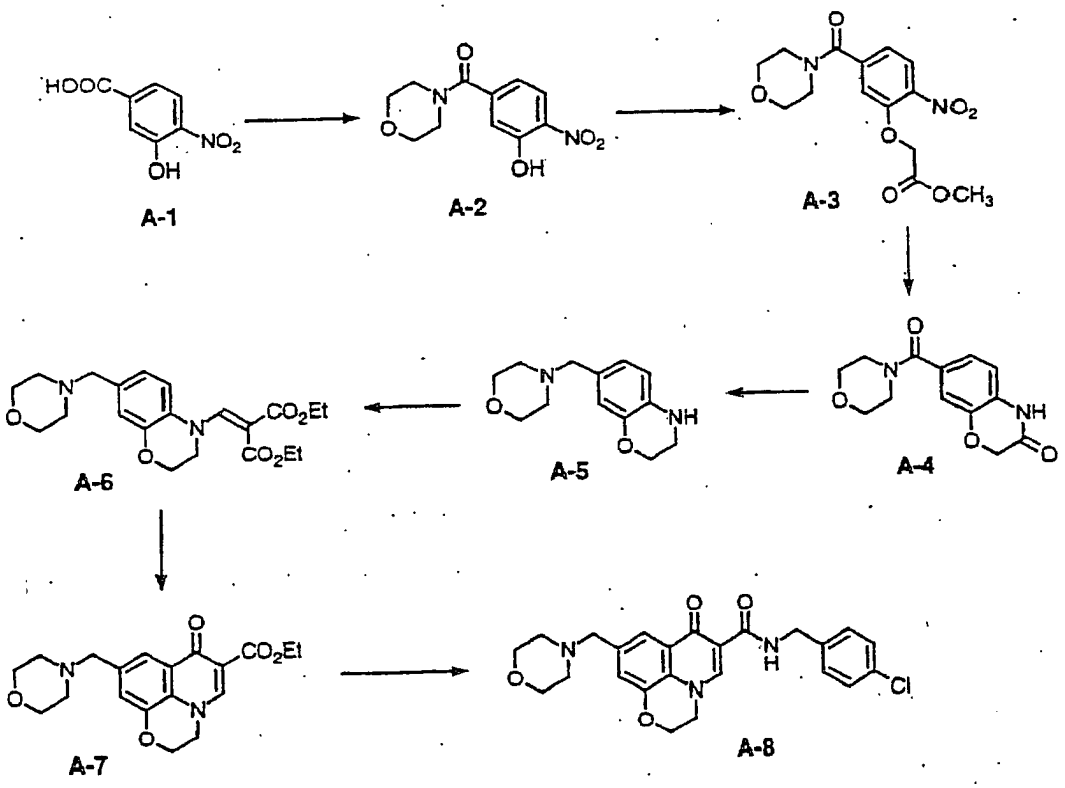
d. N-(4-Chlorbenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid.

[0027] Die folgenden Reaktionschemata A-B beschreiben die Herstellung der Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung. Alle Ausgangsmaterialien werden durch in diesen Reaktionsschemata beschriebene Verfahren, durch einem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Chemie bekannte Verfahren hergestellt oder können im Handel erhalten werden. Alle Endverbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch in diesen Reaktionsschemata beschriebene Verfahren oder durch dazu analoge Verfahren, die einem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Chemie bekannt sind, hergestellt. Alle in den Reaktionsschemata verwendeten Variablen sind wie im folgenden oder in den Ansprüchen definiert.

[0028] In Reaktionsschema A wird die Säure A-1, 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure, mit Thionylchlorid umge-

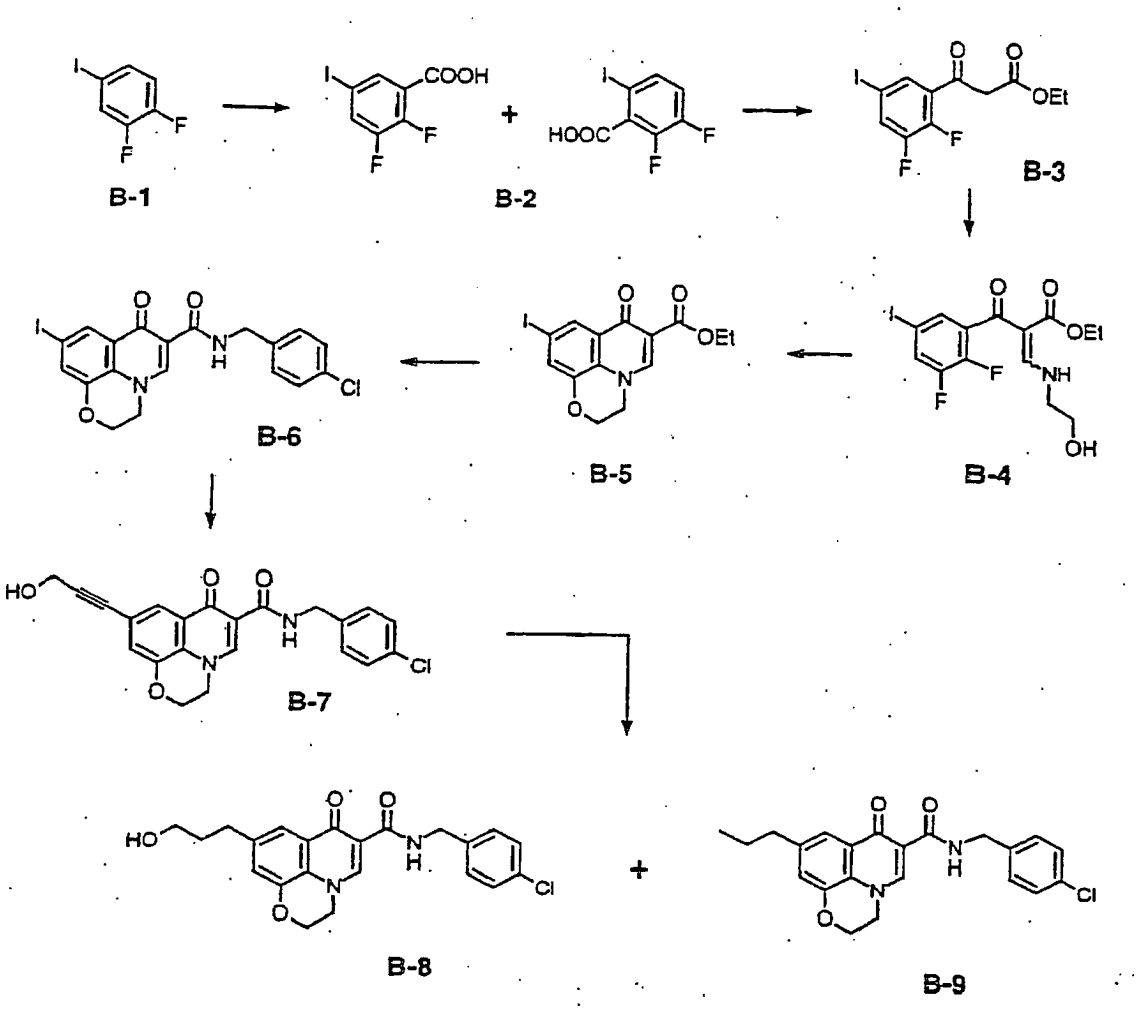
setzt, wobei das entsprechende Säurechlorid erhalten wird, das dann mit Morpholin behandelt wird, wobei das Amid A-2 erhalten wird. Die Alkylierung der phenolischen Hydroxylgruppe wird unter Verwendung von Methylbromacetat und Kaliumcarbonat in rückfließendem Aceton erreicht, wobei A-3 erhalten wird. Die Reduktion der Nitrogruppe unter Verwendung von gasförmigem Wasserstoff und katalytischem Palladium und die anschließende thermische Cyclisierung des Aminoesterzwischenprodukts ergeben das Lactam A-4. Die Reduzierung des Lactams mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt das Amin A-5. Die Reaktion des Amins mit Diethylethoxymethylenmalonat ergibt A-6, das mit Polyphorphorsäure oder einer Lösung von Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure erhitzt wird, wodurch eine Cyclisierung zu dem tricyclischen Ester A-7 bewirkt wird. Die Aminolyse des Esters unter Verwendung von p-Chlorbenzylamin bei 150°C ergibt das Amid A-8.

Reaktionsschema A



[0029] In Reaktionsschema B ergeben die Deprotonierung von B-1, 3,4-Difluoriodbenzol, mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran und das anschließende Quenchen des Anions mit Kohlendioxid ein Regioisomerengemisch der Säuren B-2. Die Aktivierung des Säuregemischs mit Carbonyldiimidazol und die anschließende Reaktion des Imidazolids mit Ethyltrimethylsilylmalonat in Gegenwart einer Base ergibt den einzigen β-Ketoester B-3. Eine aufeinanderfolgende Behandlung des β-Ketoesters mit Triethylorthoformiat und Ethanolamin ergibt die Verbindung B-4, die unter Verwendung von Kaliumcarbonat in DMF cyclisiert wird, wobei der tricyclische Ester B-5 erhalten wird. Die Aminolyse des Ethylesters unter Verwendung von p-Chlorbenzylamin ergibt das Amid B-6, das durch eine Palladium(II)-katalysierte Kopplung des Iodids mit Propargylalkohol in das Alkinolderivat B-7 umgewandelt wird. Die katalytische Hydrierung des Alkins unter Verwendung von Wasserstoff und Platin-auf-Kohle ergibt die Hydroxypropyl-Verbindung B-8 und das n-Propyl-Analogon B-9.

Reaktionsschema B



[0030] Einem Fachmann ist klar, dass die beschriebenen Syntheseverfahren lediglich repräsentativer Natur sind und alternative Syntheseverfahren einem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Chemie geläufig sind.

[0031] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und die pharmazeutisch akzeptablen Salze derselben sind als antivirale Mittel verwendbar. Daher sind diese Verbindungen zur Bekämpfung von Virusinfektionen bei Lebewesen einschließlich des Menschen verwendbar. Insbesondere weisen diese Verbindungen antivirale Aktivität gegenüber dem Herpesvirus, dem Cytomegalovirus (CMV), auf. Diese Verbindungen sind auch gegenüber anderen Herpesviren, wie dem Varicella-zoster-Virus, dem Epstein-Barr-Virus, dem Herpes-simplex-Virus und dem humanen Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) aktiv.

[0032] Ferner können, obwohl viele der Verbindungen der vorliegenden Erfindung Aktivität gegenüber der CMV-Polymerase zeigten, diese Verbindungen gegenüber dem Cytomegalovirus durch diesen oder andere Wirkmechanismen aktiv sein. Daher soll die folgende Beschreibung der Aktivität dieser Verbindungen gegenüber der CMV-Polymerase nicht bedeuten, dass die vorliegende Erfindung auf einen speziellen Wirkmechanismus beschränkt ist.

[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigten in einem oder mehreren der im folgenden beschriebenen Tests Aktivität bzw. Wirksamkeit. Alle diese Tests zeigen eine Aktivität der Verbindungen und daher die Verwendbarkeit derselben als antivirale Mittel.

[0034] Der HCMV-Polymerasetest wird unter Verwendung eines Szintillationsnachbarschaftstests (SPA), der in mehreren Literaturstellen beschrieben ist, beispielsweise N. D. Cook, et al., Pharmaceutical Manufacturing International, S. 49–53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, Septemberausgabe (1992); US-Patent Nr. 4 568 649 (1986); die hier als Bezug aufgenommen sind, durchgeführt. Die Reaktionen werden in 96-Vertiefungen-Platten durchgeführt. Der Test wird in einem Volumen von 100 µl mit 5,4 mM HEPES (pH-Wert 7,5), 11,7 mM KCl, 4,5 mM $MgCl_2$, 0,36 mg/ml BSA und 90 nM ^{3}H-dTTP durchgeführt. Die Tests werden mit und ohne CHAPS (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-Propan-sulfonat) mit einer Endkonzentration von 2 mM durchgeführt. HCMV-Polymerase wird in einem Enzymverdünnungspuffer, der 50 Glycerin, 250 mM NaCl, 10 mM HEPES (pH-Wert 7,5), 100 µg/ml BSA und 0,01% Natriumazid enthält, verdünnt. Die HCMV-Polymerase,

die in mit einem rekombinanten Baculovirus infizierten SF-9-Zellen exprimiert und gemäß Literaturverfahren gereinigt wird, wird mit 10% (oder 10 µl) des Endreaktionsvolumens, d. h. 100 µl, zugegeben. Die Verbindungen werden in 50% DMSO verdünnt und 10 µl werden zu jeder Vertiefung gegeben. Kontrollvertiefungen enthalten eine äquivalente Konzentration von DMSO. Falls nicht anders angegeben, werden die Reaktionen durch die Zugabe von 6 nM biotinyliertem Poly(dA)-Oligo(dT)-Templat/Primer zu Reaktionsgemischen, die das Enzym, Substrat und interessierende Verbindungen enthalten, initiiert. Die Platten werden in einem H_2O-Bad von 25°C oder 37°C inkubiert und eine Reaktion wird durch die Zugabe von 40 µl/Reaktion von 0,5 M EDTA (pH-Wert 8) pro Vertiefung beendet. Die Reaktionen werden innerhalb des Zeitrahmens, während dem der Substrateinbau linear ist und in Abhängigkeit von dem verwendeten Enzym und den verwendeten Bedingungen variiert, d. h. 30 min für HCMV-Polymerase, beendet. Zehn µl Streptavidin-SPA-Perlen (20 mg/ml in PBS/10% Glycerin) werden nach der Beendigung der Reaktion zugegeben. Die Platten werden 10 min bei 37°C inkubiert, dann auf Raumtemperatur equilibriert und auf einem Packard Topcount gezählt. Lineare Regressionen werden durchgeführt und die ICSO-Werte werden unter Verwendung von Computersoftware berechnet.

[0035] Eine modifizierte Version des obigen HCMV-Polymerasetests wird wie im vorhergehenden beschrieben durchgeführt, jedoch mit den folgenden Änderungen: Die Verbindungen werden in 100% DMSO bis zur Endverdünnung in Testpuffer verdünnt. In dem vorherigen Test wurden die Verbindungen in 50% DMSO verdünnt. 4,5 mM Dithiotherotol (DTT) wird zu dem Polymerasepuffer gegeben. Ferner wird eine unterschiedliche Menge von CMV-Polymerase verwendet, die wirksamer zu sein scheint, was zu einer rascheren Polymerasereaktion führt. Die Ergebnisse des Tests von Verbindungen der vorliegenden Erfindung in diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben. Andere Viruspolymerasetests werden unter Verwendung von zu dem im vorhergehenden beschriebenen ähnlichen Verfahren durchgeführt.

[0036] Diese Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, die die Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Streckmittel enthält, wobei die Zusammensetzung zur Bekämpfung von Virusinfektionen verwendbar ist. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine zur antiviralen Verwendung geeignete Verbindung enthalten, werden nach Methoden hergestellt und enthalten Streckmittel, die einschlägig bekannt sind. Ein allgemein anerkanntes Kompendium derartiger Methoden und Bestandteile ist Remington's Pharmaceutical Sciences von E. W. Martin (Mark Publ. Co., 15. Auflage, 1975), das hier als Bezug aufgenommen ist.

[0037] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in Abhängigkeit davon, ob die Zubereitung zur Behandlung innerer oder äußerer Virusinfektionen verwendet wird, parenteral (beispielsweise durch intravenöse, intraperitoneale oder intramuskuläre Injektion), topisch, oral oder rektal verabreicht.

[0038] Bei inneren Infektionen werden die Zusammensetzungen oral oder parenteral in Dosismengen – als die freie Base berechnet – von etwa 0,1 bis 300 mg/kg, vorzugsweise 1,0 bis 30 mg/kg Körpergewicht des Säugers verabreicht und beim Menschen in einer Einheitsdosisform, die ein- bis viermal pro Tag in einer Menge von 1 bis 1000 mg pro Einheitsdosis verabreicht wird, verwendet.

[0039] Zur parenteralen Verabreichung oder zur Verabreichung als Tropfen, beispielsweise für Augeninfektionen, werden die Verbindungen in einer wässrigen Lösung in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10%, vorzugsweise etwa 0,1 bis 7 präsentiert. Die Lösung kann andere Bestandteile, beispielsweise Emulgatoren, Antioxidationsmittel oder Puffer, enthalten.

[0040] Das genaue Protokoll zur Verabreichung der hier offenbarten Verbindungen und Zusammensetzungen hängt zwangsläufig von den Bedürfnissen des behandelten Individuums, der Art der Behandlung und natürlich der Beurteilung des hinzugezogenen Behandelnden ab.

Tabelle 1

Polymerase IC_{50} (µM)			
Beispiel Nr.	HCMV	HSV	VZV
1	0,48	--	--
2	1,2	--	--
3A	<0,31	0,44	0,21
3B	1,8	--	--

[0041] Das Symbol "--" gibt an, dass die Daten nicht bestimmt wurden.

[0042] Die Verbindungen und ihre Herstellung gemäß der vorliegenden Erfindung wird in Verbindung mit den folgenden Beispielen, die eine Erläuterung und nicht eine Beschränkung des Schutzumfanges der Erfindung sein sollen, besser verstanden.

Beispiele

Herstellungsbeispiel 1:

(3-Hydroxy-4-nitrophenyl)(4-morpholinyl)methanon (A-2 von Reaktionsschema A)

[0043] Zu einem gerührten Gemisch von 55,0 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure in 600 ml Dichlormethan werden 35 ml Thionylchlorid und 5,0 ml DMF gegeben. Das Gemisch wird gerührt und unter Ausschluss von Feuchtigkeit 1–2 h unter Rückflusskühlung erhitzt, wonach es plötzlich eine klare Lösung wird. Das Erhitzen unter Rückflusskühlung wird eine weitere Stunde fortgesetzt, und danach werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das verbliebene bernsteinfarbene Öl wird in Dichlormethan (200 ml) gelöst, mit Toluol (200 ml) versetzt, und die Lösung wird erneut unter vermindertem Druck eingeengt. Das gebildete bernsteinfarbene Öl wird in 300 ml Dichlormethan gelöst, und zu dieser Lösung, die gerührt und auf 0°C gekühlt wird, werden tropfenweise 65 ml Morpholin in 200 ml Dichlormethan gegeben. Das gebildete Gemisch wird über Nacht gerührt, und dann anschließend mit Wasser, das ausreichend 6 N HCl enthält, um die wässrige Phase sauer zu machen, gewaschen. Die wässrige Phase wird mit einer weiteren Portion (100 ml) Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein orangefarbener Feststoff erhalten wird. Umkristallisieren aus 1 : 3 Ethylacetat in Heptan ergibt 70,34 g der Titelverbindung.
Fp 105,5–106,5°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,40, 3,64, 3,79, 7,01, 7,18, 8,18, 10,63 ppm
HRMS (FAB) Ber. für $C_{11}H_{12}N_2O_5$ + H_1 253,0824. Gef. 253,0832
Anal. ber. für $C_{11}H_{12}N_5O_5$: C, 52,38; H, 4,80; N, 11,11; gef. C, 52,46; H, 4,85; N, 11,11.

Herstellungsbeispiel 2:

Methyl-2-[5-(4-morpholinylcarbonyl)-2-nitrophenoxy]acetat (A-3 von Reaktionsschema A)

[0044] Ein Gemisch von 70,05 g (3-Hydroxy-4-nitrophenyl)(4-morpholinyl)methanon von Herstellungsbeispiel 1, 42,2 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 28,9 ml Methylbromacetat in 700 ml Aceton werden gerührt und 5 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Lösemittel werden dann unter vermindertem Druck entfernt, der verbliebene Feststoff wird zwischen Dichlormethan (300 ml) und Wasser (300 ml), das ausreichend 6 N HCl enthält, um die wässrige Phase sauer zu machen, verteilt. Die wässrige Phase wird mit einer weiteren Portion (100 ml) Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeengt. Umkristallisieren des Rückstands aus Ethylacetat und Heptan ergibt 85,53 g der Titelverbindung.
Fp 140,5–142°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,40, 3,63, 3,78, 3,81, 4,83, 7,04, 7,11, 7,90 ppm
IR 1759, 1637, 1608, 1591, 1525, 1436, 1303, 1213, 1114, 842 cm^{-1}
Anal. Ber. für $C_{14}H_{16}N_2O_7$: C, 51,85; H, 4,97; N, 8,64; gef.: C, 51,87; H, 5,06; N, 8,61.

Herstellungsbeispiel 3:

7-(4-Morpholinylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (A-4 von Reaktionsschema A).

[0045] Methyl-2-[5-(4-morpholinylcarbonyl)-2-nitrophenoxy]acetat von Herstellungsbeispiel 2 (85,2 g) wird in zwei Chargen hydriert. Etwa die Hälfte der Verbindung wird in 600 ml Methanol mit 1 g 5%-Palladium-auf-Kohle unter 20 psi H_2 geschüttelt. Das Schütteln unter Wasserstoff wird nach Aufhören der Wasserstoffaufnahme 1 h fortgesetzt. Die vereinigten Reaktionsgemische aus zwei derartigen Reduktionen werden 5 h unter Argon unter Rückflusskühlung erhitzt, dann auf 35°C gekühlt und über einen Celitepfropfen filtriert. Das Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck ergibt einen gelblichweißen festen Rückstand, der aus 800 ml Acetonitril umkristallisiert wird, wobei 62,32 g der Titelverbindung erhalten werden.
Fp 185,5–187,5°C ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,70, 4,64, 6,89, 7,03, 9,66 ppm
IR 1705, 1617, 1461, 1432, 1284, 1114, 1025, 729 cm^{-1}
HRMS (FAB) Ber. für $C_{13}H_{14}N_2O_4$ + H_1 263, 1031, gef.: 263, 1025.
Anal. Ber. für $C_{13}H_{14}N_2O_4$: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; gef. C, 59,29; H, 5,40; N, 10,63.

Herstellungsbeispiel 4:

7-(4-Morpholinylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (A-5 von Reaktionsschema A)

[0046] Zu einer eisgekühlten Suspension von 26,2 g von 7-(4-Morpholinylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on von Herstellungsbeispiel 3 in 350 ml trockenem THF unter Argon werden in Portionen 7,6 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das fertiggestellte Gemisch wird gerührt, während die Temperatur des Reaktionsgemisches langsam auf Umgebungstemperatur steigen gelassen wird, während das Eis in dem Kühlbad schmilzt. Die Reduktion wird über Nacht fortschreiten gelassen, und danach wird das Reaktionsgemisch erneut auf 0°C gekühlt und durch die vorsichtige aufeinanderfolgende Zugabe von 7 ml Wasser, das in 15 ml THF gelöst ist, 7 ml 3 N NaOH und 21 ml Wasser gequencht. Dichlormethan (350 ml) und wasserfreies Na_2SO_4 (10 g) werden zugegeben, und das Gemisch wird 20 min kräftig gerührt. Das Gemisch wird dann filtriert, und der Feststoff wird mit mehreren Portionen Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 24,98 g der Titelverbindung erhalten werden.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,42, 3,35, 3,41, 3,68, 4,24, 6,54, 6,69, 6,75 ppm
IR 3370, 2854, 1518, 1350, 1295, 1115, 1006, 863 cm^{-1}.
EI MS m/mz 235.

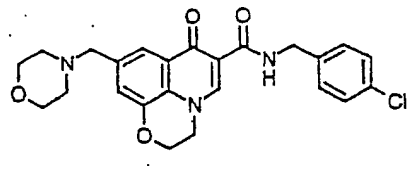
Herstellungsbeispiel 5:

Ethyl-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxylat (A-7 von Reaktionsschema A)

[0047] Ein Gemisch von 9,37 g 7-(4-Morpholinylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin von Herstellungsbeispiel 4 und 10,4 g Diethylethoxymethylenmalonat wird 2 h bei 140°C gerührt und erhitzt. Während dieser Zeit wird das in der Reaktion gebildete Ethanol durch eine an dem Reaktionskolben angebrachte Destillationsvorrichtunq entfernt. Die Reaktion wird dann unter Vakuum gekühlt, wobei das Enaminzwischenprodukt A-6 als gelbes Öl gebildet wird. Dieses wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und zu einer gerührten Lösung von 8,5 g Phosphorpentoxid in 52 ml Methansulfonsäure gegeben. Die Reaktionstemperatur wird während der Zugabe durch Steuern der Zugaberate und durch Kühlen des Kolbens von außen unter 30°C gehalten. Das fertiggestellte Gemisch wird 18 h auf 50°C erhitzt und dann auf 0°C gekühlt, mit Dichlormethan und Wasser verdünnt und durch die Zugabe von 10 M NaOH vorsichtig alkalisch gemacht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit zwei weiteren Portionen Dichlormethan extrahiert. Der vereinigte Extrakt wird getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein lohfarbener Feststoff erhalten wird. Umkristallisieren aus Acetonitril ergibt 10,0 g der Titelverbindung.
Fp 216–218°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,40, 2,44, 3,55, 3,70, 4,27, 4,37, 4,50, 7,28, 7,94, 8,30 ppm
IR 1722, 1689, 1601, 1556, 1504, 1318, 1290, 1247, 1117, 1070, 1032, 880, 807 cm^{-1}.
Anal. Ber. für $C_{19}H_{22}N_2O_5$: C, 63,67; H, 6,29; N, 7,82; gef. C, 63,52; H, 6.21; N, 7,80.

Beispiel 1:

N-(4-Chlorbenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (A-8 von Reaktionsschema A) [PNU-246962]



[0048] Ein Gemisch von 4,81 g Ethyl-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxylat von Herstellungsbeispiel 5 und 7,7 g p-Chlorbenzylamin wird 18 h unter Argon auf 150°C erhitzt, wonach der größte Teil des überschüssigen Armins unter Vakuum abdestilliert wird.
[0049] Der feste Rückstand wird mit Hexan verrieben, filtriert und mit Hexan gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Der gebildete Feststoff wird auf Silicagel und unter Verwendung von 2–3% Methanol in Dichlormethan chromatographiert, wobei 5,90 g des Amids als weißer Feststoff erhalten werden. Umkristallisieren aus Methylethylketon ergibt 5,01 der Titelverbindung.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,45, 3,58, 3,70, 4,33, 4,51, 4,64, 7,3, 7,94, 8,66, 10,45 ppm
IR (Verreibung) 1651, 1625, 12609, 1558, 1504, 1419, 1316, 1289, 1267, 1116, 1083, 1008, 866, 808, 798

cm^{-1}.
Anal. Ber. für $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$: C, 63,50; H, 5,33; N, 9,26; Cl, 7,81; gef.: C, 63,47; H, 5,37; N, 9,22; Cl, 7,82.

Herstellungsbeispiel 6:

2,3-Difluor-5-iodbenzoesäure und 2,3-Difluor-6-iodbenzoesäure (B-2 von Reaktionsschema B)

[0050] Zu einer gerührten Lösung von 6,7 ml Diisopropylamin in 80 ml trockenem THF, die durch Argon abgedeckt und auf –78°C gekühlt wurde, werden tropfenweise 27 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan gegeben. Die Lösung wird auf 0°C erwärmt und 10 m bei dieser Temperatur gehalten und dann auf –78°C erneut gekühlt. Zu der Lösung werden 4,82 ml 1,2-Difluor-4-iodbenzol gegeben, und die Lösung wird 75 m bei –78°C gerührt, bevor sie rasch durch eine Kanüle in einen Überschuss von in Ether aufgeschlämmtem festem CO_2 überführt wird. Das Gemisch wird sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann zwischen Ether und verdünnter NaOH verteilt. Die wässrige Phase wird mit verdünnter HCl angesäuert, und der gebildete Niederschlag wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 12,5 g der gemischten Säuren als lohfarbenes Öl, das zu einer festen Masse kristallisierte, erhalten wurden.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,99, 7,61, 7,71, 8,10 ppm.

Herstellungsbeispiel 7:

Ethyl-3-(2,3-difluor-5-iodphenyl)-3-oxopropanoat (B-3 von Reaktionsschema B)

[0051] Zu einer gerührten Lösung von 11,4 g des in Herstellungsbeispiel 6 erhaltenen Difluoriodbenzoesäuregemischs in 40 ml trockenem THF unter Argon werden in Portionen 7,78 g Carbonyldiimidazol und 100 mg DMAP gegeben. Die Lösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Gleichzeitig werden 7,48 g Ethylkaliummalonat in 40 ml trockenem Acetonitril unter Argon suspendiert, und zu der Suspension werden 5,1 ml Chlortrimethylsilan gegeben. Das Gemisch wird 18 h gerührt, dann auf 0°C gekühlt und mit 12,5 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en versetzt. Nach 1 h wird die Acylimidazolidlösung über eine Kanüle zugegeben und das gebildete Gemisch wird 1–3 h gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen Ether und einem Überschuss von kalter verdünnter HCl verteilt, und die organische Phase wird mit verdünnter HCl und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und eine anschließende Flashchromatographie des Rückstands auf Silica unter Verwendung von 5% Ethylacetat in Heptan ergeben 3,61 g Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,34, 4,28, 5,80, 7,57, 7,95, 12,65 ppm
IR 2989, 1652, 1623, 1490, 1421, 1216, 1037, 960, 800 cm^{-1}.

Herstellungsbeispiel 8:

Ethyl-(E,Z)-2-(2,3-difluor-5-iodbenzoyl)-3-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-propenoat (B-4 von Reaktionsschema B, R = H)

[0052] Eine Lösung von 1,77 g Ethyl-3-(2,3-difluor-5-iodphenyl)-3-oxopropanoat von Herstellungsbeispiel 7 und 1,3 ml Triethylorthoformiat in 5 ml Essigsäureanhydrid wird 3 h unter Rückflusskühlung erhitzt, und dann unter Vakuum zu einem Öl eingeengt. Dieses wird in 5 ml Ethanol gelöst, und zu der gerührten Lösung werden 0,60 ml Ethanolamin gegeben. Die gebildete Lösung wird 18 h gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Eine Flashchromatographie des verbliebenen Öls auf Silica unter Verwendung von 50–75 Ethylacetat in Dichlormethan ergibt 2,06 g der Titelverbindung.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,93, 1,04, 3,3, 3,56, 3,76, 3,9–4,2, 7,37, 7,49, 8,17, 9,75, 10,50 ppm.
IR 3400, 2982, 1676, 1635, 1484, 1430, 1313, 1215, 1056 cm^{-1}

Herstellungsbeispiel 9

Ethyl-9-iod-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxylat (B-5 von Reaktionsschema B, R = H)

[0053] Ein gerührtes Gemisch von 883 mg Ethyl-(E,Z)-2-(2,3-difluor-5-iodbenzoyl)-3-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-propenoat von Herstellungsbeispiel 8 und 630 mg von pulverförmigem Kaliumcarbonat in 10 ml DMF wird 3,5 h auf 95°C erhitzt, dann gekühlt und zu 120 ml Wasser, das 4 ml 6 N HCl enthält, gegeben. Das ausgefallene Produkt wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$) und unter

vermindertem Druck eingeengt. Flashchromatographie des Rückstands auf Silica unter Verwendung von 2 Methanol in Dichlormethan ergibt 580 mg der Titelverbindung. Eine analysenreine Probe kann durch Umkristallisieren aus Acetonitril hergestellt werden.
Fp. ~270°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 1,40, 4,32, 4,37, 4,51, 8,31, 8,38
IR 3077, 1718, 1626, 1576, 1552, 1283, 1252, 1158, 800, 719 cm^{-1}
HRMS (m + H) 385,9908
Anal. gef. für $C_{14}H_{12}NO_4I$: C, 43,57; H, 3,24; N, 3,63.

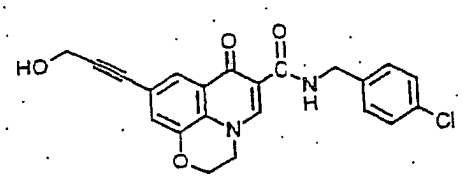
Herstellungsbeispiel 10:

N-(4-Chlorbenzyl)-9-iod-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (Formel B-6 von Reaktionsschema B, R = H)

[0054] Ein Gemisch von 575 mg Ethyl-9-iod-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxylat von Herstellungsbeispiel 9 und 2,0 g p-Chlorbenzylamin wird 16 h auf 160°C erhitzt, dann gekühlt und mit 20 ml 1 N HCl behandelt. Nach 30-minütigem kräftigem Rühren wird der Feststoff abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird ferner mit Ether und Dichlormethan verrieben, wobei 563 mg der Titelverbindung als blasskorallenroter Feststoff erhalten werden.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD + TFA) δ 4,43, 4,53, 4,64, 7,32, 7,63, 8,32, 8,76 ppm
HRMS (m + H) 480,9828
Anal. gef. für $C_{19}H_{14}N_2O_3ClI$: C, 47,55; H, 2,89; N, 5,74.

Beispiel 2

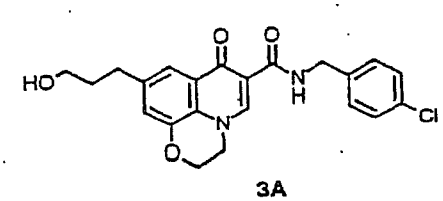
N-(4-Chlorbenzol)-9-(3-hydroxy-l-propinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (B-7 von Reaktionsschema B, R = H)



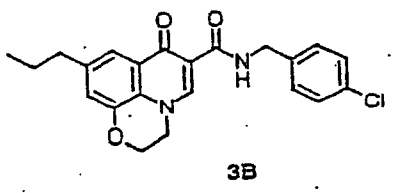
[0055] Zu einem Gemisch von 539 mg N-(4-Chlorbenzyl)-9-iod-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid von Herstellungsbeispiel 10, 78 mg Kupfer(I)-iodid und 30 mg Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid in 11 ml Diethylamin, das unter Argon kräftig gerührt wurde, werden 82 µl Propargylalkohol gegeben. Das Gemisch wird 18 h gerührt, dann mit etwas Methanol verdünnt und zu 120 ml gerührtem Wasser gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird dann in Chloroform-Methanol gelöst, und die Lösung wird filtriert, um Kupfersalze zu entfernen, und dann auf Silicagel absorbiert. Flashchromatographie unter Elution mit 2–6% Methanol in Dichlormethan ergibt 217 mg der Titelverbindung.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 4,39, 4,44, 4,52, 4,63, 7,21, 7,32, 7,91, 8,61 ppm
IR 1643, 1569, 1490, 1450, 1296, 1230, 1087, 1025, 902, 874, 803, 731 cm^{-1}
HRMS (m + H) 409,0952

Beispiel 3A und 3B:

N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (3A) und N-(4-Chlorbenzyl)-9-propyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (3B) (B-8 und B-9 von Reaktionsschema B)



3A



3B

[0056] Ein Gemisch von 50 mg N-(4-Chlorbenzol)-9-(3-hydroxy-1-propinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H[1,4]oxazi-

no[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid von Beispiel 2 und 20 mg 5%-Platin-auf-Kohle in 2 ml von 1 : 1 THF-Methanol wird unter 1 atm Wasserstoffgas 3 h kräftig gerührt und anschließend über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt, und der Rückstand wird auf Silica unter Verwendung von 2–3% Methanol in Dichlormethan chromatographiert. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck ergeben die oberen Elutionsfraktionen 16,5 mg N-(4-Chlorbenzyl)-9-propyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (3B); die unteren Elutionsfraktionen ergeben in ähnlicher Weise 27,5 mg N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid (3A).

[0057] Die physikalischen Eigenschaften für 3A sind die folgenden:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,9, 2,82, 3,62, 4,38, 4,51, 4,63, 7,16, 7,31, 7,82, 8,63 ppm

IR 3349, 2937, 1647, 1608, 1557, 1504, 1453, 1286, 1053, 805 cm^{-1}

HRMS (m + H) 413,1266.

[0058] Die physikalischen Eigenschaften für 3B sind die folgenden:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,94, 1,7, 2,69, 4,31, 4,49, 4,63, 7,11, 7,3, 7,83, 8,64, 10,5 ppm

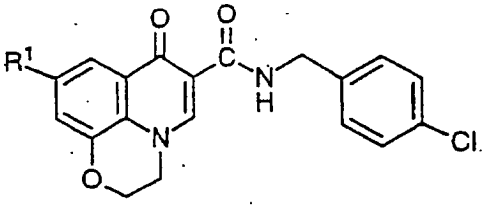
IR 3040, 2929, 1651, 1609, 1558, 1504, 805 cm^{-1}

HRMS (m + H) 397,1316

Anal. gef. für $C_{22}H_{21}N_2O_3Cl$: C, 66,35; H, 5,37; N, 7,03.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



I

worin R^1 C_1-C_6-Alkyl, das optional mit -OH, -O-C_{1-4}-Alkyl oder Het substituiert ist, bedeutet;
wobei C_1-C_6-Alkyl optional partiell ungesättigt ist;
wobei Het ein Rest eines 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclusrings mit einem oder zwei Heteroatomen, die aus der aus Sauerstoff, Schwefel und N bestehenden Gruppe ausgewählt sind, ist;
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Racemat, Solvat, Tautomer oder optisches Isomer derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 Propyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 3-Hydroxypropyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 3-Hydroxy-1-propinyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Het Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Piperazin oder Pyrrolidin ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 4-Morpholinylmethyl ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich
(a) N-(4-Chlorbenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid,
(b) N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxy-l-propinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid,
(c) N-(4-Chlorbenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid oder
(d) N-(4-Chlorbenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid.

8. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-(4-Chlorbenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]chinolin-6-carboxamid.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und ein pharmazeutisch akzeptables Streckmittel umfasst.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Infektionen durch ein Herpesvirus.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Herpesvirus ausgewählt ist aus dem Herpes-simplex-Virus Typ 1, Herpes-simplex-Virus Typ 2, Varicella-zoster-Virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, humanen Herpesviren 6, humanen Herpesviren 7, und humanen Herpesviren.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Herpesvirus das humane Cytomegalovirus ist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das Medikament oral, parenteral oder topisch verabreicht wird.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,1 bis 300 mg/kg Körpergewicht verabreicht wird.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Menge 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht beträgt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen