



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 24 400 T2** 2008.12.18

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 414 441 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 24 400.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA02/01127**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 750 715.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/010140**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **06.02.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/404** (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

307674 P **25.07.2001** **US**

338061 P **07.12.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

**Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Laval,
Quebec, CA**

(74) Vertreter:

**Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BEAULIEU, Pierre Louis, Laval, Quebec H7S 2G5,
CA; FAZAL, Gulrez, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;
KUKOLJ, George, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;
JOLICOEUR, Eric, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;
GILLARD, James, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;
POUPART, Marc-Andre, Laval, Quebec H7S 2G5,
CA; RANCOURT, Jean, Laval, Quebec H7S 2G5,
CA**

(54) Bezeichnung: **HEPATITIS C VIRUS POLYMERASE INHIBITOREN MIT HETEROBICYKLISCHER STRUKTUR**

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**TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf Inhibitoren von RNA-abhängigen RNA-Polymerasen, insbesondere der viralen Polymerasen der Flaviviridae-Familie und noch spezieller der HCV-Polymerase.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] In den Vereinigten Staaten wird geschätzt, dass jedes Jahr etwa 30.000 neue Fälle von Hepatitis C-Virus(HCV)-Infektion auftreten (Kolykhalov, A. A.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051). HCV wird nicht einfach durch die immunologische Abwehr des Wirts erledigt; 85% der mit HCV infizierten Menschen werden chronisch infiziert. Viele dieser persistenten Infektionen führen zu einer chronischen Lebererkrankung, einschließlich Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (Hoofnagle, J. H.; 1997; Hepatology 26: 15S-20S). Es gibt weltweit geschätzte 170 Millionen HCV-Träger, und HCV-assoziierte Lebererkrankung im Endstadium ist nunmehr eine der führenden Ursachen für Lebertransplantationen. Allein in den Vereinigten Staaten ist Hepatitis C für 8.000 bis 10.000 Tote jährlich verantwortlich. Ohne effektive Intervention wird von der Anzahl erwartet, dass sie sich in den nächsten 10 bis 20 Jahren verdreifacht. Es gibt kein Vakzin, um eine HCV-Infektion zu verhindern. Verlängerte Behandlung von chronisch infizierten Patienten mit Interferon oder Interferon und Ribavirin ist die einzige zur Zeit anerkannte Therapie, aber diese erreicht eine verzögerte Reaktion in weniger als 50% der Fälle (Lindsay, K. L.; 1997; Hepatology 26: 71S-77S; und Reichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997, Hepatology 26: 108S-111S).

[0003] HCV gehört zur Familie Flaviviridae, Gattung Hepacivirus, die drei Gattungen kleiner umhüllter Positiv-Strang-RNA-Viren umfasst (Rice, C. M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; S. 931-960 in Fields Virology, Fields, B. N.; Knipe, D. M.; Howley, P. M. (Hg.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa). Das 9,6 kb-Genom von HCV besteht aus einem langen offenen Leseraster (ORF, open reading frame), flankiert von 5'- und 3'-nicht-translatierten Regionen (NTRs). Die HCV-5'-NTR ist 341 Nucleotide lang und fungiert als interne Ribosomen-Eintrittsstelle für die obergrenzenunabhängige Translationsinitiation (Lemon, S. H.; Honda, M.; 1997; Semin. Virol. 8, 274-288). Das HCV-Polypeptid wird co- und posttranslatorisch in mindestens 10 individuelle Polypeptide gespalten (Reed, K. E.; Rice, C. M.; 2000; Curr. Top. Microbiol. Immunol. 242: 55-84). Die Strukturproteine resultieren aus Signalpeptidasen im N-Endbereich des Polypeptids. Zwei virale Proteasen vermitteln stromabwärtige Spaltungen, um nicht-strukturelle (NS) (non-structural) Proteine zu erzeugen, die als Komponenten der HCV-RNA-Replikase fungieren. Die NS2-3-Protease umfasst die C-terminale Hälfte des NS2 und das N-terminale erste Drittel von NS3 und katalysiert die cis-Spaltung der NS2/3-Stelle. Derselbe Bereich von NS3 kodiert ebenfalls die katalytische Domäne der NS3-4A-Serinprotease, die an vier stromabwärtigen Stellen spaltet. Die C-terminalen zwei Drittel von NS3 sind unter den HCV-Isolaten hochgradig konserviert, mit RNA-Bindung, RNA-stimulierter NTPase und RNA-Abwicklungsaktivitäten. Obwohl NS4B und das NS5A-Phosphoprotein wahrscheinlich ebenfalls Komponenten der Replikase darstellen, ist ihre spezifische Rolle unbekannt. Das C-terminale Polypeptid-Spaltungsprodukt, NS5B, ist die Elongations-Untereinheit der HCV-Replikase, die RNA-abhängige RNA-Polymerase(RdRp)-Aktivität besitzt (Behrens, S. E.; Tomei, L.; De-Francesco, R.; 1996; EMBO J. 15: 12-22; und Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Gartenschlager, R.; 1997; J. Virol. 71: 8416-8428). Es wurde jüngst gezeigt, dass Mutationen, die die NS5B-Aktivität zerstören, die Infektivität von RNA in einem Schimpansen-Modell beseitigen (Kolykhalov, A. A.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051).

[0004] Die Entwicklung von neuen und spezifischen Anti-HCV-Behandlungen hat eine hohe Priorität, und Virus-spezifische Funktionen, die für die Replikation wesentlich sind, sind die attraktivsten Ziele für die Arzneimittelentwicklung. Das Fehlen von RNA-abhängigen RNA-Polymerasen in Säugern und die Tatsache, dass dieses Enzym für die virale Replikation wesentlich zu sein scheint, würde nahe legen, dass NS5B-Polymerase ein ideales Ziel für Anti-HCV-Therapeutika darstellt.

[0005] Die WO 00/06529 berichtet über Inhibitoren von NS5B, die α,γ -Diketosäuren darstellen.

[0006] Die WO 00/13708, die WO 00/10573, die WO 00/18231 und die WO 01/47883 berichten über Inhibitoren von NS5B, vorgeschlagen für die Behandlung von HCV.

[0007] Die WO 01/47883, die der EP 1 162 196 A1 entspricht, bezieht sich auf heterobicyclische Verbindungen, die anti-Hepatitis C-Virus-Aktivität zeigen. Die darin beschriebenen am meisten bevorzugten Verbindungen sind Benzimidazol-Derivate. Die Beispiele 501, 502 und 503 beziehen sich auf Indole, die an der 5-Position

mit einer Carboxy- oder Methylcarboxylatgruppe substituiert sind.

[0008] Die US 5 059 621 bezieht sich auf aromatische heterocyclische Verbindungen und ihre Verwendung bei der Behandlung von dermatologischen Beschwerden im Zusammenhang mit Keratinisierungsstörungen.

[0009] Die US 6 069 156 bezieht sich auf Inhibitoren von cyclischer Guanosinmonophosphatphosphodiesterase (cGMP-PDE) und beschreibt Derivate von Indolen.

[0010] Die WO 97/48697 bezieht sich auf substituierte azabicyclische Verbindungen und ihre Verwendung als Inhibitoren der Produktion von TNF und cyclischer AMP-Phosphodiesterase.

[0011] Die JP 10 067 682 bezieht sich auf cyclische Nucleotidphosphodiesterase(PDE)-Inhibitoren zur Vorbeugung und Behandlung von Lupus erythematodes und Nephritis sowie Indolen als cGMP-PDE-Inhibitoren.

[0012] Die JP 10 114 654 bezieht sich auf therapeutische Verwendungen und Formulierungen von Blutzucker-senkenden Indolen.

[0013] Die JP 09 124 632 bezieht sich auf Zubereitungen von Benzoheterocyclus-Derivaten als Reduktase-Inhibitoren.

[0014] Die WO 01/32653 bezieht sich auf heterocyclisch substituierte Pyrazolone und ihre Verwendung als Kinase-Inhibitoren.

[0015] Die US 3 565 912 bezieht sich auf 5-Niederalkanoyl-2,3-bis(p-methoxyphenyl)indole und ihre Verwendung bei der Behandlung inflammatorischer bzw. Entzündungserkrankungen.

[0016] Die JP 2001 122 855 bezieht sich auf Zubereitungen und Aktivierungseffekte von Indolen für den Östrogenrezeptor.

[0017] Die WO 01/30774 bezieht sich auf substituierte Indole und ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen im Laufe derer eine erhöhte NFkB-Aktivität involviert ist.

[0018] Die US 5 912 260 bezieht sich auf Indol- und Benzimidazol-Derivate, die an der 5- und 6-Position jeweils eine substituierte Amidgruppe zeigen. Diese Verbindungen werden als potente Gastrin- und/oder CCK-Antagonisten beschrieben.

[0019] Die US 4 740 519 bezieht sich auf aromatische heterocyclische Derivate und ihre Verwendung in Veterinär- und Humantherapie und in kosmetischen Formulierungen.

[0020] Die EP 0 987 250 bezieht sich auf Indoldicarboxylsäure-Derivate, die an der 3-Position des Indol-Gerüsts eine Aminocarbonylcarbonylgruppe besitzen. Die Verbindungen werden als sPLA₂-Inhibitoren bezeichnet.

[0021] Die WO 99/28297 bezieht sich auf substituierte Indole, die einen Thrombin-inhibierenden Effekt zeigen.

[0022] Die EP 0 242 167 bezieht sich auf substituierte heterocyclische Carboxamide und ihre Aktivität als Leukotrien-Antagonisten. Es werden hier Indol-Derivate beschrieben (siehe z. B. Formeln Ia, II und V).

[0023] Die WO 01/47922 bezieht sich auf Azaindol-Derivate und ihre Aktivität als Inhibitoren von Proteinkinasen.

[0024] Die Veröffentlichung Hismat et al., Boll. Chem. Farmaceutico (1999), 138(6), 259-266, bezieht sich auf die Synthese von pharmakologisch aktiven 2,6-Diphenyl-1H-indolen. Die biologische Aktivität dieser Verbindungen wurde auf antiinflammatorische, ulcerogene und antispasmodische Aktivitäten getestet.

[0025] Die Veröffentlichung Fürstner et al., Angew. Chem. Int., engl. Ausgabe 1995, 34(6), 678-681, mit dem Titel "Titanium induced zipper reactions", bezieht sich unter anderem auf die Synthese von substituierten Indolen. Die hier offenbarten Indole sind mit Phenyl an der 3-Position des Indol-Gerüsts substituiert.

[0026] Die Veröffentlichung Roth and Lepke, Arch. Pharmaz., 1972, 305(3), 159-171, bezieht sich auf die Synthese von Indol- und Carboxyl-Derivaten aus α -Hydroxyketonen und aromatischen Aminen. Die 3-Position der Indol-Derivate, die hier offenbart sind, ist unsubstituiert oder trägt eine Methyl- oder Phenylgruppe.

[0027] Die Veröffentlichung Youngdale et al., J. Med. Chem., 1969, 12, 948-949, bezieht sich auf die Synthese und die antiinflammatorische Aktivität von 5-substituierten 2,3-Bis-(p-methoxyphenyl)indolen.

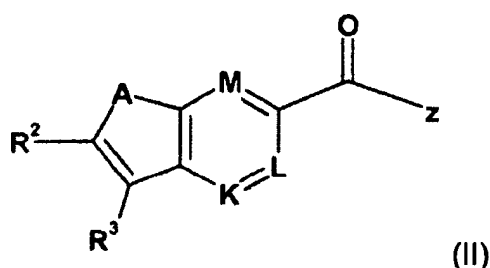
[0028] Die WO 02/04425 und die US 2002/0065418 beschreiben Benzimidazol-Derivate. Basierend auf ihrer viralen Polymerase-Inhibitoraktivität sind diese Verbindungen bei der Behandlung und Vorbeugung von Hepatitis C-Virusinfektion verwendbar.

[0029] Die US 6 358 992 beschreibt Indol-Derivate und ein Verfahren zur Inhibierung von Neoplasie, insbesondere Krebs- und Vorkrebsläsionen, indem die befallenen Zellen Indol-Derivaten ausgesetzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0030] Es ist daher ein Ziel der Erfindung, eine neue Reihe von Verbindungen mit verbesserter inhibitorischer Aktivität gegen HCV-Polymerase bereitzustellen.

[0031] In einem ersten Aspekt der Erfindung wird ein Enantiomer, Diastereoisomer oder Tautomer einer Verbindung bereitgestellt, dargestellt durch die Formel II:



worin:

A O, S oder NR¹ ist, worin R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, (C₁₋₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:

-Halogen, OR¹¹, SR¹¹ oder N(R¹²)₂, worin R¹¹ und jedes R¹² unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkylaryl oder (C₁₋₆)-Alkyl-Het, wobei Aryl oder Het gegebenenfalls mit R¹⁰ substituiert sind; oder

beide R¹² werden kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R² ausgewählt ist aus: H, Halogen, R²¹, OR²¹, SR²¹, COOR²¹, SO₂N(R²²)₂, N(R²²)₂, CON(R²²)₂, NR²²C(O)R²² oder NR²²C(O)NR²², worin R²¹ und jedes R²² unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, Haloalkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₂₋₆)-Alkyl, (C₅₋₇)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, wobei R²¹ und R²² gegebenenfalls mit R²⁰ substituiert sind; oder beide R²² miteinander gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zu bilden;

worin R¹⁰ und R²⁰ jeweils darstellen:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, OPO₃H, NO₂, Cyano, Azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)-Alkyl oder C(=NH)NHCO(C₁₋₆)-Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C₁₋₆)-Alkyl oder Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, C₃₋₇-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₃₋₆)-Cycloalkenyl, (C₂₋₈)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind;

b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

c) OCOR¹⁰⁵, worin R¹⁰⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

d) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ oder SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, worin jedes R¹⁰⁸ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹⁰⁸ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl,

(C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

e) NR¹¹¹R¹¹², worin jedes R¹¹¹ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder C₍₁₋₆₎-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆)-Alkylaryl oder (C₁₋₆)-AlkylHet, und R¹¹² ist: H, CN, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het, COOR¹¹⁵ oder SO₂R¹¹⁵, worin R¹¹⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, C₍₁₋₆₎-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, C₍₁₋₆₎-Alkylaryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het; oder R¹¹⁸ ist kovalent an R¹¹⁹ und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

oder R¹¹⁹ und R¹²⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, C₍₁₋₆₎-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

h) NR¹²¹COCOR¹²², worin R¹²¹ und R¹²² jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

oder R¹²² ist OR¹²³ oder N(R¹²⁴)₂, worin R¹²³ und jedes R¹²⁴ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het; oder R¹²⁴ ist OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) oder beide R¹²⁴ sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

i) COR¹²⁷, worin R¹²⁷ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

j) COOR¹²⁸, worin R¹²⁸ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl und (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

k) CONR¹²⁹R¹³⁰, worin R¹²⁹ und R¹³⁰ abhängig sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹²⁹ und R¹³⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

l) Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind, und wobei R¹⁵⁰ definiert ist als:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, OPO₃H, NO₂, Cyano, Azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)-Alkyl oder C(=NH)NH-CO(C₁₋₆)-Alkyl; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C₁₋₆)-Alkyl oder Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, C₃₋₇-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₂₋₈)-Alkynyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert sind;

b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

c) OCOR¹⁰⁵, worin R¹⁰⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

d) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ oder SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ worin jedes R¹⁰⁸ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹⁰⁸ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

e) NR¹¹¹R¹¹², worin jedes R¹¹¹ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, und R¹¹² ist: H, CN, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, oder (C₁₋₆)-Al-

kyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Het, COOR¹¹⁵ oder SO₂R¹¹⁵, worin R¹¹⁵ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het; oder R¹¹⁸ ist kovalent an R¹¹⁹ und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

oder R¹¹⁹ und R¹²⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

h) NR¹²⁰COCOR¹²², worin R¹²¹ und R¹²² jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

oder R¹²² ist OR¹²³ oder N(R¹²⁴)₂, worin R¹²³ und jedes R¹²⁴ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het; oder R¹²⁴ ist OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) oder beide R¹²⁴ sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

i) COR¹²⁷, worin R¹²⁷ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

j) Tetrazol, COOR¹²⁸, worin R¹²⁸ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl und (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist; und

k) CONR¹²⁹R¹³⁰, worin R¹²⁹ und R¹³⁰ unabhängig sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder beide R¹²⁹ und R¹³⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist; und

worin R¹⁶⁰ definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:

Tetrazol, Halogen, CN, C₁₋₆-Alkyl, Haloalkyl, COOR¹⁶¹, SO₃H, SR¹⁶¹, SO₂R¹⁶¹, OR¹⁶¹, N(R¹⁶²)₂, SO₂N(R¹⁶²)₂, NR¹⁶²COR¹⁶² oder CON(R¹⁶²)₂, worin R¹⁶¹ und jedes R¹⁶² unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl; oder beide R¹⁶² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R³ ist ausgewählt aus (C₁₋₆)-Cycloalkyl;

K ist N oder CR⁴, worin R⁴ ist: H, Halogen, (C₁₋₆)-Alkyl, Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, oder R⁴ ist OR⁴¹ oder SR⁴¹, COR⁴¹ oder NR⁴¹COR⁴¹, worin jedes R⁴¹ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl; oder R⁴ ist NR⁴²R⁴³, worin R⁴² und R⁴³ jeweils unabhängig sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl; oder beide R⁴² und R⁴³ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

L ist N oder CR⁵, worin R⁵ dieselbe Definition wie das oben definierte R⁴ aufweist;

M ist N oder CR⁷, worin R⁷ dieselbe Definition wie das oben definierte R⁴ aufweist;

Z ist OR⁶, wobei R⁶ H, (C₁₋₆)-Alkyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit: Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₆-Alkyl-amino; oder R⁶ ist C₁₋₆-Alkyl-aryl, gegebenenfalls substituiert mit: Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, -(CH₂)₁₋₆-COOR⁷, -(CH₂)₁₋₆-CONR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷COR⁸, -(CH₂)₁₋₆-NH-SO₂R⁷, -(CH₂)₁₋₆-OR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SO₂R⁷ und -(CH₂)₁₋₆-SO₂NR⁷R⁸, worin jedes R⁷ und jedes R⁸ H oder C₁₋₆-Alkyl darstellt;

oder Z ist NR⁹R¹⁰, worin jedes R⁹ und R¹⁰ ausgewählt ist aus: H, C₁₋₆-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl und C₁₋₆-Alkyl-amino; oder ein Salz hiervon.

[0032] In einem zweiten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als Inhibitor von RNA-abhängiger RNA-Polymeraseaktivität des Enzyms NS5B, das durch HCV kodiert wird, bereitgestellt.

[0033] In einem dritten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als Inhibitor der HCV-Replikation bereitgestellt.

[0034] In einem vierten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung von HCV-Infektion bereitgestellt, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel II oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0035] Gemäß einer spezifischen Ausführungsform umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung ein zusätzliches immunmodulatorisches Mittel. Beispiele von zusätzlichen immunmodulatorischen Mitteln umfassen, sind aber nicht beschränkt, auf α -, β -, δ -, γ - und ω -Interferone.

[0036] Gemäß einer alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich ein antivirales Mittel umfassen. Beispiele von antiviralen Mitteln umfassen Ribavirin und Amantadin.

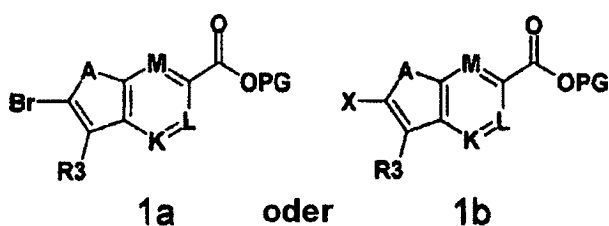
[0037] Gemäß einer weiteren alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich andere Inhibitoren von HCV-Polymerase umfassen.

[0038] Nach noch einer weiteren alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich einen Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus umfassen, wie Helikase, Polymerase, Metalloprotease oder IRES.

[0039] In einem fünften Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von HCV-Infektion bereitgestellt.

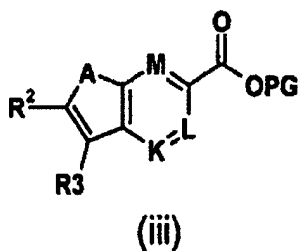
[0040] In einem sechsten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel II als HCV-Polymerase-Inhibitor bereitgestellt.

[0041] In einem siebten Aspekt der Erfindung wird ein Zwischenprodukt der Formel (1a) oder (1b) bereitgestellt:



worin A, K, L und M wie hier beschrieben sind, und R^3 wie in Anspruch 1 definiert ist, und PG ist H oder eine Carboxy-Schutzgruppe und X ist ein Metall.

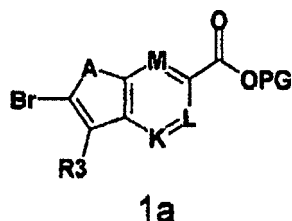
[0042] In einem achten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung der Zwischenprodukte der Formeln (1a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (iii) bereitgestellt



worin A, R^2 , K, L, M und PG wie hier beschrieben sind, umfassend

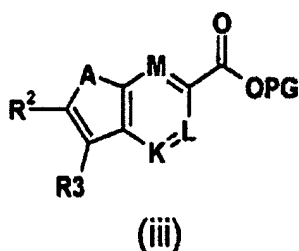
a) Koppeln von Zwischenprodukt (1a) in Gegenwart eines Metallkatalysators (wie beispielsweise Pd, Ni,

Ru, Cu), einer Base und eines Additivs (wie Phosphin-Ligand, Cu-Salz, Li-Salz, Ammoniumsalz, CsF) in einem geeigneten Lösungsmittel:



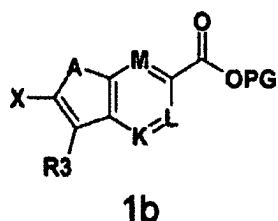
mit R^2 -X, worin R^2 , A, K, L, M und PG wie hier beschrieben sind, und X ist (aber nicht beschränkt auf): $\text{Sn}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_3$, $\text{Sn}(\text{Aryl})_3$, Metallhalogenid, $\text{B}(\text{OH})_2$ und $\text{B}(\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_2)$, um Verbindungen der Formel (iii) zu erzeugen.

[0043] In einer Alternative zum achten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung des Zwischenprodukts (Ib) bereitgestellt zur Herstellung von Verbindungen der Formel (iii)



worin A, R^2 , K, L, M und PG wie hier beschrieben sind, umfassend:

b) Koppeln von Zwischenprodukt (1b) in Gegenwart eines Metalkatalysators (wie beispielsweise Pd, Ni, Ru, Cu), einer Base und eines Additivs (wie Phosphin-Ligand, Cu-Salz, Li-Salz, Ammoniumsalz, CsF) in einem geeigneten Lösungsmittel



mit R^2 -X', worin X' Halogenid, $\text{OSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$, OSO_2Ar , OSO_2CF_3 und dergleichen darstellt, und X ist ein Metall, wie Li, $\text{Sn}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_3$, $\text{Sn}(\text{Aryl})_3$, $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, Metallhalogenid, um Verbindungen der Formel (iii) herzustellen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Definitionen

[0044] Die nachfolgenden Definitionen gelten, sofern nicht anders angegeben:

Wie hier verwendet, sollen die Begriffe " (C_{1-3}) -Alkyl", " (C_{1-4}) -Alkyl" oder " (C_{1-6}) -Alkyl", entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Rest, acyclische geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyl-Reste, jeweils enthaltend bis zu 3, 4 und 6 Kohlenstoffatome, bedeuten. Beispiele derartiger Reste umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Hexyl, 1-Methylethyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl.

[0045] Wie hier verwendet, soll der Begriff " (C_{2-6}) -Alkenyl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen ungesättigten acyclischen geradkettigen Rest, enthaltend 2 bis 6 Kohlenstoffatome, bedeuten.

[0046] Wie hier verwendet, soll der Begriff " (C_{2-6}) -Alkynyl", entweder allein oder in Kombination mit einer weiteren Gruppe, einen ungesättigten acyclischen geradkettigen sp-hybridisierten Rest, enthaltend 2 bis 6 Kohlenstoffatome, bedeuten.

[0047] Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C₃₋₇)-Cycloalkyl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen Cycloalkyl-Rest, enthaltend 3 bis 7 Kohlenstoffatome, bedeuten und umfasst Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0048] Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C₅₋₇)-Cycloalkenyl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen ungesättigten cyclischen Rest, enthaltend 5 bis 7 Kohlenstoffatome, bedeuten.

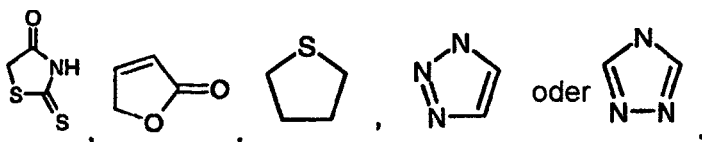
[0049] Wie hier verwendet, definiert der Begriff "Carboxy-Schutzgruppe" Schutzgruppen, die während dem Koppeln verwendet werden können, und aufgelistet sind in Greene "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981), und "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Bd. 3, Academic Press, New York (1981).

[0050] Die α -Carboxylgruppe und der C-endständige Rest wird in der Regel als Ester (CPG) geschützt, der gespalten werden kann, um die Carbonsäure zu ergeben. Schutzgruppen, die verwendet werden können, umfassen: 1) Alkylester, wie Methyl, Trimethylsilylethyl und t-Butyl, 2) Aralkylester, wie Benzyl und substituiertes Benzyl, oder 3) Ester, die durch milde basische Behandlung oder milde reduktive Mittel gespalten werden können, wie Trichlorethyl und Phenacylester.

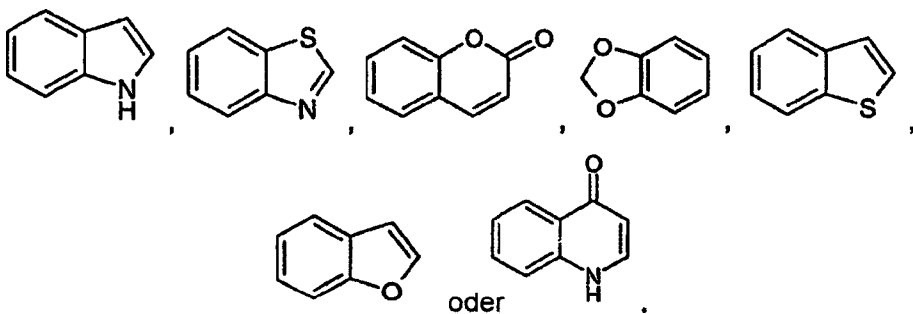
[0051] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Aryl" oder "6- oder 10-gliedriges Aryl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen aromatischen Rest, enthaltend 6 bis 10 Kohlenstoffatome, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl.

[0052] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Heteratom" O, S oder N.

[0053] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Heterocyclus", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen einwertigen Rest, abgeleitet durch Entfernen eines Wasserstoffs aus einem 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten (einschließlich aromatischen) Heterocyclus, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Weiterhin bedeutet "Heterobicyclus", wie hier verwendet, einen Heterocyclus wie oben definiert, kondensiert an einen oder mehrere andere Cyclen, ob Heterocyclus oder irgendein anderer Cyclus. Beispiele derartiger Heterocyclen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Thiazolidin, Pyrrol, Thiophen, Coumarin, Hydantoin, Diazepin, 1H-Imidazol, Isoxazol, Thiazol, Tetrazol, Piperidin, 1,4-Dioxan, 4-Morpholin, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Thiazolo[4,5-b]pyridin, Chinolin oder Indol, oder die folgenden Heterocyclen:



[0054] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "9- oder 10-gliedriger Heterobicyclus" oder "Heterobicyclus", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen Heterocyclus wie oben definiert, kondensiert an einen oder mehreren Cyclen, ob ein Heterocyclus oder irgendein anderer Cyclus. Beispiele derartiger Heterobicyclen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Thiazolo[4,5-b]pyridin, Chinolin oder Indol oder die folgenden:



[0055] Wie hier verwendet, definiert der Begriff "Het" einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, oder einen 9- oder 10-gliedrigen Heterobicyclus mit 1 bis 5 Heteroatomen, wo möglich, ausgewählt aus O, N und S.

[0056] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Halo" ein Halogenatom und umfasst Fluor, Chlor, Brom und

Iod.

[0057] Wie hier verwendet, soll der Begriff "Haloalkyl" ein Alkyl bedeuten, das oben beschrieben ist, in dem jedes Wasserstoffatom nacheinander durch ein Halogenatom ersetzt ist, beispielsweise CH_2Br oder CF_3 .

[0058] Wie hier verwendet, soll der Begriff "Metallhalogenid" irgendein Metall bedeuten, das an ein Halogenatom zur Verwendung in einer metallkatalysierten Kreuzkopplungsreaktion gebunden ist. Beispiele derartiger Metallhalogenide umfassen, sind aber nicht beschränkt auf $-\text{MgCl}$, $-\text{CuCl}$ oder $-\text{ZnCl}$ und dergleichen.

[0059] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "OH" auf eine Hydroxylgruppe. Es ist dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt, dass Hydroxylgruppen durch funktionelle Gruppen-Äquivalente substituiert sein können. Beispiele derartiger funktioneller Gruppen-Äquivalente, die von der vorliegenden Erfindung umfasst sein sollen, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Ether, Sulfhydryle und primäre, sekundäre oder tertiäre Amine.

[0060] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "SH" auf eine Sulfhydrylgruppe. Es ist im Umfang der vorliegenden Erfindung, dass, wann immer eine "SH"- oder "SR"-Gruppe vorliegt, diese ebenfalls durch irgendeine andere geeignete Oxidationsstufe substituiert sein kann, wie SOR , SO_2R oder SO_3R .

[0061] Es ist beabsichtigt, dass der Begriff "substituiert", wenn im Zusammenhang mit einem Rest mit mehr als einer Gruppierung verwendet, wie C_{1-6} -Alkyl-aryl oder C_{1-6} -Alkyl-Het, dass sich diese Substitution auf beide Reste bezieht, d. h. sowohl die Alkyl- als auch Aryl- oder Het-Reste können mit den definierten Substituenten substituiert sein.

[0062] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "COOH" auf eine Carbonsäuregruppe. Es ist dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt, dass Carbonsäuregruppen durch funktionelle Gruppen-Äquivalente substituiert sein können. Beispiele derartiger funktioneller Gruppen-Äquivalente, die von dieser Erfindung umfasst sein sollen, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Ester, Amide, Borsäuren oder Tetrazol.

[0063] Wie hier verwendet, soll der Begriff "funktionelles Gruppen-Äquivalent" ein Element oder ein substituiertes Derivat hiervon bedeuten, das durch ein anderes Element ersetzbar ist, das ähnliche elektronische, Hybridisierungs- oder Bindungseigenschaften aufweist.

[0064] Wie hier verwendet, soll der Begriff "Metallkatalysator" ein Metall bedeuten, wie Palladium (0) oder Palladium (2), das an eine Abgangsgruppe gebunden ist, zur Verwendung in einer Kreuzkopplungsreaktion. Beispiele derartiger Palladiumkatalysatoren umfassen, sind aber nicht beschränkt auf $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, Pd/C , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 und dergleichen. Alternative Metalle, die Kreuzkopplungsreaktionen katalysieren können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ oder NiCl_2 .

[0065] Wie hier verwendet, soll der Begriff „Derivat“ „detektierbarer Marker“, „Affinitätstag“ bzw. „-Anhang“ oder „photoreaktive Gruppe“ bedeuten. Der Begriff "detektierbarer Marker" bezieht sich auf irgendeine Gruppe, die mit der Polymerase oder mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung derart verbunden sein kann, dass, wenn die Verbindung mit dem Polymerase-Ziel assoziiert ist, der Marker eine Erkennung, entweder direkt oder indirekt, der Verbindung ermöglicht, derart, dass diese detektiert, gemessen und quantifiziert werden kann. Beispiele derartiger "Marker" sollen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Fluoreszenzmarker, Chemilumineszenzmarker, kolorimetrische Marker, enzymatische Marker, radioaktive Isotope und Affinitätstags bzw. -Anhänge, wie Biotin. Derartige Marker werden durch gut bekannte Verfahren an die Verbindung oder die Polymerase gebunden.

[0066] Der Begriff „Affinitätstag“ bzw. „-Anhang“ bedeutet einen Ligand (der an die Polymerase oder eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gebunden ist), dessen starke Affinität für einen Rezeptor verwendet werden kann, um die Einheit, an die der Ligand gebunden ist, aus einer Lösung zu extrahieren. Beispiele derartiger Liganden umfassen Biotin oder ein Derivat hiervon, ein Histidinpolypeptid, ein Polyarginin, eine Amylose-Zuckereinheit oder ein definiertes Epitop, erkennbar durch einen spezifischen Antikörper. Derartige Affinitätstags bzw. -Anhänge werden durch gut bekannte Verfahren an die Verbindung oder die Polymerase gebunden.

[0067] Der Begriff "photoreaktive Gruppe" bedeutet eine Gruppe, die bei Aktivierung durch Licht aus einer inerten Gruppen in eine reaktive Spezies, wie ein freies Radikal, umgewandelt wird. Beispiele derartiger Gruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Benzophenone, Azide und dergleichen.

[0068] Wie hier verwendet, umfasst der Begriff "pharmazeutisch akzeptables Salz" jene, die von pharmazeutisch akzeptablen Basen abgeleitet und nicht toxisch sind. Beispiele von geeigneten Basen umfassen Cholin, Ethanolamin und Ethylendiamin. Na⁺-, K⁺- und Ca⁺⁺-Salze sollen ebenfalls im Umfang der Erfindung liegen (siehe ebenfalls Pharmaceutical salts, Birge, S. M., et al., J. Pharm. Sci. (1977), 66, 1-19).

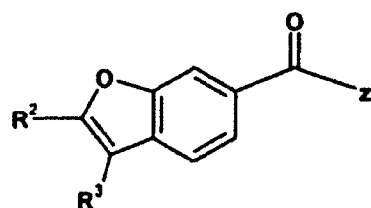
Bevorzugte Ausführungsformen

A:

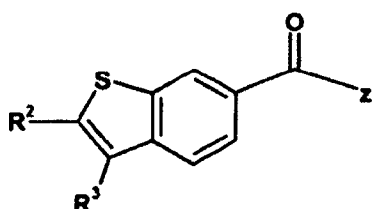
[0069] Bevorzugt ist A NR¹.

[0070] Bevorzugt sind M, K und L CH oder N. Noch bevorzugter sind M, K und L CH.

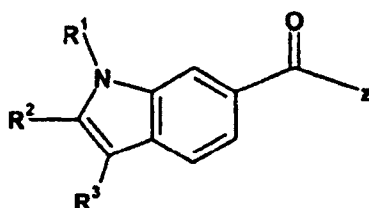
[0071] Noch bevorzugter haben Verbindungen der vorliegenden Erfindung die folgenden Formeln:



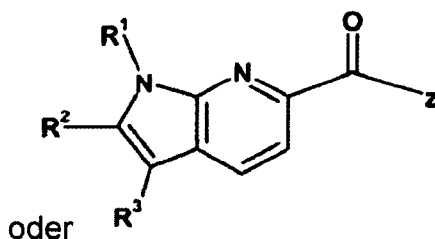
IIa



IIb



IIc



oder

IIld

R¹:

[0072] Bevorzugt ist R¹ ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H oder (C₁₋₆)-Alkyl. Bevorzugter ist R¹ H, CH₃, Isopropyl oder Isobutyl. Noch bevorzugter ist R¹ H oder CH₃. Am meisten bevorzugt R¹ CH₃.

R²:

[0073] Bevorzugt wird R² ausgewählt aus: H, Halogen, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₅₋₇)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, worin das (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₅₋₇)-Cycloalkenyl, Aryl oder Het gegebenenfalls mit R²⁰ substituiert ist, worin R²⁰ definiert ist als:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO₂, Cyano, Azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)-Alkyl oder C(=NH)NHCO(C₁₋₆)-Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C₁₋₆)-Alkyl oder Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₂₋₈)-Alkynyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind;

b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het ge-

gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

c) $OCOR^{105}$, worin R^{105} ist: (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

d) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ oder $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, worin jedes R^{108} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, oder beide R^{108} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl, (C_{1-6}) -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

e) $NR^{111}R^{112}$, worin R^{111} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, und R^{112} ist: H, CN, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl, (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, $COOR^{115}$ oder SO_2R^{115} , worin R^{115} ist: (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, oder beide R^{111} und R^{112} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl, (C_{1-6}) -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

f) $NR^{116}COR^{117}$, worin R^{116} und R^{117} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert sind;

g) $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$, worin R^{118} , R^{119} und R^{120} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, oder R^{118} ist kovalent an R^{119} und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R^{119} und R^{120} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

h) $NR^{121}COCOR^{122}$, worin R^{121} und R^{122} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist; oder R^{122} ist OR^{123} oder $N(R^{124})_2$, wovon R^{123} und jedes R^{124} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het oder R^{124} ist OH oder O- (C_{1-6}) -Alkyl) oder beide R^{124} sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

i) COR^{127} , worin R^{127} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

j) $COOR^{128}$, worin R^{128} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl und (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

k) $CONR^{129}R^{130}$, worin R^{129} und R^{130} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, oder beide R^{129} und R^{130} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

l) Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R^{150} substituiert sind, worin R^{150} bevorzugt ist:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO_2 , Cyano oder Azido; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C_{1-6}) -Alkyl oder Haloalkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{2-8}) -Alkynyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind;

b) OR^{104} , worin R^{104} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

d) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ oder $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, worin jedes R^{108} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, oder beide R^{108} kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

e) $NR^{111}R^{112}$, worin R^{111} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, und R^{112} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, $COOR^{115}$ oder SO_2R^{115} , worin R^{115} ist: (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, oder beide R^{111} und R^{112} sind

kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

f) $NR^{116}COR^{117}$, worin R^{116} und R^{117} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl und (C_{3-7}) -Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

g) $MR^{118}CONR^{119}R^{120}$, worin R^{118} , R^{119} und R^{120} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl; oder R^{118} kovalent an R^{119} und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden ist, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R^{119} und R^{120} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

h) $NR^{121}COCOR^{122}$, worin R^{121} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind;

oder R^{122} ist OR^{123} oder $N(R^{124})_2$, worin R^{123} und jedes R^{124} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, oder beide R^{124} sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

i) COR^{127} , wobei R^{127} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind;

j) $COOR^{128}$, worin R^{128} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl und (C_{3-7}) -Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind; und

k) $CONR^{129}R^{130}$, worin R^{129} und R^{130} abhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, oder beide R^{129} und R^{130} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

worin R^{160} definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, CN, C_{1-6} -Alkyl, Haloalkyl, $COOR^{161}$, OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ oder $CON(R^{162})_2$, worin R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl; oder beide R^{162} kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

[0074] Noch bevorzugter wird R^2 ausgewählt aus: Aryl oder Het, jeweils gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl, N_3 oder

a) (C_{1-6}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, $O(C_{1-6})$ -alkyl oder $SO_2(C_{1-6})$ -Alkyl);

b) (C_{1-6}) -Alkoxy;

e) $NR^{111}R^{112}$, worin beide R^{111} und R^{112} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder R^{112} ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkylaryl oder (C_{1-6}) -Alkyl-Het; oder beide R^{111} und R^{112} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:

– OR^{161} oder $N(R^{162})_2$, worin jedes R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, oder beide R^{162} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden;

f) $NHCOR^{117}$, worin R^{117} ist: (C_{1-6}) -Alkyl, $O(C_{1-6})$ -Alkyl oder $O(C_{3-7})$ -Cycloalkyl;

i) CO-Aryl; und

k) $CONH_2$, $CONH(C_{1-6})$ -Alkyl, $CON(C_{1-6})$ -Alkyl) $_2$, $CONH$ -Aryl oder $CONHC_{1-6}$ -Alkylaryl.

[0075] Noch bevorzugter ist R^2 Aryl oder Het, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl oder

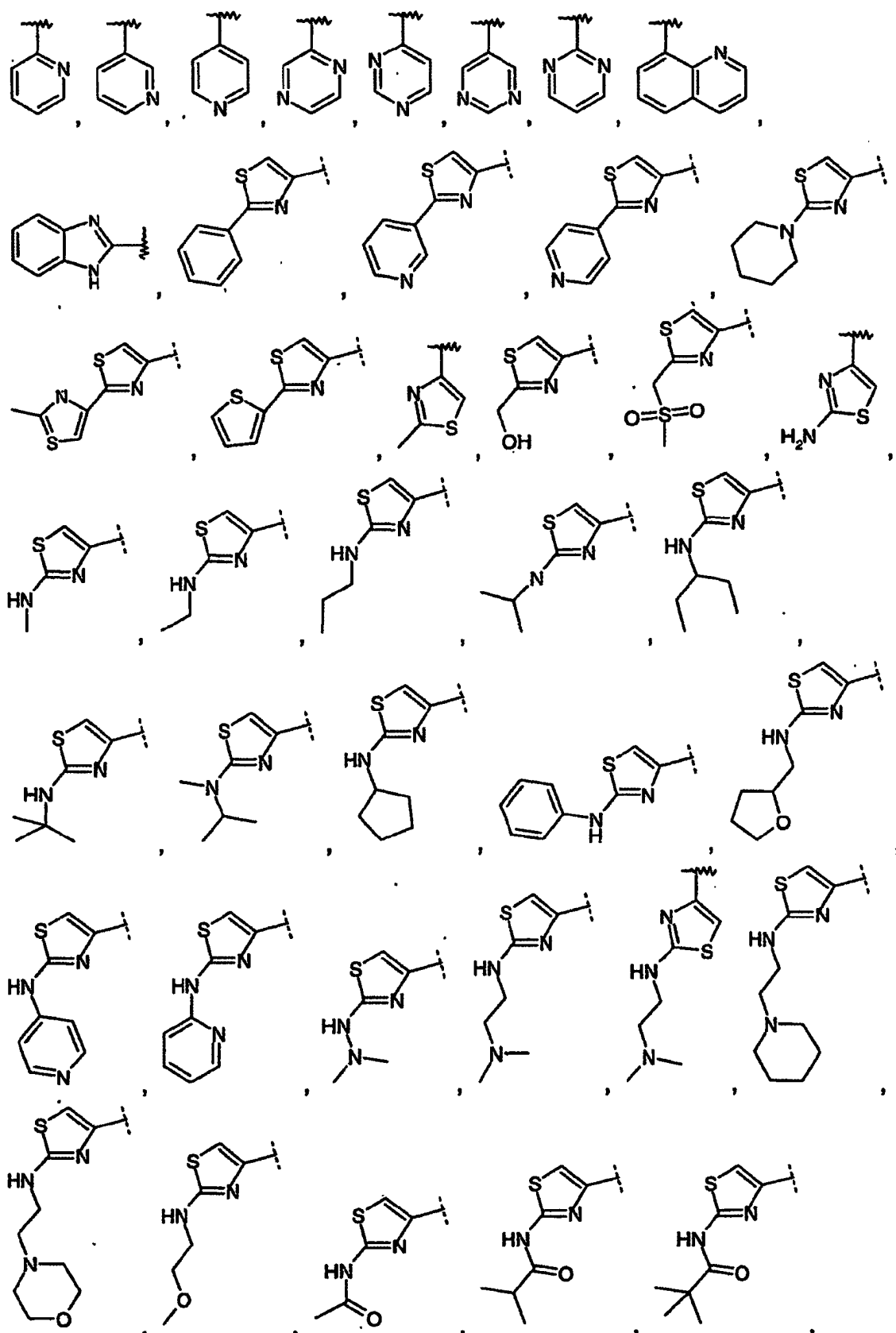
a) (C_{1-6}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, $O(C_{1-6})$ -alkyl oder $SO_2(C_{1-6})$ -Alkyl);

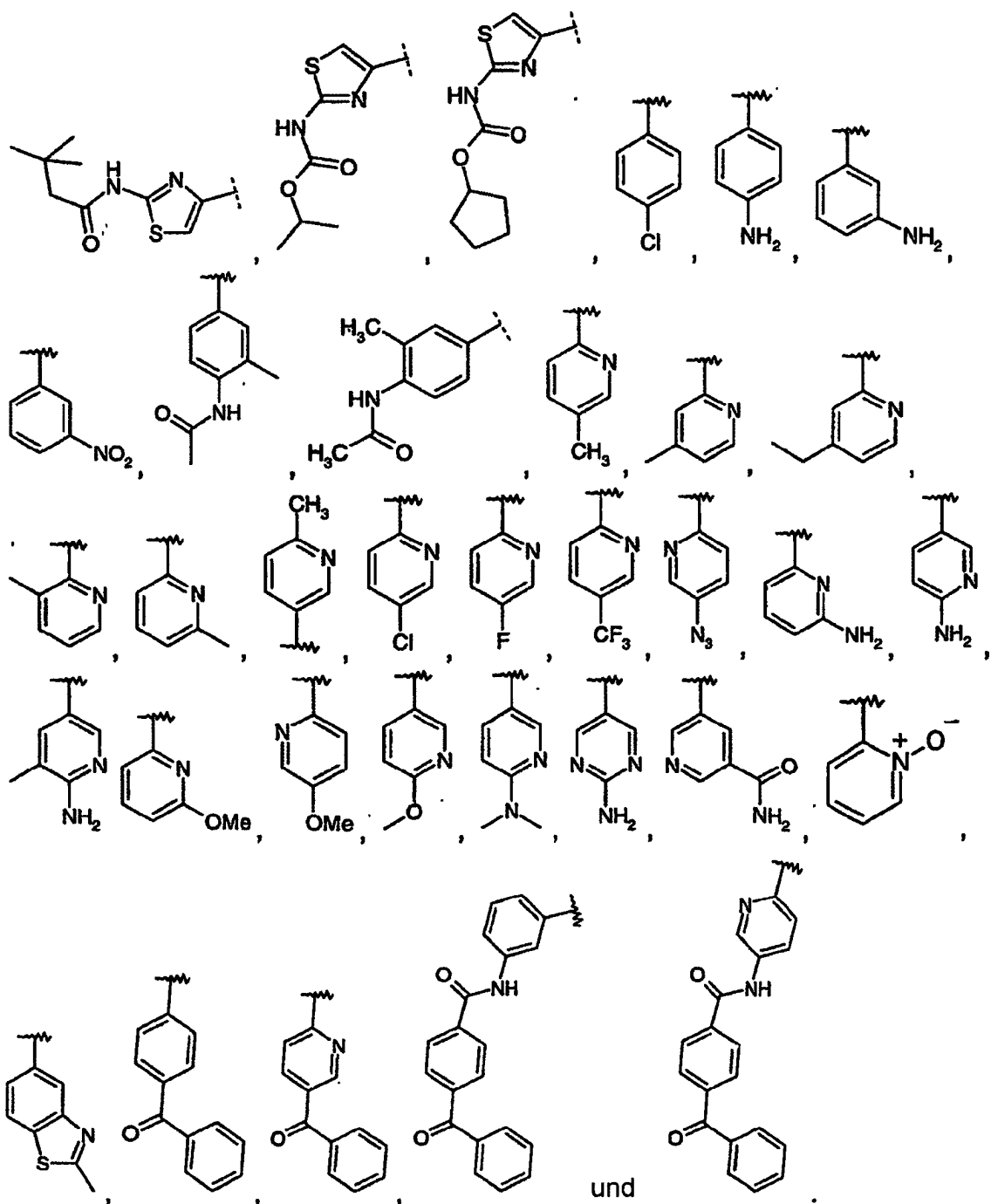
b) (C_{1-6}) -Alkoxy; und

e) $NR^{111}R^{112}$, worin beide R^{111} und R^{112} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder R^{112} ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkylaryl oder (C_{1-6}) -Alkyl-Het; oder beide R^{111} und R^{112} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:

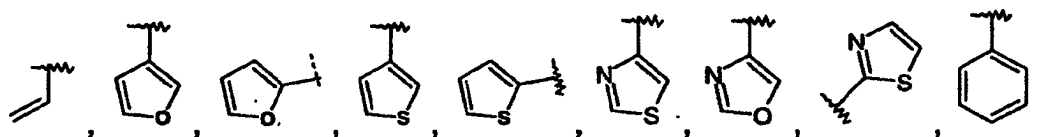
– OR^{161} oder $N(R^{162})_2$, worin jedes R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, oder beide R^{162} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden.

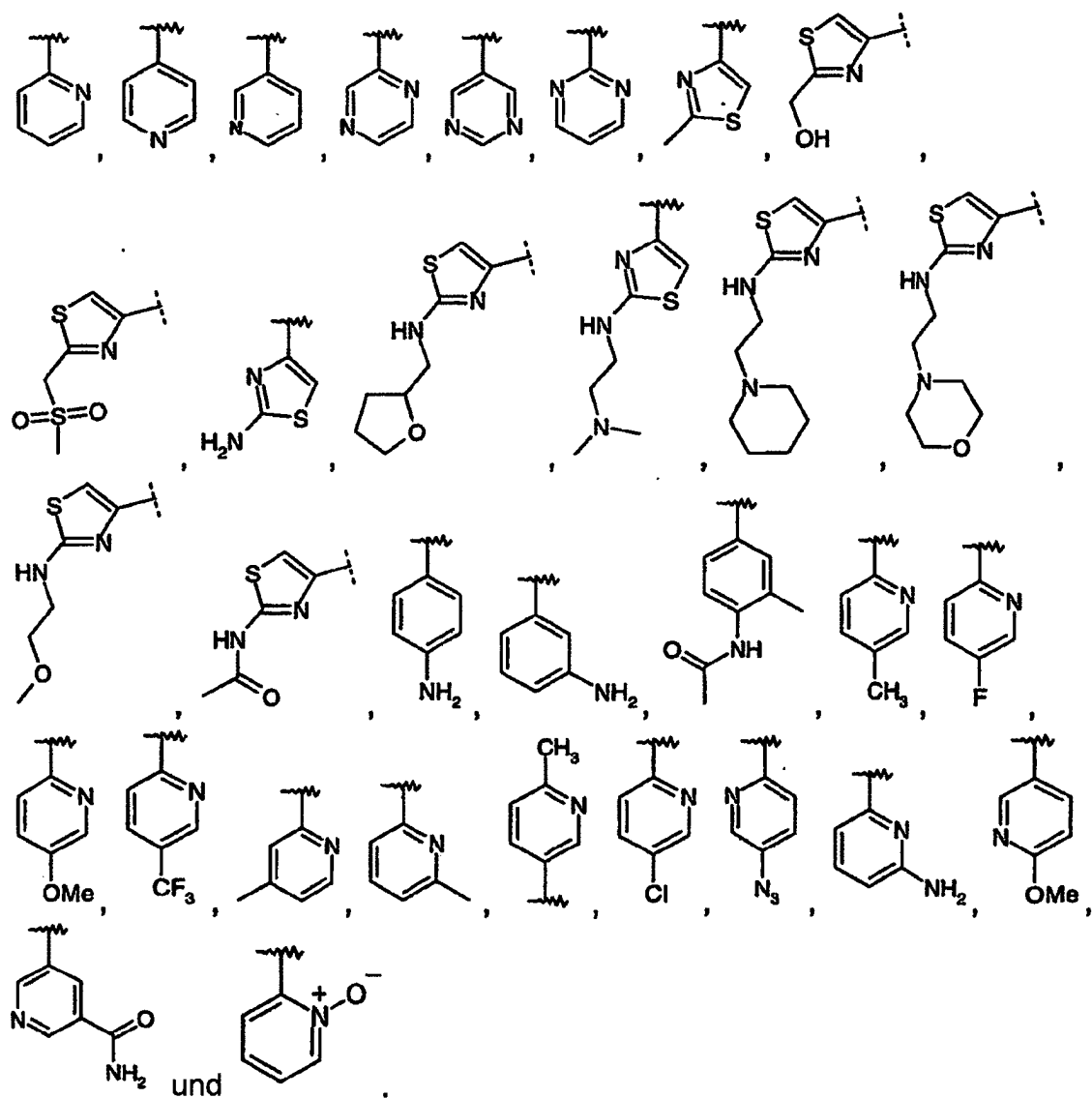
[0076] Noch bevorzugter ist R^2 Phenyl oder ein Heterocyclus, ausgewählt aus:



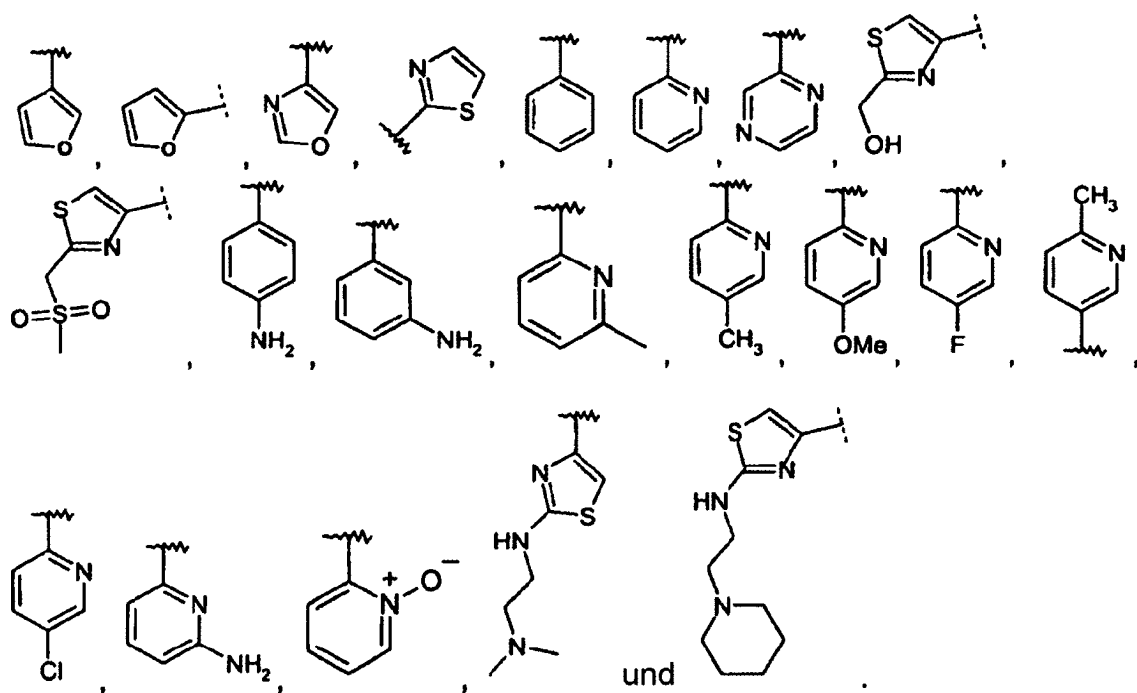


[0078] Noch bevorzugter wird R^2 ausgewählt aus:





[0079] Am bevorzugtesten wird R² ausgewählt aus:



R³:

[0080] Am meisten bevorzugt ist R³ Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Z:

[0081] Bevorzugt ist Z OR⁶ darstellt, worin R⁶ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit: Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxyarbonyl und C₁₋₆-Alkylamino; oder R⁶ ist C₁₋₆-Alkylaryl, gegebenenfalls substituiert mit: Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, -(CH₂)₁₋₆-COOR⁷, -(CH₂)₁₋₆-CONR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷COR⁸, -(CH₂)₁₋₆-NHSO₂R⁷, -(CH₂)₁₋₆-OR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SO₂R⁷ und -(CH₂)₁₋₆-SO₂NR⁷R⁸, worin jedes R⁷ und jedes R⁸ H oder C₁₋₆-Alkyl darstellt; oder Z ist NR⁹R¹⁰, worin jedes R⁹ und R¹⁰ ausgewählt ist aus: H, C₁₋₆-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxyarbonyl und C₁₋₆-Alkylamino; Bevorzugt ist Z OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) oder Z ist NR⁹R¹⁰, worin R⁹ bevorzugt H ist und R¹⁰ bevorzugt H oder C₁₋₆-Alkyl ist.

[0082] Am meisten bevorzugt ist Z OH.

Spezifische Ausführungsformen

[0083] Im Rahmen dieser Erfindung liegen sämtliche Verbindungen der Formel II wie in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Polymeraseaktivität

[0084] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (II), die RNA-Synthese durch die RNA-abhängige RNA-Polymerase von HCV zu inhibieren, kann durch irgendeinen Test gezeigt werden, der in der Lage ist, die RNA-abhängige RNA-Polymeraseaktivität zu messen. Ein geeigneter Test wird in den Beispielen beschrieben.

Spezifität für RNA-abhängige RNA-Polymerase-Aktivität

[0085] Um zu zeigen, dass die Verbindungen der Erfindung durch spezifische Inhibierung von HCV-Polymerase wirken, können die Verbindungen auf inhibitorische Aktivität in einem DNA-abhängigen RNA-Polymerase-Test getestet werden.

[0086] Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer therapeutisch akzeptablen Salze als antivirales Mittel verwendet wird, wird es oral, topisch oder systemisch an Säuger, z. B. Menschen, Kaninchen oder Mäuse, in einem Vehikel, umfassend ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger, verabreicht, wobei dessen Menge durch die Löslichkeit und die chemische Natur der Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg und der biologischen Standardpraxis bestimmt wird.

[0087] Zur oralen Verabreichung kann die Verbindung oder ein therapeutisch akzeptables Salz hiervon in Einheitsdosierungsformen, wie Kapseln oder Tabletten, formuliert werden, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs im Bereich von etwa 25 bis 500 mg in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger enthalten.

[0088] Zur topischen Verabreichung kann die Verbindung in pharmazeutisch akzeptablen Vehikeln, enthaltend 0,1 bis 5%, bevorzugt 0,5 bis 5%, des Wirkstoffs formuliert werden. Derartige Formulierungen können in Form einer Lösung, Creme oder Lotion sein.

[0089] Zur parenteralen Verabreichung wird die Verbindung der Formel (II) entweder durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion in Zusammensetzungen mit pharmazeutisch akzeptablen Vehikeln oder Trägern verabreicht. Für die Verabreichung durch Injektion ist es bevorzugt, die Verbindungen in Lösung in einem sterilen wässrigen Vehikel zu verwenden, das ebenfalls andere lösliche Bestandteile, wie Puffer oder Konservierungsmittel, genauso wie ausreichende Mengen an pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Glucose enthält, um die Lösung isotonisch zu machen.

[0090] Geeignete Vehikel oder Träger der oben angegebenen Formulierungen werden in pharmazeutischen Texten beschrieben, z. B. in "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19. Ausgabe, Mack Publishing Company, Esston, Penn., 1995, oder in "Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems", 6. Ausgabe, H. C. Ansel et al., Hg., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

[0091] Die Dosierung der Verbindung variiert mit der Verabreichungsform und dem speziell ausgewählten Wirkstoff. Weiterhin variiert diese mit dem speziellen Wirt, der behandelt wird. Im Allgemeinen wird die Behandlung mit kleinen Steigerungsraten begonnen, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht ist. Im Allgemeinen wird die Verbindung der Formel II am erwünschtesten bei einem Konzentrationsniveau verabreicht, das im Allgemeinen antiviral wirksame Ergebnisse ohne Verursachung irgendwelcher schädlicher oder nachteiliger Nebenwirkungen gestattet.

[0092] Zur oralen Verabreichung wird die Verbindung oder ein therapeutisch akzeptables Salz im Bereich von 10 bis 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag mit einem bevorzugten Bereich von 25 bis 150 mg pro Kilogramm verabreicht.

[0093] Zur systemischen Verabreichung wird die Verbindung der Formel (II) bei einer Dosierung von 10 bis 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag verabreicht, obwohl die zuvor erwähnten Variationen auftreten werden. Ein Dosierungsniveau, das im Bereich von etwa 10 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag liegt, wird in erwünschtester Weise verwendet, um wirksame Ergebnisse zu erreichen.

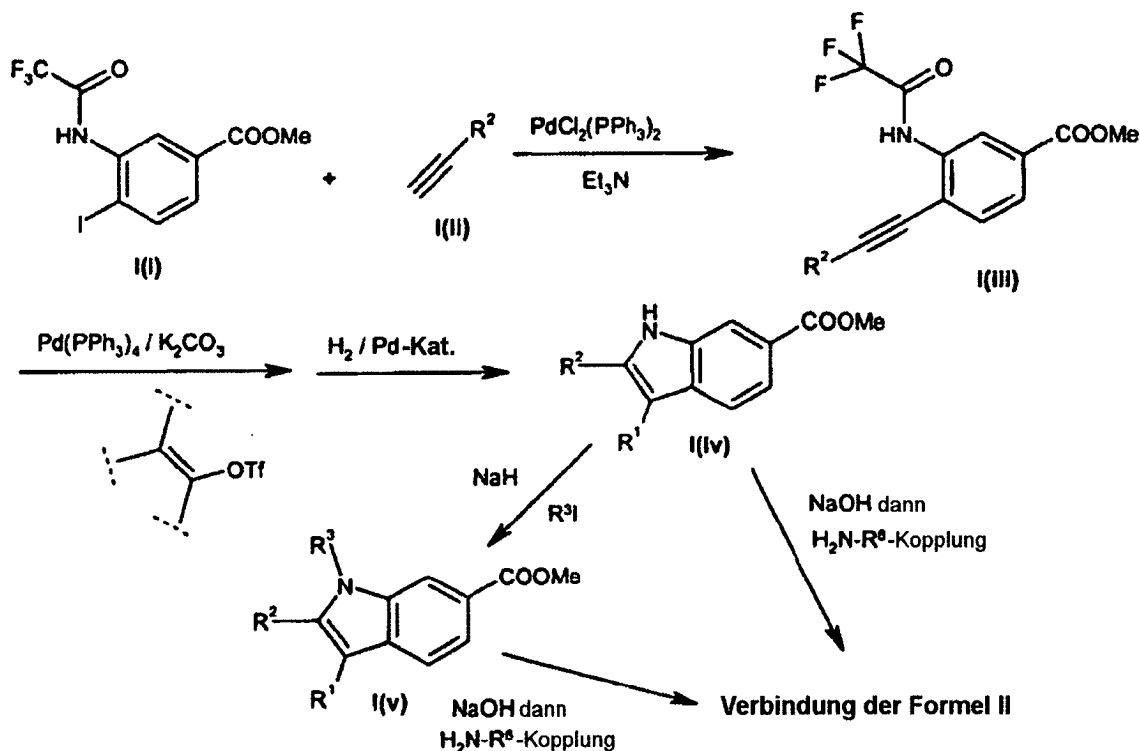
[0094] Wenn die Zusammensetzungen dieser Erfindung eine Kombination einer Verbindung der Formel II und ein oder mehrere zusätzliche therapeutische oder prophylaktische Mittel umfassen, sollten sowohl die Verbindung als auch das zusätzliche Mittel in einem Dosierungsniveau zwischen etwa 10 bis 100%, und bevorzugter zwischen etwa 10 und 80% der normalerweise in einer Monotherapie verabreichten Dosierung vorliegen.

[0095] Wenn diese Verbindungen oder ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger formuliert werden, kann die resultierende Zusammensetzung in vivo an Säuger, wie den Menschen, verabreicht werden, um HCV-Polymerase zu inhibieren oder eine HCV-Virusinfektion zu behandeln oder dieser vorzubeugen. So eine Behandlung kann ebenfalls unter Verwendung der Verbindungen der Erfindung in Kombination mit Mitteln, die umfassen, aber nicht beschränkt sind auf: immunmodulatorische Mittel, wie α -, β - und γ -Interferone; andere antivirale Mittel, wie Ribavirin, Amantadin; andere Inhibitoren der HCV-NS5B-Polymerase; Inhibitoren für andere Ziele im HCV-Lebenszyklus, die umfassen, aber nicht beschränkt sind auf: Helicase, NS2/3-Protease, NS3-Protease oder interne Ribosomeneintrittsstelle (IHRES); oder Kombinationen hiervon, erreicht werden. Die zusätzlichen Mittel können mit den Verbindungen dieser Erfindung kombiniert werden, um eine einzelne Dosierungsform zu bilden. Alternativ können diese zusätzlichen Mittel getrennt an einen Säuger als Teile einer Multidosierungsform verabreicht werden.

Methodologie und Synthese

[0096] Indol-Derivate und Analoga gemäß der vorliegenden Erfindung können aus bekannten monocyclischen aromatischen Verbindungen durch Anpassung bekannter Literatursequenzen hergestellt werden, wie jene beschrieben durch J. W. Ellingboe et al. (Tet. Lett., 1997, 38, 7963) und S. Cacchi et al. (Tet. Lett., 1992, 33, 3915). Schema 1, das unten gezeigt ist, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , K, L und M wie hier beschrieben sind, veranschaulichen, wie diese Verfahren an die Synthese von Verbindungen der Formel II dieser Erfindung angepasst werden können.

Schema 1



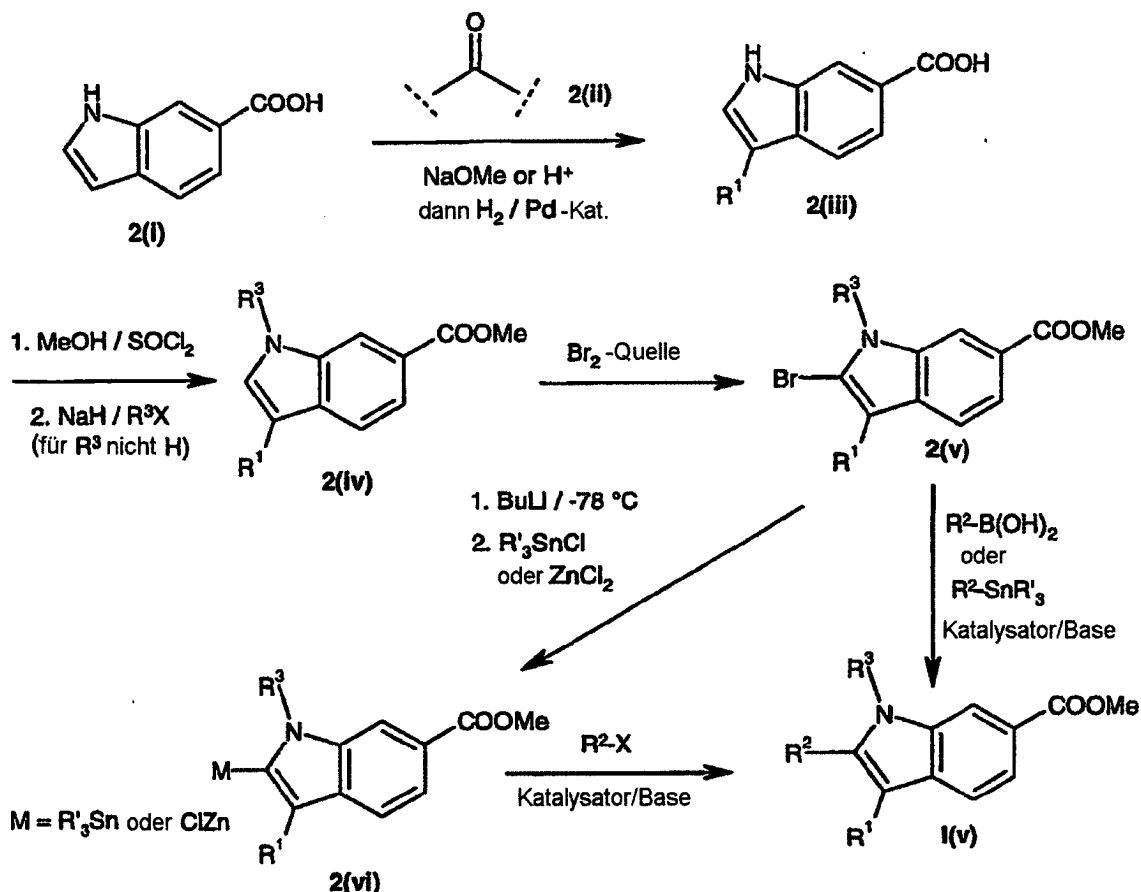
[0097] Bei Durchführung des in Schema 1 veranschaulichten Weges wird eine geeignet geschützte Form von 3-Trifluoracetamido-4-iodbenzoesäure I(i) mit einem Alkin I(ii) in Gegenwart eines Metallkatalysators (z. B. eines Palladium-Metallkomplexes, wie $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und dergleichen), einer Base (Et_3N , DIEA und dergleichen oder einem anorganischen basischen Salz, einschließlich Metallocarbonaten, Fluoriden und Phosphaten), und gegebenenfalls in Gegenwart eines zusätzlichen Phosphin-Liganden (Triaryl- oder Heteroarylphosphin, dppe, dppf, dppp und dergleichen) umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion umfassen DMF, Dioxan, THF, DME, Toluol, MeCN, DMA und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 170°C oder alternativ ohne Lösungsmittel durch Erhitzen der Komponenten zusammen. Alternativ kann die Kreuzkopplungsreaktion mit einer geeignet geschützten Form von 3-Amino-4-iodbenzoat durchgeführt werden, und die Aminogruppe kann im darauf folgenden Schritt trifluoracetyliert werden, wie beschrieben von J. W. Ellingboe et al. (Tet. Lett., 19997, 38, 7936).

[0098] Die Umsetzung der obigen Diarylalkine I(iii) mit einem Enoltriflat unter Kreuzkopplungsbedingungen, ähnlich zu den oben beschriebenen, ergibt nach Hydrierung der Doppelbindung die Indol-Derivate I(iv). Enoltriflate sind bekannt und können aus den entsprechenden Ketonen durch die folgenden bekannten Literaturverfahren hergestellt werden (beispielsweise kann Cyclohexenyltriflat aus Cyclohexanon, Triflinanhydrid und einer gehinderten organischen Base, wie 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin hergestellt werden). Die Hydrierung der Doppelbindung, die ursprünglich in R^1 vorliegt, kann mit Wasserstoffgas oder einem Wasserstoffdonor (Ammoniumformiat, Ameisensäure und dergleichen) in Gegenwart eines Metallkatalysators (bevorzugt Pd) in einem geeigneten Lösungsmittel (Niederalkylalkohole, THF etc.) durchgeführt werden.

[0099] Schließlich wird nach Hydrolyse der Ester-Schutzgruppe in I(iv) das resultierende 6-Carboxyindol-Derivat I(v) in Verbindungen der Formel II durch Koppeln mit einem geeigneten Amin der Formel $\text{H}_2\text{N-R}^6$ umgewandelt. Die Kondensation der 6-Indolcarbonsäure mit den Aminen $\text{H}_2\text{N-R}^6$ kann unter Verwendung von Standard-Amidbindungsreagenzien, wie TBTU, HATU, BOP, BroP, EDAC, DCC, Isobutylchlorformiat und dergleichen, oder durch Aktivierung der Carbonsäuregruppe durch Umwandlung zum entsprechenden Säurechlorid vor der Kondensation mit einem Amin erreicht werden. Jede verbliebene Schutzgruppe wird nach diesem Schritt entfernt, um Verbindungen der Formel II zu ergeben.

[0100] Alternativ können Verbindungen der Formel II durch Aufarbeitung aus einem vorexistierenden Indol-Kern durch nachfolgende Anpassung von Literaturverfahren, wie beispielsweise beschrieben in P. Gharaogzloo et al. (Tetrahedron 1996, 52, 10185) oder K. Freter (J. Org. Chem. 1975, 40, 2525) hergestellt werden. Eine derartige Methodologie ist in Schema 2 veranschaulicht:

Schema 2



[0101] Bei Durchführung des in Schema 2 veranschaulichten Wegs wird eine kommerziell erhältliche 6-Indolcarbonsäure 2(i), die ebenfalls gemäß dem Verfahren von S. Kamiya et al. (Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1692) hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet. Das Indol 2(i) wird mit einem Keton 2(ii) unter basischen oder sauren Aldol-Bedingungen umgesetzt. Geeignete Bedingungen, um diese Kondensation zu bewirken, umfassen starke Basen, wie Alkalimetallhydroxide, Alkoxide und Hydride in Lösungsmitteln, wie Niederalkylalkohole (MeOH, EtOH, tert-BuOH etc.), THF, Dioxan, DMF, DMSO, DMA und dergleichen, bei Reaktionstemperaturen im Bereich von -20 bis 120°C . Alternativ kann die Kondensation unter sauren Bedingungen unter Verwendung von organischen oder Mineralsäuren oder beidem durchgeführt werden. Geeignete Bedingungen umfassen Mischungen von AcOH und wässriger Phosphorsäure bei Temperaturen im Bereich von 15 bis 120°C .

[0102] Nach Schützen der Carbonsäuregruppe in Form eines Esters (in der Regel Niederalkyl) unter Verwendung bekannter Verfahren kann der Indol-Stickstoff mit R^3 alkyliert werden, wenn gewünscht. Die Reaktionsbedingungen, um den Stickstoff eines Indol-Derivats zu alkylieren, sind dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt und umfassen die Verwendung von starken Basen, wie Alkalimetallhydriden, Hydroxiden, Amiden, Alkoxiden und Alkylmetallen, in geeignetem Lösungsmittel (wie THF, Dioxan, DME, DMF, MeCN, DMSO, Alkoholen und dergleichen) bei Temperaturen im Bereich von -78 bis 140°C . Eine elektrophile Form von R^3 wird für die Alkylierung des Indolanions verwendet. Derartige elektrophile Spezies umfassen Iodide, Bromide, Chloride und Sulfonatester (Mesylate, Tosylat, Brosylat oder Triflat).

[0103] Die Halogenierung (in der Regel Bromierung, aber auch Iodierung) der 2-Position des Indols 2(iv) ergibt 2(v). Geeignete Halogenierungsmittel umfassen beispielsweise elementares Brom, N-Bromsuccinimid, Pyridintribromid, Dibromhydantoin und die entsprechenden Iod-Derivate. Geeignete Lösungsmittel für diese Umsetzung sind gegenüber reaktiven Halogenierungsmitteln inert und umfassen beispielsweise Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe (DCM, CCl_4 , CHCl_3), Ether (THF, DME, Dioxan), Essigsäure, Ethylacetat, IPA und Mischungen dieser Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur reicht von -40 bis 100°C . Ein Verfahren der Wahl, um die Bromierung von Indolen durchzuführen, wie in Schema 2 gezeigt, wurde von L. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) beschrieben.

[0104] Die 2-Bromindol-Derivate 2(v) können direkt zu vollständig substituierten Schlüssel-Zwischenprodukten I(v) durch eine Kreuzkopplungsreaktion mit Aryl oder Heteroarylboronsäuren, Boronatestern oder Trialkylstannan-Derivaten umgewandelt werden. Diese organometallischen Bor- oder Zinn-Spezies sind aus kommerziellen Quellen erhältlich oder können durch Standardliteraturverfahren hergestellt werden. Eine Kreuzkopplung mit Organbor-Reagenzien kann durch irgendeine Variation der Suzuki-Kreuzkopplungsreaktion, die in der Literatur beschrieben wird, durchgeführt werden. Dies umfasst in der Regel die Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators (in der Regel Pd⁰), Triaryl- oder Triheteroarylphosphin-Liganden, ein Additiv, wie ein anorganisches Chlorid (z. B. LiCl), und eine Base (in der Regel eine wässrige anorganische Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -phosphat). Die Umsetzung wird in der Regel in einem alkoholischen Lösungsmittel (EtOH), DME, Toluol, THF und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 140°C durchgeführt.

[0105] Die Kreuzkopplung mit Zinnreagenzien kann durch irgendetwelche Variationen der Stille-Kreuzkopplungsreaktion, die in der Literatur beschrieben wird, durchgeführt werden. Dies umfasst in der Regel die Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators (in der Regel Pd⁰), Triaryl- oder Triheteroarylphosphin-Liganden, sowie ein Additiv, wie ein anorganisches Chlorid (z. B. LiCl) oder Iodid (z. B. CuI).

[0106] Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion umfassen Toluol, DMF, THF, DME und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 140°C. Das Zwischenprodukt I(v) wird dann, wie für Schema 1 beschrieben, zu Verbindungen der Formel II umgewandelt.

[0107] Alternativ kann das 2-Bromindol-Zwischenprodukt 2(v) zu einer Organozinn-Spezies (oder Organzink) transmetalliert werden und unter den oben beschriebenen Bedingungen in Kreuzkopplungsreaktionen vom Stille-Typ verwendet werden. In diesem Fall werden aromatische und heteroaromatische Halogenide (Chloride, Bromide, Iodide) oder Triflate verwendet, um R² einzuführen. Die Umwandlung der 2-Bromindol-Derivate 2(v) zu den entsprechenden Organozinn-Spezies 2(vi) wird über anfängliche Niedertemperatur-Halogen-Metall-tausch (gewöhnlich -78 bis -30°C) unter Verwendung eines Alkyl-Lithium-Reagenzes (z. B. nBuLi oder tert-BuLi) oder unter Verwendung von Lithiummetall durchgeführt. Die Übergangs-2-Lithioindol-Spezies wird dann mit einem Trialkylzinnhalogenid (z. B. nBu₃SnCl oder Me₃SnCl) abgefangen. Alternativ kann das Lithioindol-Zwischenprodukt mit Zinkchlorid abgefangen werden, um das entsprechende Organozinkat zu bilden, das dann ebenfalls einer Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkopplung mit aromatischen und heteroaromatischen Halogeniden oder Triflaten unterliegt, wie beispielsweise beschrieben in M. Rowley (J. Med. Chem. 2001, 44, 1603).

BEISPIELE

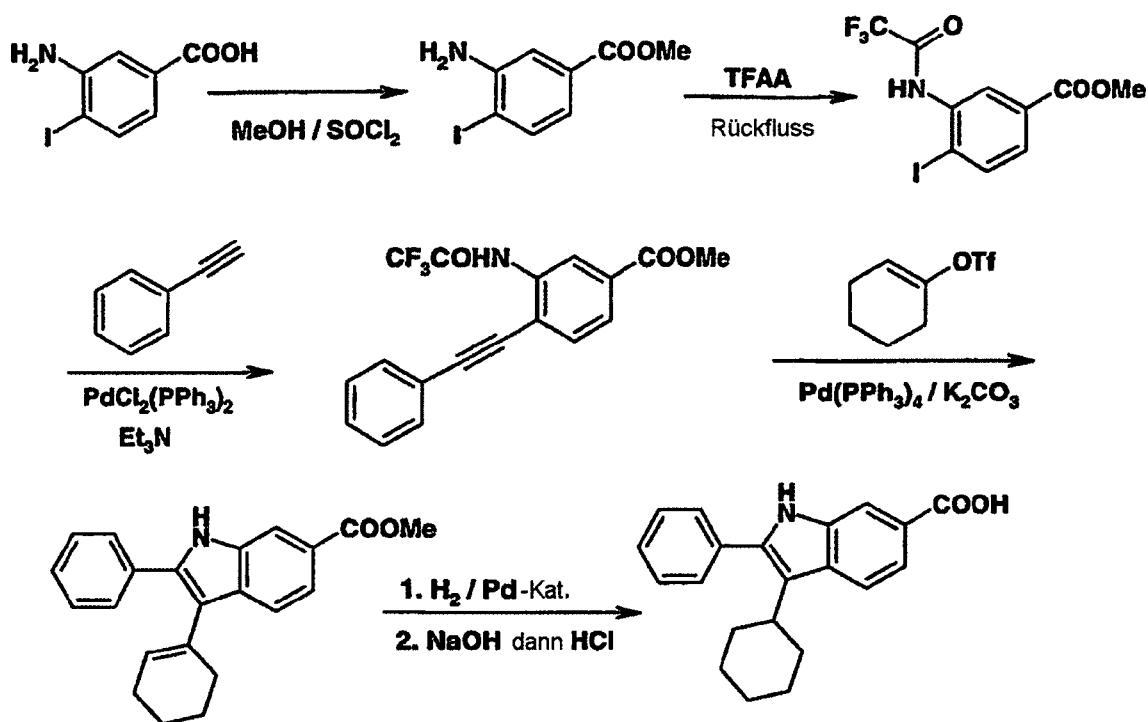
[0108] Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden nicht-beschränkenden Beispiele in weiteren Einzelheiten veranschaulicht. Sämtliche Reaktionen wurden in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Die Flash-Chromatographie wurde über Silikagel durchgeführt. Lösungsprozente oder Verhältnisse sind als Volumen-zu-Volumen-Verhältnis ausgedrückt, sofern nicht anders angegeben. Massenspektroanalysen wurden unter Verwendung von Elektrosprühmassenspektrometrie erstellt. Abkürzungen oder Symbole, die hier verwendet werden, enthalten:

DIEA:	Diisopropylethylamin;
DMAP:	4-(Dimethylamino)pyridin;
DMSO:	Dimethylsulfoxid;
DMF:	N,N-Dimethylformamid;
Et:	Ethyl;
EtOAc:	Ethylacetat;
Et ₂ O:	Diethylether;
HPLC:	Hochleistungsflüssigchromatographie;
iPr:	Isopropyl;
Me:	Methyl;
MeOH:	Methanol;
MeCN:	Acetonitril;
Ph:	Phenyl;
TBE:	Trisborat-EDTA;
TBTU:	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat;
TFA:	Trifluoressigsäure;
TFAA:	Trifluoressigsäureanhydrid;
THF:	Tetrahydrofuran;

MS (ES):	Elektrosprühmassenspektrometrie;
PFU:	Plaque-bildende Einheiten;
DEPC:	Diethylpyrocarbonat;
DTT:	Dithiothreitol;
EDTA:	Ethylendiamintetraacetat;
HATU:	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat;
BOP:	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat;
EDAC:	siehe ECD;
DCC:	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid;
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazol;
ES ⁺ :	Elektrospray (positive Ionisierung);
ES ⁻ :	Elektrospray (negative Ionisierung);
DCM:	Dichlormethan;
TBME:	tert-Butylmethylether;
DC:	Dünnschichtchromatographie;
AcOH:	Essigsäure;
EtOH:	Ethanol;
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en;
BOC:	tert-Butyloxycarbonyl;
Cbz:	Carbobenzyloxycarbonyl;
iPrOH:	Isopropanol;
NMP:	N-Methylpyrrolidon;
EDC:	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid;
RNasin:	Ein Ribonuclease-Inhibitor, vermarktet von Promega Corporation;
Tris:	2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol;
UMP:	Uridin-5'-monophosphat;
UTP:	Uridin-5'-triphosphat;
IPA:	Isopropylacetat.

[0109] Die Beispiele 1 bis 9 und 12 bis 22 veranschaulichen Verfahren zur Synthese von repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung.

BEISPIEL 1



Methyl-3-amino-4-iodbenzoat:

[0110] 3-Amino-4-iodbenzoesäure (13,35 g, 50,8 mMol) wurde zu MeOH (150 ml) zugegeben und SOCl₂ (4,8

ml, 65,8 mMol, 1,3 Äquivalente) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde dreimal zusammen mit MeOH verdampft und im Vakuum getrocknet (15,23 g).

Methyl-3-trifluoracetamido-4-iodbenzoat:

[0111] Das Anilin-Derivat von oben (14,53 g, 52 mMol) wurde in DCM (200 ml) gelöst und TFAA (15 ml, 104 mMol) wurde zugegeben. Die dunkelpurpurne Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch ein kurzes Kissen aus Silikagel unter Verwendung von DCM als Eluierungsmittel hindurch geführt. Das gewünschte Produkt wurde als pinkfarbener Feststoff (13,81 g) erhalten.

4-Phenylethynyl-3-(2,2,2-trifluorethanoylamino)benzoesäuremethylester:

[0112] Das Iodid von oben (0,742 g, 2 mMol), Phenylacetylen (0,37 ml, 3,9 mMol, 1,7 Äquivalente) und Et₃N (6 ml) wurden in einen trockenen Kolben unter Argon gegeben. PdCl₂(PPh₃)₂ (0,241 g, 0,3 mMol) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion durch HPLC-Analyse (~5 h) als vollständig beurteilt wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck auf das halbe Volumen konzentriert und mit Wasser verdünnt (80 ml). Die Mischung wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert und der organische Extrakt mit 5% HCl (100 ml), hiernach (100 ml) und Salzlauge (40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 20% EtOAc-Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, um das gewünschte kreuzgekoppelte Alkin als braunen Feststoff (0,442 g) zu ergeben.

Methyl-3-(cyclohexenyl)-2-phenylindol-6-carboxylat:

[0113] In einen flammengetrockneten Kolben wurden fein pulverisiertes wasserfreies K₂CO₃ (0,153 g, 1,1 mMol) und das Alkin-Derivat von oben (0,390 g, 1,1 mMol) gegeben. Trocken DMF (4 ml) wurde zugegeben und die Suspension mit einem Argonstrom entgast. Das vom Cyclohexanon abgeleitete Enoltriflat, hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben von A. G. Martinez, M. Hanack et al. (J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1237, oder äquivalenten in der Literatur beschriebenen Verfahren (0,802 g, 3,3 mMol, 3 Äquivalente), wurde zugegeben, gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (0,086 g, 0,07 mMol), und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Das DMF wurde im Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM als Eluierungsmittel (0,260 g) gereinigt.

Methyl-3-cyclohexyl-2-phenylindol-6-carboxylat:

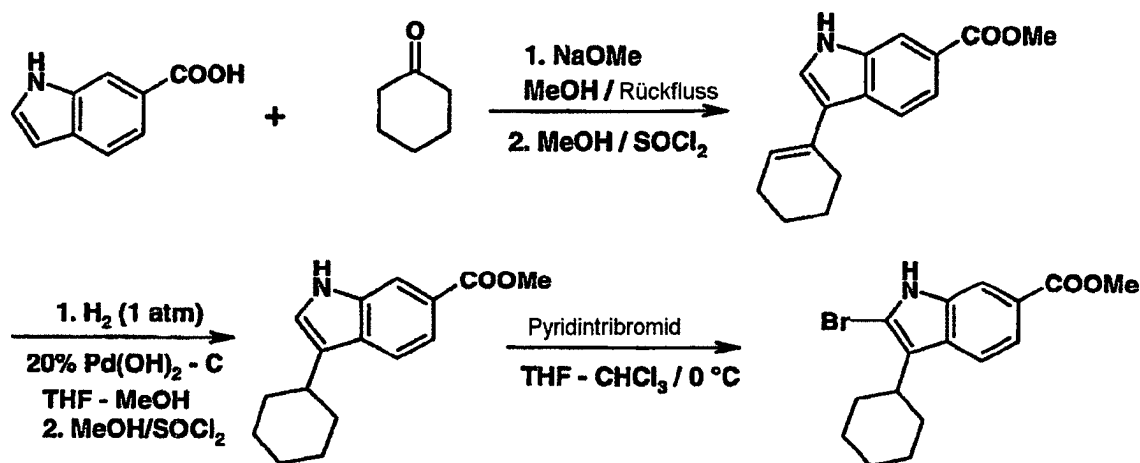
[0114] Das Material von oben wurde über 20% Pd(OH)₂ in üblicher Art und Weise unter Verwendung von MeOH als Lösungsmittel hydriert (1 atm H₂-Gas). Das gewünschte Cyclohexanindol wurde nach Filtration des Katalysators isoliert.

3-Cyclohexyl-2-phenylindol-6-carbonsäure:

[0115] Der Methylester von oben (0,154 g, 0,15 mMol) wurde über Nacht in einer Mischung von MeOH (10 ml) und 2 N NaOH (6 ml) unter Rückfluss gekocht, bis die Hydrolyse, wie durch HPLC-Analyse gezeigt, vollständig war. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 2 N HCl (5 ml) zugegeben, gefolgt von AcOH auf pH 7. MeOH wurde unter reduziertem Druck entfernt, Wasser (50 ml) wurde zugegeben und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck ergab die Indolcarbonsäure des Titels als hellorangenen Feststoff (0,149 g).

[0116] Nach demselben Verfahren, aber unter Verwendung von 2-Ethynylpyridin anstelle von Phenylacetylen wurde 3-Cyclohexan-2-(2-pyridyl)indol-6-carbonsäure erhalten.

BEISPIEL 2:



3-Cyclohexenyl-6-indolcarbonsäure:

[0117] Ein 12 l-Rundhalskolben wurde mit einem Rückflusskühler und einem mechanischen Rührer ausgestattet und das System mit Stickstoffgas gespült. 6-Indolcarbonsäure (300,00 g, 1,86 Mol, 3 Äquivalente) wurde in den Kolben gegeben, gefolgt von MeOH (5,5 l). Nach Rühren bei Raumtemperatur für 10 Minuten wurde Cyclohexanon (579 ml, 5,58 Mol) zugegeben. Methanolisches Natriummethoxid (25% Gew./Gew., 2,6 l, 11,37 Mol, 6,1 Äquivalente) wurde portionsweise über 10 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde dann 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (4 l) zugegeben und das Methanol unter reduziertem Druck entfernt. Die restliche wässrige Phase wurde mit konzentrierter HCl (~1,2 l) auf pH 1 angesäuert.

[0118] Der resultierende gelbe Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Das gewünschte Cyclohexan-Derivat wurde als beiger Feststoff (451,0 g, 100% Ausbeute) erhalten.

3-Cyclohexyl-6-indolcarbonsäure:

[0119] Das ungesättigte Derivat von oben wurde 20 Stunden unter 55 psi Wasserstoffgasdruck über 20% Pd(OH)₂/C (10,25 g) unter Verwendung von 1:1 THF-MeOH (2,5 l) als Lösungsmittel hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Hexan verrieben. Der beige Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet (356,4 g, 78% Ausbeute).

Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat:

[0120] Ein 5 l-Dreihalskolben wurde mit einem Rückflusskühler und einem mechanischen Rührer ausgestattet und das System mit Stickstoffgas gespült. Die Indolcarbonsäure von oben (300,00 g, 1,233 Mol) wurde in den Kolben gegeben und in MeOH (2 l) suspendiert. Thionylchlorid (5 ml, 0,0685, 0,05 Äquivalente) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Hexan verrieben, um einen beigen Feststoff zu ergeben, der mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde (279,6 g, 88% Ausbeute).

Methyl-2-brom-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat:

[0121] Unter Anpassung des Verfahrens von L. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) wurde Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat (4,65 g, 18,07 mMol) in einer Mischung von THF (80 ml) und CHCl₃ (80 ml) gelöst. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und Pyridiniumbromidperbromid (Pyridintribromid, 7,22 g, 22,6 mMol, 1,25 Äquivalente) zugegeben. Nach Rühren bei 0°C für 1,5 Stunden wurde die Umsetzung durch DC als vollständig beurteilt. Es wurde mit CHCl₃ (200 ml) verdünnt, mit 1 M NaHSO₃ (2 × 50 ml), gesättigter wässriger NaHCO₃ (2 × 50 ml) und Salzlauge (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rest aus TBME-Hexan umkristallisiert. Das gewünschte 2-Bromindol-Derivat wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und getrocknet (3,45 g). Abdampfen der Mutterlauge ergab einen roten Feststoff, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung

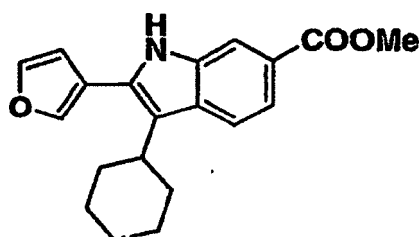
von 15% EtOAc in Hexan gereinigt wurde und zusätzliche 3,62 g reines Material ergab. Die Gesamtausbeute betrug 5,17 g (85% Ausbeute).

BEISPIEL 3:

Allgemeines Verfahren für die Suzuki-Kreuzkopplung von Aryl- und Heteroarylbor säuren mit 2-Bromindol-Derivaten:

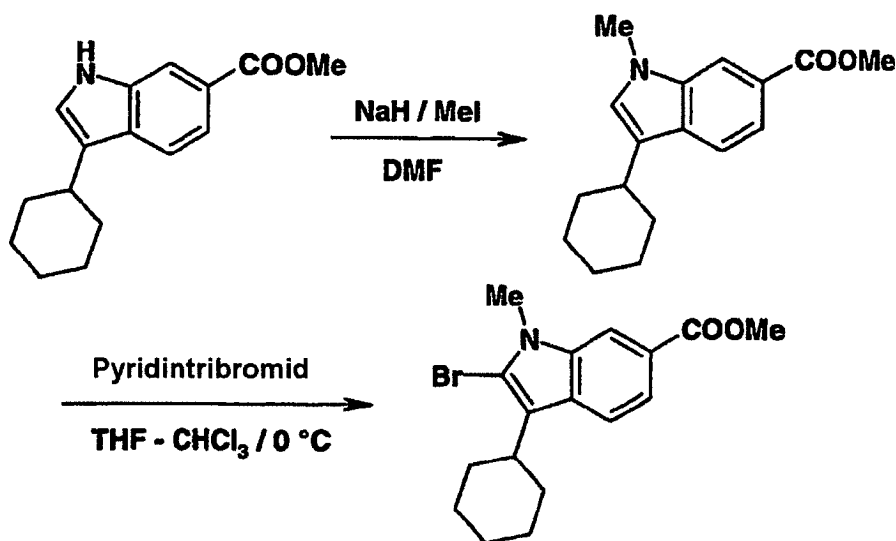
[0122] Eine Kreuzkopplung von aromatischen/heteroaromatischen Borsäure- oder -ester-Derivaten mit 2-Bromindolen, wie den in Beispiel 2 beschriebenen, kann unter Verwendung irgendeiner Variation der metall-katalysierten Standard-Suzuki-Kreuzkopplungsreaktion durchgeführt werden, wie in der Literatur beschrieben und ist dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt. Das nachfolgende Beispiel dient zur Veranschaulichung eines derartigen Verfahrens und ist nicht-beschränkend.

3-Cyclohexyl-2-furan-3-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



[0123] Das 2-Bromindol von Beispiel 2 (8,92 g, 26,5 mMol), 3-Furanborsäure (B.P. Roques et al., J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 195; 4,45 g, 39,79 mMol, 1,5 Äquivalente) und LiCl (2,25 g, 53 mMol, 2 Äquivalente) wurden in einer Mischung von EtOH (100 ml) und Toluol (100 ml) gelöst. Eine 1 M wässrige Na₂CO₃-Lösung (66 ml, 66 mMol) wurde zugegeben und die Mischung mit Argon für 45 Minuten entgast. Pd(PPh₃)₄ (3,06 g, 2,65 mMol, 0,1 Äquivalente) wurde zugegeben und die Mischung über Nacht unter Argon bei 75 bis 85°C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest erneut in EtOAc (500 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO₃ (100 ml) und Salzlauge (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über eine Mischung von MgSO₄ und Aktivkohle zur Entfärbung wurde die Mischung filtriert und unter reduziertem Druck konzentriert. Das übrigbleibende Öl wurde mit einer Mischung von TBME (20 ml) und Hexan (40 ml) verrieben, in Eis gekühlt und der ausgefällte Feststoff durch Filtration gesammelt, mit kaltem 25%igem TBME in Hexan gewaschen und getrocknet (3,09 g). Das Filtrat und die Wäschen der obigen Verreibung wurden vereinigt, konzentriert und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 10 bis 25% EtOAc in Hexan gereinigt, um zusätzliche 4,36 g des Produkts zu ergeben. Die Gesamtausbeute des 2-(3-Furyl)indols von Beispiel 3 betrug 8,25 g.

BEISPIEL 4:



Methyl-3-cyclohexyl-1-methyl-6-indolcarboxylat:

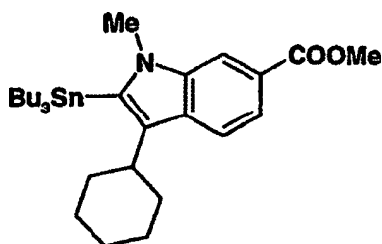
[0124] Das Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat aus Beispiel 2 (150,00 g, 0,583 Mol) wurde in einen 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, gegeben und mit Stickstoffgas gespült. DMF (1 l) wurde zugegeben und die Lösung in einem Eisbad abgekühlt. NaH (60% Öldispersion, 30,35 g, 0,759 Mol, 1,3 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen (15 min) zugegeben und die Mischung für 1 Stunde in der Kalte gerührt. Iodmethan (54,5 ml, 0,876 Mol, 1,5 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen zugegeben, und die Innentemperatur zwischen 5 bis 10°C gehalten. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Gießen in Eiswasser (3 l) abgeschreckt, resultierend in der Bildung eines cremefarbenen Niederschlags. Das Material wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 45°C getrocknet (137,3 g, 86% Ausbeute).

Methyl-2-brom-3-cyclohexyl-1-methyl-6-indolcarboxylat:

[0125] Das 1-Methylindol-Derivat von oben (136,40 g, 0,503 Mol) wurde in einen 5 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, gegeben und mit Stickstoffgas gespült. CHCl_3 (750 ml) und THF (750 ml) wurden zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Pyridintribromid (Pyridiniumbromidperbromid, 185,13 g, 0,579 Mol, 1,15 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen zugegeben und die Mischung bei 0°C 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur entfernt und der Rest in EtOAc (3 l) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet (Aktivkohle zur Entfärbung/ MgSO_4) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde in TBME suspendiert und auf 50°C erhitzt. Die Suspension wurde über Nacht im Kühlschrank gelagert und das cremefarbene kristalline Produkt durch Filtration gesammelt. Dieses wurde mit TBME gewaschen und im Vakuum getrocknet (134,3 g, 76% Ausbeute).

BEISPIEL 5:

Cyclohexylmethyltributylstannanyl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



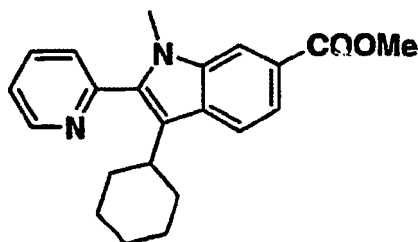
[0126] Das Bromindol-Derivat von Beispiel 4 (2,70 g, 7,71 mMol) wurde in trockenem THF (40 ml) gelöst und die Lösung unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von nBuLi in Hexan (1,4 M, 6,90 ml, 9,64 mMol, 1,25 Äquivalente) wurde tropfenweise über 15 Minuten zugegeben und das Rühren bei niedriger Temperatur 75 Minuten fortgesetzt. Zur resultierenden Suspension wurde nBu_3SnCl (2,93 ml, 10,8 mMol, 1,4 Äquivalente) über 5 Minuten zugegeben. Die Suspension löste sich, und die Lösung wurde bei -78°C 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und THF unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde in TBME (150 ml) gelöst, mit 1:1-Salzlauge-Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Material wurde durch Chromatographie über Silikagel, das zuvor durch Mischen mit einer Lösung von 5% Et_3N in Hexan deaktiviert wurde, gereinigt. Dasselbe Lösungsmittel wurde als Eluierungsmittel für die Chromatographie verwendet. Das Stannan des Titels wurde als gelbes Öl isoliert (3,42 g, 79% Ausbeute).

BEISPIEL 6:

Allgemeines Verfahren für die Stille-Kreuzkopplung des 2-Stannanindols von Beispiel 5 mit aromatischen/heteroaromatischen Halogeniden:

[0127] Die Kreuzkopplung von aromatischen/heteroaromatischen Halogeniden oder Pseudohalogeniden (bevorzugt Bromide, Iodide und Triflate) mit dem Stannan-Derivat von Beispiel 5 kann unter Verwendung irgendeiner Variation der metall-katalysierten Standard-Stille-Kreuzkopplungsreaktion, wie beschrieben in der Literatur, durchgeführt werden. Das nachfolgende Beispiel dient zur Veranschaulichung eines derartigen Verfahrens.

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:

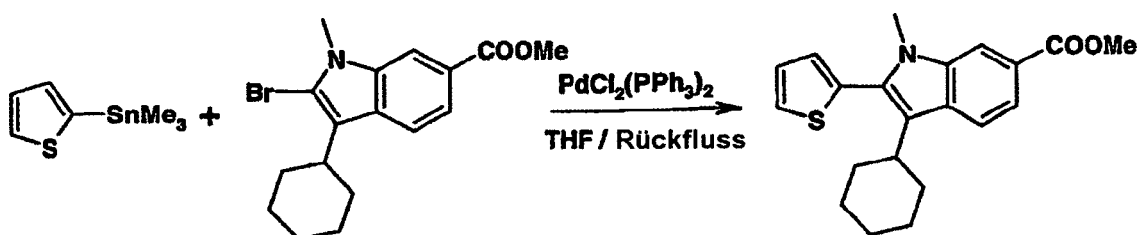


[0128] Das Stannan-Derivat von Beispiel 5 (3,42 g, 6,1 mMol) wurde in DMF (10 ml) gelöst und CuI (0,116 g, 0,61 mMol, 0,1 Äquivalente), LiCl (0,517 g, 12,21 mMol, 2 Äquivalente), Triphenylphosphin (0,320 g, 1,22 mMol, 0,2 Äquivalente) und 2-Brompyridin (0,757 ml, 7,94 mMol, 1,3 Äquivalente) wurden zugegeben. Die Lösung wurde mit einem Argonstrom (30 min) entgast und Pd(PPh₃)₄ (0,352 g, 0,31 mMol, 0,05 Äquivalente) wurde zugegeben. Nach Spülen mit Argon für weitere 10 Minuten wurde die Lösung erhitzt und bei 100°C unter Argon über Nacht gerührt. Das DMF wurde dann im Vakuum entfernt und der Rest in EtOAc (150 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N NaOH (25 ml) und Salzlake (25 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch Flash-Chromatographie unter Eluierung mit CHCl₃, dann 5–10% EtOAc in CHCl₃ gereinigt (1,516 g, 71% Ausbeute).

BEISPIEL 7:

Allgemeines Verfahren für die Stille-Kreuzkopplung von 2-Bromindolen mit Aryl- oder Heteroarylstannanen:

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



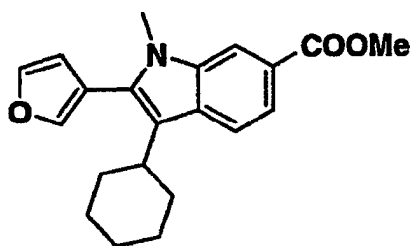
[0129] Das 2-Bromindol-Derivat von Beispiel 4 (0,150 g, 0,428 mMol) und 2-Trimethylstannylthiophen (S.F. Thames et al., J. Organometal. Chem., 1972, 38, 29; 0,150 g, 0,61 mMol, 1,4 Äquivalente) wurden in trockenem THF (7 ml) in einer verschlossenen Röhre gelöst und die Lösung mit einem Argonstrom für 30 Minuten entgast. Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ (0,018 g, 0,026 mMol, 0,06 Äquivalente) wurde zugegeben und die Röhre verschlossen. Die Lösung wurde 40 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, EtOAc (10 ml) zugegeben und die Suspension filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rest erneut für weitere 20 Stunden mit frischem 2-Stannylthiophen (0,150 g, 0,61 mMol) und Katalysator (0,020 g) auf Reaktionsbedingungen gebracht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Filtration des Feststoffs wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 15 bis 100% CHCl₃ in Hexan als Eluierungsmittel (0,133 g, 88% Ausbeute) gereinigt.

[0130] Dasselbe Verfahren kann verwendet werden, um Stannan-Derivate an das 2-Bromindol von Beispiel 2 zu koppeln.

BEISPIEL 8:

Allgemeines Verfahren für die N-Alkylierung von 2-Aryl- und 2-Heteroaryl-6-indolcarboxylaten:

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



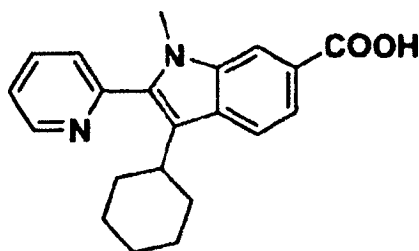
[0131] NaH (60% Öldispersion, 0,186 g, 4,64 mMol, 1,5 Äquivalente) wurde mit Hexan (20 ml) gewaschen, um das Öl zu entfernen, und dann erneut in DMF (5 ml) suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 0°C in einem Eisbad wurde das Indol-Derivat von Beispiel 3 (1,000 g, 3,09 mMol) tropfenweise als Lösung in DMF (3 ml + 2 ml Spülung) zugegeben. Nach Rühren für 15 Minuten wurde Iodmethan (0,385 ml, 6,18 mMol, 2 Äquivalente) in einer Portion zugegeben und die Mischung 2 Stunden im Kalten gerührt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 1 N HCl (1 ml) beendet und mit TBME (100 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit 1 N HCl (25 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck wurde der Rest unter Verwendung von 5 bis 10% EtOAc in Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, um die Verbindung des Titels als weißen Feststoff (0,903 g, 86% Ausbeute) zu ergeben. Andere N-Alky lindol-Derivate im Umfang dieser Erfindung konnten aus den geeigneten Elektrophilen (z. B. Etl, iPrI, i-Bul, BnBr) unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens hergestellt werden.

BEISPIEL 9:

Allgemeines Verfahren zur Verseifung von 6-Indolcarboxylaten zu den entsprechenden freien Carbonsäuren:

[0132] Dieses Verfahren bezieht sich sowohl auf Indol als auch N-Methylindolcarboxylate.

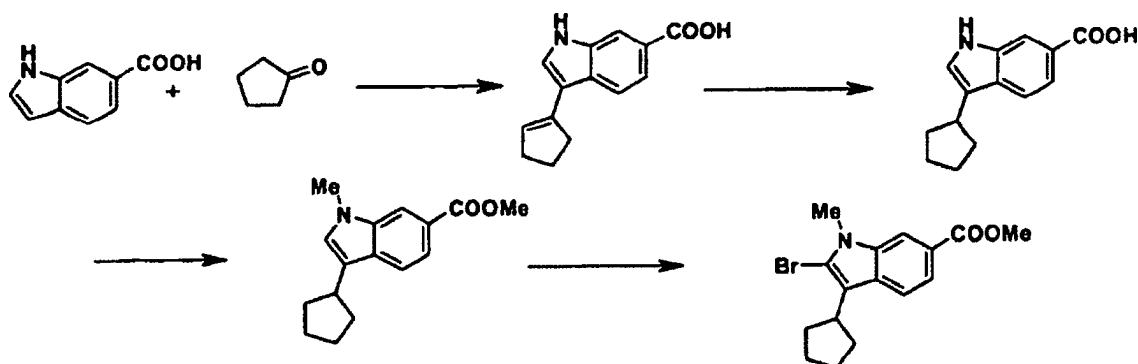
3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäure:



[0133] Das 6-Indolcarboxylat von Beispiel 6 (1,517 g, 4,35 mMol) wurde in DMSO (8 ml) gelöst und 5 N NaOH (4,4 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise zu Wasser (15 ml) zugegeben. Unlösliche schwarze Verunreinigungen wurden durch Filtration entfernt, und AcOH (2 ml) wurde tropfenweise zum Filtrat zugegeben. Der weiße Niederschlag, der sich bildete wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (1,37 g, 94% Ausbeute).

Beispiel 12:

2-Brom-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



[0134] Ein 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, wurde mit Indol-6-carbonsäure (220 g, 1,365 Mol) und KOH-Pellets (764,45 g, 13,65 Mol, 10 Äquivalente) beschickt. Wasser (660 ml) und MeOH (660 ml) wurden zugegeben und die Mischung auf 75°C erhitzt. Cyclopentanon (603,7 ml, 6,825 Mol, 5 Äquivalente) wurde tropfenweise über 18 Stunden unter Verwendung einer Pumpe zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 3 Stunden erhitzt (wonach die Reaktion durch HPLC als vollständig beurteilt wurde) und 1 Stunde auf 0°C abgekühlt. Das ausgefallene Kaliumsalz wurde durch Filtration gesammelt und mit TBME (2 × 500 ml) gewaschen, um Cyclopentanon-Selbstkondensationsprodukte zu entfernen. Der braune Feststoff wurde erneut in Wasser (2,5 l) gelöst und die Lösung mit TBME (2 × 1 l) gewaschen. Nach Ansäuern mit konz. HCl (425 ml) auf pH 3 wurde der beige Niederschlag durch Filtration gesammelt, mit Wasser (2 × 1 l) gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet. Das rohe Produkt wog 275,9 g (88,9% Massenrückgewinnung) und hatte eine Homogenität von 85% (HPLC).

[0135] Das rohe Produkt von oben (159,56 g, 0,70 Mol) wurde in MeOH (750 ml) gelöst und 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (8,00 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde in einer Parr-Vorrichtung unter 50 psi Wasserstoffgas für 18 Stunden hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator durch Filtration durch Celite entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der resultierende braune Feststoff wurde bei 70°C für 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Das rohe Produkt (153,2 g) wurde als brauner Feststoff erhalten und war zu 77% homogen durch HPLC.

[0136] Die rohe 3-Cyclopentylindol-6-carbonsäure (74,00 g, 0,323 Mol) wurde in einen 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer und einem Thermometer, gegeben. Das System wurde mit Stickstoffgas gespült und wasserfreies DMF (740 ml) wurde zugegeben. Nach Lösung des Ausgangsmaterials wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (66,91 g, 0,484 Mol, 1,5 Äquivalente) zugegeben und die Mischung 5 Minuten gerührt. Iodmethan (50 ml, 0,807 Mol, 2,5 Äquivalente) wurde zugegeben und die Mischung 5 Stunden gerührt, wonach HPLC-Analyse der Reaktionsmischung 97%ige Umwandlung zum Methylester angab.

[0137] Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gekühlt und Natriumhydrid (95%, ölfrei, 10,10 g, 0,420 Mol, 1,3 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen über 3 Minuten zugegeben (exotherm: 8 bis 30°C Innentemperaturanstieg). Nach Rühren für zusätzliche 15 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und das Rühren 1,5 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt, wonach kein weiterer Fortschritt beobachtet wurde (HPLC). Zusätzliches NaH (1,55 g, 65 mMol, 0,2 Äquivalente) und Iodmethan (1,0 ml, 16 mMol, 0,05 Äquivalente) wurden zugegeben, und nach Rühren für 15 Minuten wurde die Reaktion durch HPLC (96% N-methyliert) als vollständig beurteilt.

[0138] Die Reaktionsmischung wurde langsam (2 min) unter starkem Rühren in Wasser (4 l) gegossen und nach 10 Minuten mit konz. HCl (85 ml) auf pH < 2 angesäuert. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, und man ließ die Umwandlung von verbliebenem Kaliumcarbonat und Bicarbonat zum löslicheren Chlorid vollständig ablaufen. Der pH-Wert wurde mit 4 N NaOH (40 ml) auf ~7 eingestellt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das ausgefällte Material wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser (600 ml) gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Das rohe Produkt (79% Homogenität durch HPLC) wurde als brauner Feststoff (72,9 g) erhalten.

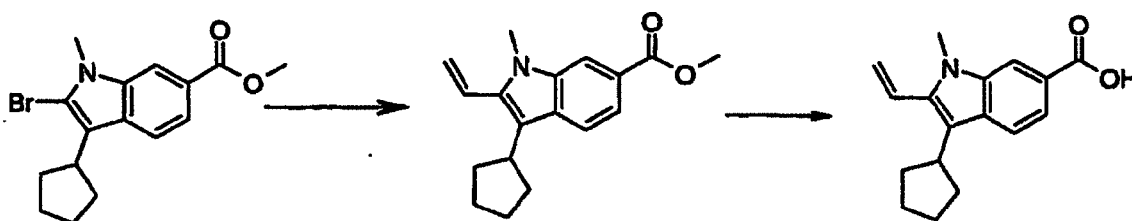
[0139] Das rohe Material von oben wurde mit einer minimalen Menge MeOH verrieben, um eine Reihe von kleineren Verunreinigungen zu entfernen. Der Feststoff wurde dann durch Filtration gesammelt und in einer

minimalen Menge heißem EtOAc gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Hexan (5faches Volumen) zugegeben und die Mischung in Eis gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockene eingedampft, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

[0140] Das N-Methylindol von oben (10,60 g, 41,2 mMol) wurde in Isopropylacetat (150 ml) gelöst und Natriumacetat (5,07 g, 62 mMol, 1,5 Äquivalente) wurde zugegeben. Die Suspension wurde in einem Eisbad gekühlt und Brom (2,217 ml, 43,3 mMol, 1,05 Äquivalente) wurde tropfenweise über 2 Minuten zugegeben. Die blass-bernsteinfarbene Suspension wurde dunkelrot (exotherm von 5 bis 13°C). Es wurde bei 0°C 1 Stunde gerührt. Die Reaktion war vollständig nach Zugabe zusätzlichen Broms (0,21 ml, 4,2 mMol, 0,10 Äquivalente), wie durch HPLC-Analyse gezeigt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 10%iger wässriger Natriumsulfatlösung (15 ml) beendet, gefolgt von Wasser (50 ml) und K_2CO_3 (10,6 g, 1,8 Äquivalente), um HBr zu neutralisieren. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 10%igem wässrigen Natriumsulfat und wässriger K_2CO_3 gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest zusammen mit TBME (75 ml) verdampft, um einen beigen Feststoff zu ergeben, der im Vakuum über Nacht getrocknet wurde (13,80 g). Das Rohmaterial wurde mit kochendem MeOH (80 ml) für 30 Minuten verrieben, in Eis gekühlt und der beige Feststoff durch Filtration gesammelt. Das Produkt wurde im Vakuum bei 60°C getrocknet (10,53 g, 76% Rückgewinnung).

BEISPIEL 13:

3-Cyclopentyl-1-methyl-2-vinyl-1H-indol-6-carbonsäure:

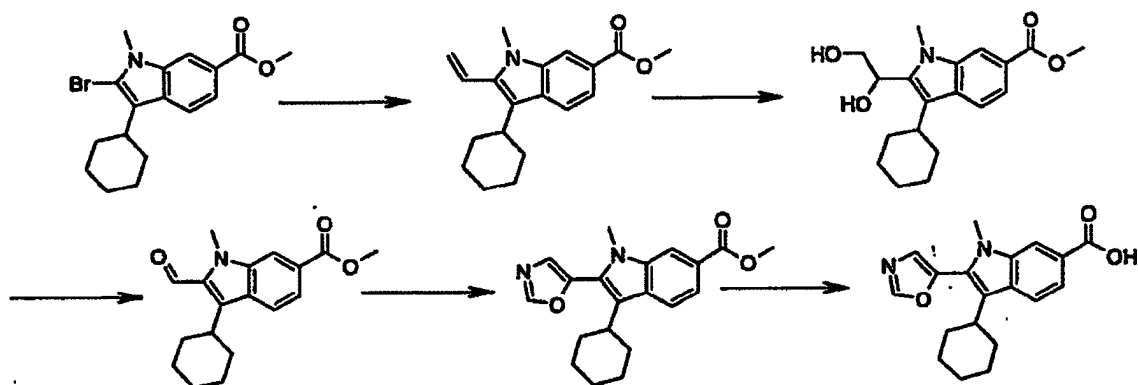


[0141] Zum 2-Bromindol-Derivat von Beispiel 12 (2,044 g, 6,08 mMol) in trockenem Dioxan (20 ml) wurde Vinyltributylzinn (1,954 ml, 6,69 mMol) zugegeben. Die Lösung wurde durch Durchblasen von Stickstoff für 15 Minuten entgast. Dann wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (213,4 mg, 0,304 mMol) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt und nacheinander mit Wasser und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ($MgSO_4$, Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (5 cm, 10% AcOEt-Hexan), um die gewünschte Verbindung (1,32 g, 4,70 mMol, 77% Ausbeute) als weißen Feststoff zu ergeben.

[0142] Zum Ester von oben (153 mg, 0,54 mMol) in einer Mischung von THF (2,8 ml) und Methanol (1,4 ml) wurde eine wässrige Lösung von Lithiumhydroxid (226,6 mg, 5,40 mMol in 1,6 ml Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden bei 50°C gerührt und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit 1 M wäss. HCl angesäuert und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ($MgSO_4$, Filtration und Konzentration) wurde die gewünschte rohe Säure isoliert (150 mg).

BEISPIEL 14:

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-oxazol-5-yl-1H-indol-6-carbonsäure:



[0143] Zum Bromid von Beispiel 4 (1,00 g, 2,855 mMol) in trockenem Dioxan (10 ml) wurde Vinyltributylzinn (917,8 µl, 3,141 mMol) zugegeben. Die Lösung wurde durch Durchblasen von Stickstoff über 15 Minuten entgast. Dann wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (101 mg, 0,144 mMol) zugegeben und die Lösung 7 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt und nacheinander mit Wasser und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (5 cm, Hexan bis 2,5% AcOEt bis 5% AcOEt bis 10% AcOEt-Hexan), um die gewünschte Verbindung (773 mg, 2,60 mMol, 91% Ausbeute) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

[0144] Zum Olefin-Derivat von oben (100 mg, 0,336 mMol) in einer Mischung von Aceton (690 µl), tert-Butanol (690 µl) und Wasser (690 µl) wurden nacheinander N-Methylmorpholin-N-oxid (NMMO; 48 mg, 0,410 mMol) und eine 2,5%ige Lösung von Osmiumtetroxid in tert-Butanol (33 µl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt und dann konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und nacheinander mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde das rohe Diol isoliert (117 mg).

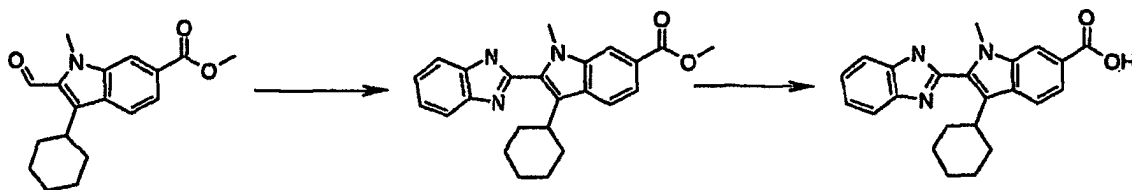
[0145] Zum oben erhaltenen rohen Diol (ca. 0,336 mMol) in einer Mischung von THF (3,2 ml) und Wasser (3,2 ml) wurden bei 0°C Natriumperodat (86,2 mg, 0,403 mMol) zugegeben. Das Kältebad wurde dann entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 1 Stunde 45 Minuten gerührt. AcOEt wurde dann zugegeben. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit 10%iger wäss. Citronensäure, Wasser, gesätt. wäss. NaHCO₃, Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde der rohe gewünschte Aldehyd isoliert (92 mg, 0,307 mMol, 91% Ausbeute).

[0146] Eine Mischung des Aldehyds von oben (25,8 mg, 0,086 mMol), wasserfreies Kaliumcarbonat (12,4 mg, 0,090 mMol) und Tosmin (17,57 mg, 0,090 mMol) in absolutem MeOH (500 µl) wurde 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. AcOEt wurde dann zugegeben und die Mischung nacheinander mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde das rohe gewünschte Oxazol isoliert (28 mg, 0,083 mMol, 96% Ausbeute).

[0147] Zum Ester von oben (28 mg, 0,083 mMol) in einer Mischung von THF (425 µl), MeOH (210 µl) und Wasser (250 µl) wurde Lithiumhydroxid (34,8 mg, 0,830 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit 1 N wäss. HCl-Lösung angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3 ×) extrahiert und nacheinander mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde die rohe Säure des Titels isoliert (30 mg).

BEISPIEL 15:

2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-cyclohexyl-1-methyl-1H-indol-6-carbonsäure:

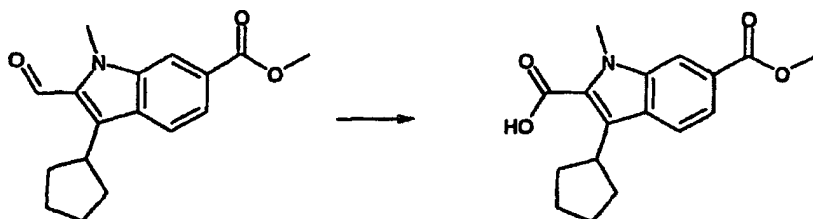


[0148] Zu einer Mischung des Aldehyds aus Beispiel 14 (28 mg, 0,094 mMol) und 1,2-Diaminobenzol (10,9 mg, 0,101 mMol) in Acetonitril (500 µl) und DMF (200 µl) wurde Chloranil (24,8 mg, 0,101 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. AcOEt wurde zugegeben und die Reaktionsmischung nacheinander mit einer 1 N wäss. NaOH-Lösung (2 ×), Wasser (4 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (1 cm, 30% AcOEt-Hexan), um das gewünschte Benzimidazolester-Derivat (11 mg, 0,028 mMol, 30% Ausbeute) zu ergeben.

[0149] Zum Ester von oben (11 mg, 0,028 mMol) in einer Mischung aus THF (240 µl), MeOH (120 µl) und Wasser (140 µl) wurde Lithiumhydroxid (11,7 mg, 0,280 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit einer 1 N wäss. HCl-Lösung angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3 ×) extrahiert und nacheinander mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurde die rohe Säure des Titels isoliert (9 mg, 0,0241 mg, 86% Ausbeute).

BEISPIEL 16:

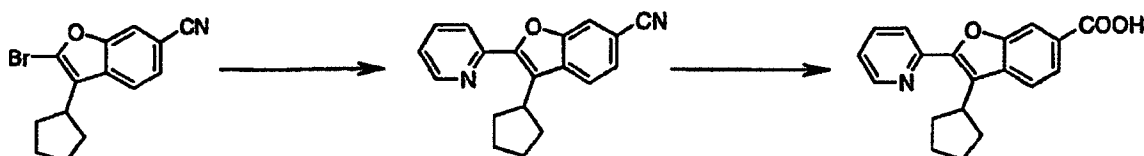
3-Cyclopentyl-1-methyl-1H-indol-2,6-dicarbonsäure-6-methylester:



[0150] Zu dem 3-Cyclopentylaldehyd (20 mg, 0,07 mMol), hergestellt in ähnlicher Art und Weise zu dem in Beispiel 15 beschriebenen, und 2-Methyl-2-buten (541 µl, 5,11 mMol) in tert-Butanol (500 µl) wurde bei 0°C eine frisch zubereitete Lösung von Natriumchlorit (64,2 mg, 0,711 mMol) in Phosphatpuffer (98 mg NaH₂PO₄ in 150 µl Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 45 Minuten gerührt, dann Salzlauge zugegeben. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde nacheinander mit einer 0,5 N-wäss. HCl-Lösung und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO₄, Filtration und Konzentration) wurden 23,1 mg der gewünschten rohen Säure als gelber Feststoff isoliert.

BEISPIEL 18:

3-Cyclopentyl-2-pyridin-2-yl-benzofuran-6-carbonsäure:



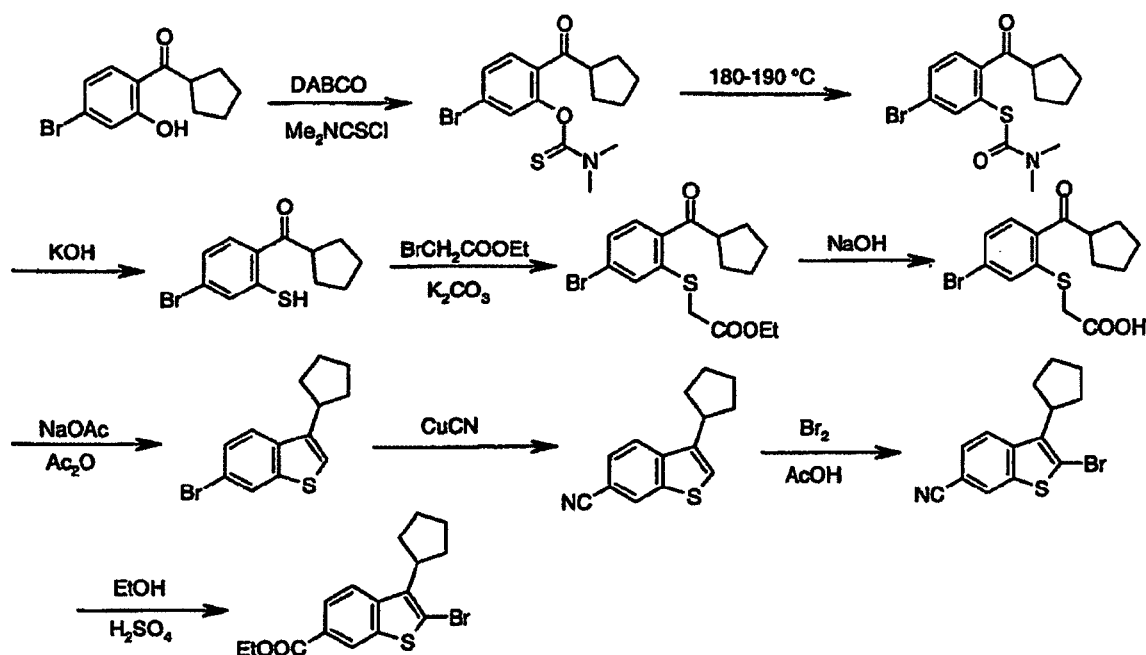
[0151] Das 2-Brombenzofuran-Derivat von Beispiel 17 (0,850 g, 2,93 mMol), 2-Tri(n-butyl)stannylpyridin (1,362 g, 3,7 mMol), Triphenylphosphin (0,760 g, 2,90 mMol), Lithiumchlorid (0,250 g, 5,9 mMol) und CuI (0,057 g, 0,3 mMol) wurden in DMF (30 ml) gelöst und die Mischung durch Durchleiten von Argon für 30 Minuten entgast. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,208 g, 0,18 mMol) wurde zugegeben und die Mischung

unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Nach 19 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser (70 ml) gegossen und mit TBME extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 ×) und Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um einen Rest zu ergeben, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde. Das gewünschte 2(2-Pyridyl)benzofuran-Derivat (0,536 g, 63% Ausbeute) wurde als weißer Feststoff erhalten.

[0152] Das Nitril von oben (0,200 g, 0,694 mmol) wurde in einer Mischung von konz. H_2SO_4 (5 ml), AcOH (4 ml) und Wasser (2 ml) suspendiert. Nach Kochen unter Rückfluss für 1,5 Stunden zeigte DC vollständige Hydrolyse. Die Mischung wurde in Eis abgekühlt und 10 N NaOH tropfenweise bis pH 9 zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan gewaschen und dann mit 5 N HCl auf pH 6 angesäuert. Das Produkt wurde mit EtOAc extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die gewünschte Carbonsäure wurde als weißer Feststoff erhalten.

BEISPIEL 19:

2-Brom-3-cyclopentylbenzo[b]thiophen-6-carbonsäureethylester:



[0153] Zu einer Lösung des 3-Brom-6-cyclopentancarbonylphenols von Beispiel 17 (5,194 g, 19,30 mmol) in DMF (58,0 ml) wurde 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (4,33 g, 38,60 mmol) und Dimethylthiocarbamylchlorid (4,77 g, 38,6 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 1 N HCl auf pH 3 angesäuert und dann mit EtOAc extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Salzlauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die rohe Mischung wurde durch einen Stopfen Silikagel mit 3% EtO-Ac/Hexan gereinigt, um 6,976 (100%) des gewünschten Thiocarbamats als farbloses Öl zu liefern.

[0154] Das reine O-3-Brom-6-cyclopentancarbonyl-N,N-dimethylthiocarbamat von oben (43,147 g, 121,1 mmol) wurde 5 Stunden auf eine Innentemperatur von 180 bis 190°C erhitzt. DC (20% EtOAc/Hexan: R_f 0,6 (Ausgangsmaterial), 0,5 (Produkt)) wurde verwendet, um den Reaktionsfortschritt zu überwachen. Das rohe Material wurde für die nächste Umsetzung ohne weitere Reinigung verwendet.

[0155] Das rohe S-3-Brom-6-cyclopentancarbonyl-N,N-dimethylthiocarbamat von oben wurde in MeOH (600 ml) gelöst, KOH (40,0 g, 714 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 1,5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und dann das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rest wurde in Wasser gelöst und mit 6 N HCl auf pH 3 angesäuert. Es wurde mit EtOAc extrahiert und das rohe Produkt durch Silikagel-Chromatographie mit 1–5% EtO-Ac/Hexan gereinigt. 31,3 g (91%) des gewünschten Thiophenol-Derivats wurden als gelbes Öl erhalten.

[0156] Zu einer Lösung des 3-Brom-6-cyclopentancarbonylthiophenols von oben (0,314 g, 1,105 mmol) in Aceton (5,0 ml) wurde K_2CO_3 (0,477 g, 3,45 mmol) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Ethylbromacetat

(0,221 g, 0,147 ml, 1,33 mMol). Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Filterpapier filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Reinigung durch Silikagel mit 5% EtO-Ac/Hexan lieferte 0,334 g (82%) des Produkts als farbloses Öl.

[0157] Der rohe Ester von oben wurde in THF (12,0 ml) gelöst, 1 N NaOH (5,0 ml) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 bis 3 Stunden gerührt oder bis DC vollständige Umsetzung angab. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Wasser wurde zugegeben und die Mischung mit 6 N HCl auf pH 3 angesäuert und mit EtOAc extrahiert, mit Salzlauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest ohne weitere Reinigung verwendet.

[0158] Zu der rohen Säure von oben wurde Essigsäureanhydrid (16,0 ml) zugegeben und dann NaOAc (0,573 g), und die Mischung über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in eine Mischung von Eis und Toluol gegossen. 6 N NaOH wurde zugegeben, bis der pH etwa 7 war, und es wurde mit EtO-Ac extrahiert, mit Salzlauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rest durch Silikagel mit Hexan gereinigt, um 0,795 g (80%) 6-Brom-3-cyclopentylbenzothiophen als farbloses Öl zu liefern.

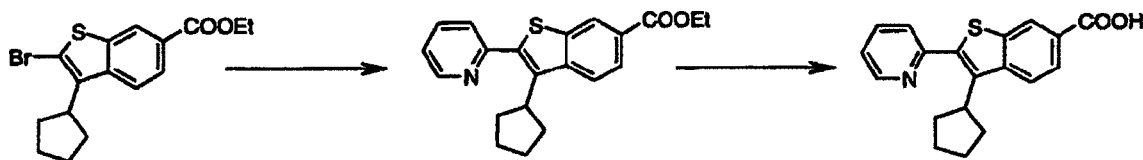
[0159] Eine Mischung des 6-Brom-3-cyclopentylbenzothiophens von oben (0,723 g, 2,57 mMol) und Kupfercyanid (0,272 g, 3,04 mMol) in DMF (1,4 ml) wurden über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc verdünnt. 2 N NH_4OH wurden zugegeben, die Mischung 10 Minuten gerührt und durch Celite filtriert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit Salzlauge gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

[0160] 3-Cyclopentyl-6-cyanobenzothiophen (17,65 g, 77,65 mMol) wurde in Essigsäure (310 ml) gelöst, und Brom (49,64 g, 310,6 mMol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, und HPLC wurde verwendet, um den Reaktionsfortschritt zu überwachen. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde Toluol zur Reaktionsmischung zugegeben, um Essigsäure (3×100 ml) zu entfernen. Das rohe Produkt wurde unter reduziertem Druck getrocknet und ohne weitere Reinigung verwendet.

[0161] Das rohe Cyano-Derivat von oben wurde zu Ethanol (150 ml, vergällt) und konz. H_2SO_4 (45 ml) zugegeben und die Mischung für 1 bis 2 Tage auf Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung (HPLC) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan (5×100 ml) extrahiert, die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 5% NaHCO_3 und Salzlauge gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Silikagel durch 1% EtOAc/Hexan gereinigt. Die gesammelten Fraktionen wurden konzentriert und der Rest in Methanol aufgeschlämmt. Der Feststoff wurde filtriert und mit eiskaltem Methanol gewaschen, um 15,9 g (58%, zwei Schritte) des reinen Ethylesters als hellgelben Feststoff zu liefern.

BEISPIEL 20

3-Cyclopentyl-2-pyridin-2-yl-benzo[b]thiophen-6-carbonsäure:



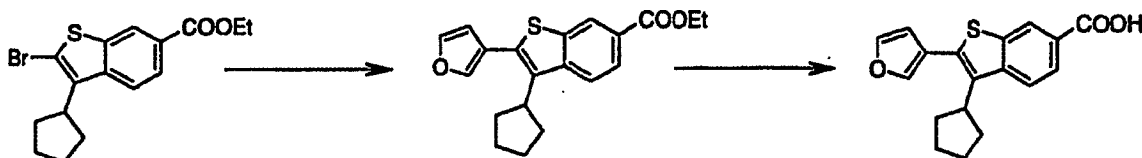
[0162] Das 2-Brombenzothiophen von Beispiel 19 (0,354 g, 1,00 mMol), 2-Tri(n-butyl)stannylpyridin (0,442 g, 1,2 mMol), Triphenylphosphin (0,262 g, 1,00 mMol), Lithiumchlorid (0,085 g, 2,0 mMol) und CuI (0,019 g, 0,1 mMol) wurden in DMF (10 ml) gelöst und die Mischung durch Durchblasen von Argon für 30 Minuten entgast. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,069 g, 0,06 mMol) wurde zugegeben und die Mischung unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser (70 ml) gegossen und mit TBME extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser ($2 \times$) und Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um einen Rest zu ergeben, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde. Der gewünschte 2(2-Pyridyl)benzothiophenester (0,197 g, 56% Ausbeute) wurde als ein blassgelber wachsartiger Feststoff erhalten.

[0163] Der Ester von oben wurde in üblicher Art und Weise unter Verwendung von NaOH hydrolysiert, um die Säure des Titels zu ergeben, die direkt oder gereinigt durch HPLC und Flash-Chromatographie verwendet werden konnte.

[0164] Die Säure konnte an die Amin-Derivate nach dem allgemeinen Verfahren, das in Beispiel 37 beschrieben ist, gekoppelt werden.

BEISPIEL 21

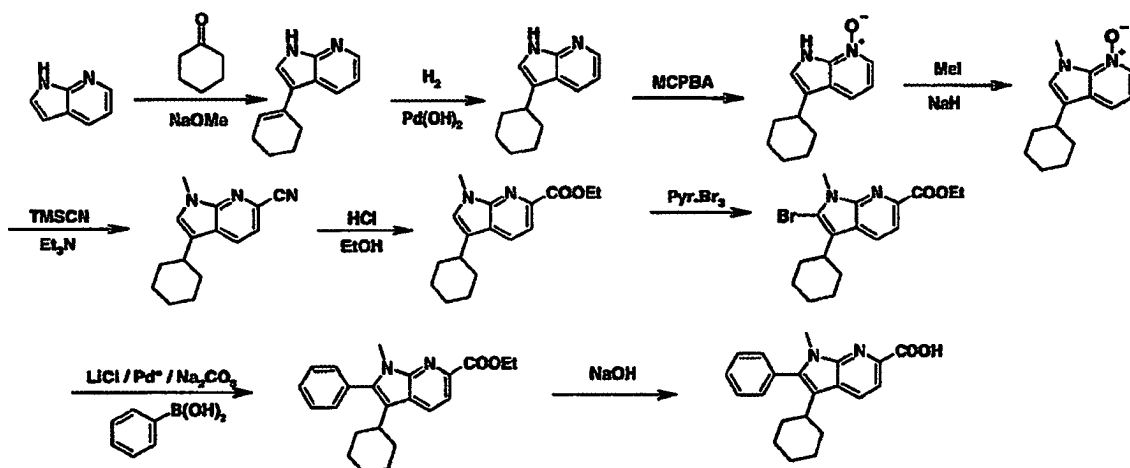
3-Cyclopentyl-2-furan-3-yl-benzo[b]thiophen-6-carbonsäure:



[0165] Der 2-Brombenzothiophenester von Beispiel 19 wurde an 3-Furanborsäure, wie in Beispiel 3 beschrieben, gekoppelt, um den gewünschten 2-(3-Furyl)benzothiophenester in 85%iger Ausbeute zu ergeben. Die Verseifung des Ethylesters wurde mit NaOH bei Raumtemperatur durchgeführt, um das Carbonsäure-Derivat des Titels zu ergeben.

BEISPIEL 22

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3,b]pyridin-6-carbonsäure:



[0166] 7-Azaindol (15,00 g, 0,127 Mol) wurde in MeOH (330 ml) gelöst und Natriumethoxid (25% Gew./Gew. in MeOH, 172 ml, 0,753 Mol) und Cyclohexanon (52,86 ml, 0,51 Mol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde 60 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann unter reduziertem Druck konzentriert. Nach Abkühlen in Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit 3 N HCl auf pH 8 angesäuert und der ausgefällte Feststoff durch Filtration gesammelt. Das Produkt wurde mit Wasser gewaschen, mit TBME-Hexan verrieben und durch Aezotropbildung mit Toluol (19,8 g) getrocknet.

[0167] Das Material von oben (15,00 g, 75,65 mMol) wurde in einer Mischung von EtOH (130 ml) und THF (30 ml) gelöst, und 20% Pd(OH)₂ auf Kohlenstoff (1,30 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde unter 1 atm H₂-Gas 24 Stunden hydriert, wonach zusätzlicher Katalysator (1,30 g) zugegeben wurde. Nach Rühren unter H₂-Gas für weitere 16 Stunden wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und die Lösung unter reduziertem Druck eingedampft, um einen Rest zu ergeben, der mit TBME verrieben wurde, um einen bernsteinfarbenen Feststoff (13,9 g) zu ergeben.

[0168] Das Azaindol-Derivat von oben (7,50 g, 37,45 mMol) wurde in DME (130 ml) gelöst und meta-Chlorperbenzoesäure (12,943 g, 60,0 mMol) wurde zugegeben. Nach Rühren für 2 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in Wasser (100 ml) suspendiert. Die Mischung wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Na₂CO₃-Lösung unter starker Rühren auf pH 10 basisch gemacht. Der Feststoff wurde dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und einer kleinen Menge

TBME gewaschen und getrocknet (7,90 g).

[0169] Das rohe N-Oxid von oben (4,00 g, 18,49 mMol) wurde in DMF (350 ml) gelöst und NaH (60% Disper-sion, 1,52 g, 38 mMol) wurde in kleinen Portionen 5 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten ge-rührt und Iodmethan (1,183 ml, 19 mMol) wurde über 20 Minuten tropfenweise zur Suspension zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 3 Stunden wurde durch HPLC-Analyse kein weiterer Fortschritt gemes-sen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, um einen bernsteinfarbenen Feststoff (3,65 g, 60% Homogenität durch NMR) zu ergeben, der unmittelbar ohne Reinigung verwendet wurde.

[0170] Das rohe Produkt von oben (0,80 g, 3,47 mMol) wurde in MeCN (10 ml) gelöst. Triethylamin (1,13 ml, 8,1 mMol) wurde zugegeben, gefolgt von Trimethylsilylcyanid (2,13 ml, 16 mMol). Die Lösung wurde dann 19 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von wässriger NaHCO_3 abgebrochen und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und zu einem Rest konzentriert, der durch Flash-Chromatographie über Silikagel unter Verwendung von 15% EtOAc-Hexan (0,285 g) gereinigt wurde. Das Nitril (0,300 g, 1,254 mMol) wurde in EtOH (15 ml) suspendiert, und Chlorwasserstoffgas wurde über 15 Minuten hindurchgeblasen, um eine klare Lösung zu ergeben. Die Lösung wurde dann für 1,5 Stunden unter Rückfluss gekocht, bis DC vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials zeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in EtOAc gelöst. Die Lösung wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie über Silikagel (15 bis 20% EtOAc-Hexan) gereinigt, um den gewünschten Ethylester als blassgelben Gummi (0,227 g) zu ergeben.

[0171] Der Ester von oben (0,100 g, 0,35 mMol) wurde in THF (4 ml) gelöst und Pyridiniumhydrobromidper-bromid (0,200 g, 0,532 mMol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei 65°C in einer verschlossenen Phiole 16 Stunden (> 80% Umwandlung) gerührt. Die Lösung wurde abgedampft und der Rest in EtOAc aufgenom-men. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Das rohe Material wurde durch Flash-Chromatographie über Silikagel (15% EtOAc-Hexan) gereinigt. Das Bromid von oben (0,100 g, 0,274 mMol), Phenylborsäure (0,049 g, 0,4 mMol) und Lithiumchlorid (0,019 g, 0,45 mMol) wur-den in einer Mischung aus Toluol (2 ml), EtOH (2 ml) und 1 M Na_2CO_3 (0,43 ml) gelöst. Die Mischung wurde durch Durchleiten von Argongas durch die Lösung für 30 Minuten entgast, und Tetrakistriphenylphosphinpal-ladium (0,035 g, 0,03 mMol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 18 Stunden unter Rückfluss gekocht, wo-nach mehr Katalysator (0,035 g, 0,03 mMol) zugegeben wurde. Nach Kochen unter Rückfluss für weitere 2 Stunden wurde das EtOH unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und die Lösung mit 10%iger wässriger HCl und Salzlauge gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck ergab einen orangenen Gummi, der durch Flash-Chromatographie über Silikagel unter Verwendung von 20% EtOAc-Hexan (0,105 g, roh) gereinigt wurde.

[0172] Der partiell gereinigte Ester von oben (0,100 g, 0,276 mMol) wurde in einer Mischung von THF (2 ml) und EtOH (2 ml) gelöst. 1 N NaOH (2,8 ml) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stun-den gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit 10%iger wässriger HCl verdünnt. Das Produkt wurde mit EtOAc (3 x) extrahiert, getrocknet (MgSO_4), abgedampft und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um die Verbindung des Titels zu ergeben.

Beispiel 23: INHIBIERUNG VON NS5B-RNA-ABHÄNGIGER RNA-POLYMERASE-AKTIVITÄT

[0173] Die Verbindungen der Erfindung wurden auf inhibitorische Aktivität gegen die Hepatitis-C-Vi-rus-RNA-abhängige Polymerase (NS5B) gemäß dem nachfolgenden Test getestet:

[0174] Die Substrate sind:
ein 12 Nucleotid-RNA-Oligo-Uridylat-(oder -Oligo-Uridinmonophosphat)-(Oligo-U-)Primer, modifiziert mit Biotin an der freien 5'C-Position;
ein komplementäres Polyadenylat-(oder Adenosinmonophosphat)-(PolyA-)Templat von heterogener Länge (1000 bis 10000 Nucleotide) und UTP-[5,6³H].

[0175] Die Polymerase-Aktivität wird gemessen als die Einbeziehung von UMP-[5,6³H] in die Kette, verlängert aus dem Oligo-U-Primer. Das ³H-markierte Reaktionsprodukt wird durch SPA-Kugeln, beschichtet mit Strepta-vidin, abgefangen und auf dem TopCount quantifiziert.

[0176] Sämtliche Lösungen wurden aus DEPC-behandeltem MilliQ-Wasser [2 ml DEPC wird zu 11 MilliQ-Wasser zugegeben; die Mischung wird stark geschüttelt, um das DEPC zu lösen, dann bei 121°C für 30 Minuten autoklaviert] hergestellt.

[0177] Enzym: Das HCV-NS5B in voller Länge (SEQ ID Nr. 1) wurde als N-terminales Hexahistidin-Fusionsprotein aus Baculovirus-infizierten Insektenzellen gereinigt. Das Enzym kann bei -20°C in Speicherpuffer gelagert werden (siehe nachfolgend). Unter diesen Bedingungen wurde festgestellt, dass die Aktivität für mindestens 6 Monate aufrechterhalten wird.

[0178] Substrate: Der biotinylierte Oligo-U₁₂-Primer, das Poly(A)-Templat und das UTP[5,6³H] wurden in Wasser gelöst. Die Lösungen können bei -80°C gelagert werden.

Testpuffer:	20 mM Tris-HCl pH 7,5 5 mM MgCl ₂ 25 mM KCl 1 mM EDTA 1 mM DTT
NS5B-Speicherpuffer:	0,1 µM NS5B 25 mM Tris-HCl pH 7,5 300 mM NaCl 5 mM DTT 1 mM EDTA 0,1% n-Dodecylmaltosid 30% Glycerol

[0179] Testverbindungs-Cocktail: Kurz vor dem Test wurden die Testverbindungen der Erfindung in Testpuffer, enthaltend 15% DMSO, gelöst.

[0180] Substrat-Cocktail: Kurz vor dem Test wurden die Substrate in Testpuffer auf die folgenden Konzentrationen gemischt:

Komponente	Konzentration im Substrat-Cocktail	End-Konzentration im Test
RNAasin™	0,5 U/µl	1,67 U/µl
Biotin-Oligo-U ₁₂ -Primer	3 ng/µl	1 ng/µl
PolyA-Templat	30 ng/µl	10 ng/µl
UTP-[5,6- ³ H] 35 Ci/mMol	0,025 µCi/µl	0,0083 µCi/µl 0,25 µM
UTP	2,25 µM	0,75 µM

[0181] Enzym-Cocktail: Kurz vor dem Test wurde der RNA-Polymerase-(NS5B)-Cocktail im Testpuffer mit den folgenden Spezifikationen hergestellt:

Komponente	Konzentration im Cocktail
Tris-HCl bei pH 7,5	20 mM
MgCl ₂	5 mM
KCl	25 mM
EDTA	1 mM
DTT	1 mM
n-Dodecylmaltosid	1%
NS5B	30 nM

Protokoll:

[0182] Die Testreaktion wurde in einer weißen Microfluor™-"U"-Bodenplatte durchgeführt (Dynatech™ #7105) durch nacheinander Zugeben von:

20 µl des Testverbindungs-Cocktails;

20 µl des Substrat-Cocktails und

20 µl des Enzym-Cocktails

(endgültige [NS5B] im Test = 10 nM; endgültige [n-Dodecylmaltosid] im Test = 0,33%; endgültiges DMSO im Test = 5%).

[0183] Die Reaktion wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. STOP-Lösung (20 µl; 0,5 M EDTA, 150 ng/µl tRNA) wurde zugegeben, gefolgt von 30 µl Streptavidin-beschichteten PVT-Kugeln (8 mg/ml in 20 mM Tris-HCl, pH 7,5, 25 mM KCl, 0,025% NaN₃). Die Platte wurde dann für 30 Minuten geschüttelt. Eine Lösung von CsCl wurde zugegeben (70 µl, 5 M), um die CsCl-Konzentration auf 1,95 M zu bringen. Man ließ die Mischung dann für 1 Stunde stehen. Die Kugeln wurden dann auf einem Hewlett Packard TopCount™-Gerät unter Verwendung des nachfolgenden Protokolls gezählt:

Datenmodus: Counts pro Minute

Szintillator: liq./plast.

Energiebereich: niedrig

Effizienzmodus: normal

Bereich: 0 bis 50

Count-Verzögerung: 5 Minuten

Count-Zeit: 1 Minute

Erwartete Ergebnisse: 6000 cpm/Vertiefung

200 cpm/Vertiefung keine Enzymkontrolle

[0184] Basierend auf den Ergebnissen bei zehn verschiedenen Konzentrationen von Testverbindung wurden Standardkonzentration-Prozentinhibierungskurven aufgetragen und analysiert, um die IC₅₀ für die Verbindungen der Erfindung festzulegen. Für einige Verbindungen wurde der IC₅₀ aus zwei Punkten abgeschätzt.

Beispiel 24: SPEZIFIZITÄT FÜR NS5B-RNA-ABHÄNGIGE RNA-POLYMERASE-INHIBIERUNG

[0185] Die Verbindungen der Erfindung wurden auf inhibitorische Aktivität gegen Poliovirus-RNA-abhängige RNA-Polymerase und Kalbthymus-DNA-abhängige RNA-Polymerase II in dem Format, das für die HCV-Polymerase beschrieben wurde, getestet, ausgenommen dass eine andere Polymerase anstelle der HCV-NS5B-Polymerase verwendet wurde.

Beispiel 25: ZELLBASIRTER HCV-RNA-REPLIKATIONSTEST

Zellkultur

[0186] Huh7-Zellen, die stabil ein subgenomisches HCV-Replikon aufrechterhalten, wurden wie zuvor beschrieben (Lohman et al., 1999, Science 285: 110-113) etabliert und als die S22.3-Zelllinie bezeichnet. Die S22.3-Zellen wurden in Dulbecco's modifiziertem Earle-Medium (DMEM), ergänzt mit 10% FBS und 1 mg/ml Neomycin (Standardmedium) gehalten. Während des Tests wurde DMEM-Medium, ergänzt mit 10% FBS, enthaltend 0,5% DMSO und ohne Neomycin verwendet (Testmedium). 16 Stunden vor Verbindungszugabe werden S22.3-Zellen trypsinisiert und auf 50.000 Zellen/ml im Standardmedium verdünnt. 200 µl (10.000 Zellen) werden in jede Vertiefung einer Platte mit 96 Vertiefungen verteilt. Die Platte wird dann mit 5% CO₂ bis zum nächsten Tag bei 37°C inkubiert.

Reagentien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
Dulbeccos PBS	Gibco-BRL	14190-136	RT
Fötales Rinderserum	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Neomycin (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Trypsin-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
Platten mit 96-Vertiefungen	Costar	3997	RT
0,22 µm PVDF-Filterereinheit	Millipore	SLGV025LS	RT
Polypropylen Deep-Well-Titerplatte	Beckman	267007	RT

Herstellung der Testverbindung

[0187] 10 µl der Testverbindung (in 100% DMSO) wurden zu 2 ml Testmedium für eine DMSO-Endkonzentration von 0,5% zugegeben und die Lösung für 15 Minuten mit Ultraschall behandelt und durch eine 0,22 µm-Millipore-Filterereinheit filtriert. 900 µl wurden in Reihe A einer Polypropylen-Deep-Well-Titerplatte transferiert. Die Reihen B bis H enthalten 400 µl Aliquote des Testmediums (enthaltend 0,5% DMSO) und werden verwendet, um serielle Verdünnungen (1/2) herzustellen, indem 400 µl von Reihe zu Reihe transferiert werden (in Reihe H war keine Verbindung enthalten).

Anwendung der Testverbindung auf Zellen

[0188] Zellkulturmedium wurde aus der Platte mit 96 Vertiefungen, enthaltend die S22.3-Zellen aspiriert. 175 µl des Testmediums mit der geeigneten Verdünnung der Testverbindung wurde von jeder Vertiefung der Verbindungsplatte zur entsprechenden Vertiefung der Zellkulturplatte transferiert (Reihe H wurde als die "Nicht-Inhibierungskontrolle" verwendet). Die Zellkulturplatte wurde 72 Stunden mit 5% CO₂ bei 37°C inkubiert.

Extraktion von gesamtzellulärer RNA

[0189] Nach der 72 Stunden-Inkubationsdauer wurde die gesamtzelluläre RNA aus den S22.3-Zellen der Platte mit 96 Vertiefungen unter Verwendung des RNeasy-96-Kits (Qiagen®, RNeasy Handbook, 1999) extrahiert. Kurz gesagt, wurde Testmedium vollständig aus den Zellen entfernt und 100 µl RLT-Puffer (Qiagen®), enthaltend 143 mM β-Mercaptoethanol, wurde zu jeder Vertiefung der Zellkulturplatte mit 96 Vertiefungen zugegeben. Die Mikroplatte wurde vorsichtig für 20 Sekunden geschüttelt. 100 µl 70%iges Ethanol wurden dann zu jeder Mikroplattenvertiefung zugegeben und durch Pipettieren gemischt. Das Lysat wurde entfernt und auf die Vertiefungen einer RNeasy-96-Platte (Qiagen®) aufgetragen, die auf einen Qiagen®-Square-Well-Block platziert war. Die RNeasy-96-Platte wurde mit Band abgedichtet und der Square-Well-Block mit der RNeasy-96-Platte wurde in den Halter gegeben und in einen Rotorbehälter einer 4K15C-Zentrifuge platziert. Die Probe wurde bei 6000 UpM (5600 × g) für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde von der Platte entfernt und 0,8 ml Puffer RW1 (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurde zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die RNeasy-96-Platte wurde oben auf einen weiteren sauberen Square-Well-Block gelegt, das Band entfernt und 0,8 ml Puffer RPE (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurde zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde entfernt und weitere 0,8 ml Puffer RPE (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurden zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde entfernt, die RNeasy-96-Platte wurde oben auf ein Regal, enthaltend 1,2 ml-Sammelmikroröhrchen, gestellt. Die RNA wurde durch Zugaben von 50 µl RNase-freies Wasser zu jeder Vertiefung eluiert, die Platte mit einem neuen Stück Band abgedichtet und für 1 Minute bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platte wurde dann bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Eluierungsschritt wurde mit einem zweiten Volumen 50 µl RNase-freiem Wasser wiederholt. Die Mikroröhrchen mit gesamtzellulärer RNA wurden bei -70°C gelagert.

Quantifizierung von gesamtzellulärer RNA

[0190] RNA wurde auf dem STORM®-System (Molecular Dynamics®) unter Verwendung des RiboGreen® RNA-Quantifizierungs-Kits (Molecular Probes®) quantifiziert.

[0191] Kurz gesagt, wurde das RiboGreen-Reagens 200-fach in TE (10 mM Tris-HCl pH = 7,5, 1 mM EDTA) verdünnt. Im Allgemeinen wurden 50 µl Reagens in 10 ml TE verdünnt. Eine Standardkurve ribosomaler RNA wurde in TE auf 2 µg/ml verdünnt und vorbestimmte Mengen (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 und 0 µl) der ribosomalen RNA-Lösung wurden dann in eine neue Platte mit 96 Vertiefungen (COSTAR #3997) transferiert, und das Volumen wurde mit TE auf 100 µl komplettiert. Im Allgemeinen wurde Säule 1 der Platte mit 96 Vertiefungen für die Standardkurve verwendet, und die anderen Vertiefungen wurden für die zu quantifizierenden RNA-Proben verwendet. 10 µl jeder RNA-Probe, die zu quantifizieren war, wurden zu der entsprechenden Vertiefung der Platte mit 96 Vertiefungen transferiert, und 90 µl TE wurde zugegeben. Ein Volumen (100 µl) verdünntes RiboGreen-Reagens wurde zu jeder Vertiefung der Platte mit 96 Vertiefungen zugegeben und vor Licht geschützt für 2 bis 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert (eine 10 µl RNA-Probe in einem 200 µl-Endvolumen erzeugt eine 20fache Verdünnung). Die Fluoreszenz-Intensität jeder Vertiefung wurde auf dem STORM®-System (Molecular Dynamics®) gemessen. Eine Standardkurve wurde auf Basis der bekannten Mengen der ribosomalen RNA und den resultierenden Fluoreszenz-Intensitäten erzeugt. Die RNA-Konzentration der experimentellen Proben wurde aus der Standardkurve bestimmt und für die 20fache Verdünnung korrigiert.

Reagenzien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
DEPC	Sigma	D5758	4°C
EDTA	Sigma	E5134	RT
Trizma-Base	Sigma	T8524	RT
Trizma-HCl	Sigma	T7149	RT
Sammelröhrchenstreifen	Quiagen	19562	RT
Ribogreen RNA-Quantifizierungs-Kit	Molecular Probe	R11490	-20°C
Rneasy 96-Kit	Quiagen	74183	RT
Square-Well-Blöcke	Quiagen	19573	RT

Echtzeit-RT-PCR

[0192] Die Echtzeit-RT-PCR wurde auf dem ABI Prism 7700 Sequence Detection System unter Verwendung des TaqMan-EZ RT-PCR-Kits von (Perkin-Elmer Applied Biosystems®) durchgeführt. Die RT-PCR wurde für die Quantifizierung des 5' IRES von HCV-RNA unter Verwendung der Taqman Technology (Roche Molecular Diagnostics Systems) ähnlich zur vorbeschriebenen Technik (Martell et al., 1999, J. Clin. Microbiol. 37: 327-332) optimiert. Das System nutzt die 5'-3'-nucleolytische Aktivität von Ampli-Taq-DNA-Polymerase aus. Kurz gesagt, verwendet das Verfahren eine dual-markierte fluorogenische Hybridisierungssonde (PUTR-Sonde), die sich speziell an das Template zwischen den PCR-Primern (Primer 8125 und 7028) anknüpft. Das 5'-Ende der Sonde enthält einen Fluoreszenz-Reporter (6-Carboxyfluorescein[FAM]) und das 3'-Ende enthält einen Fluoreszenz-Quencher (6-Carboxytetramethylrhodamin[TAMRA]). Das FAM-Reporter-Emissionsspektrum wurde durch den Quencher bei der intakten Hybridisierungssonde unterdrückt. Die Nuclease-Degradation der Hybridisierungssonde setzte den Reporter frei, resultierend in einer Zunahme der Fluoreszenz-Emission. Der ABI-Prism 7700 Sequenzdetektor misst die Zunahme der Fluoreszenz-Emission kontinuierlich während der PCR-Amplifikation derart, dass das amplifizierte Produkt direkt proportional zum Signal war. Der Amplifikationsausdruck wurde früh in der Reaktion an dem Punkt analysiert, der die logarithmische Phase von Produkt-Akkumulation darstellt. Ein Punkt, der eine definierte Detektionsgrenze der Zunahme des Fluoreszenzsignals, verbunden mit dem exponentiellen Wachstum des PCR-Produkts für den Sequenzdetektor darstellt, wurde als Zyklusgrenze (C_T) definiert. Die C_T -Werte sind umgekehrt proportional zur Menge der eingebrachten HCV-RNA; derart, dass unter identischen PCR-Bedingungen, je größer die Startkonzentration von HCV-RNA war, je geringer das C_T war. Eine Standardkurve wurde automatisch durch das ABI Prism 7700 Detektionssystem durch Auftragen des C_T gegen jede Standardverdünnung von bekannter HCV-RNA-Konzentration erzeugt.

[0193] Referenzproben für die Standardkurve sind auf jeder RT-PCR-Platte enthalten. Die HCV-Replikon-RNA wurde in vitro synthetisiert (durch T7-Transkription), gereinigt und durch OD₂₆₀ quantifiziert. Unter Berücksichtigung, dass 1 µg dieser RNA = $2,15 \times 10^{11}$ RNA-Kopien, werden Verdünnungen durchgeführt, um 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 oder 10^2 genomische RNA-Kopien/5 µl zu haben. Die gesamte zelluläre Huh-7-RNA wurde ebenfalls mit jeder Verdünnung einbezogen (50 ng/5 µl). 5 µl jedes Referenzstandards (HCV-Replikon + Huh-7-RNA) wurden mit 45 µl Reagenzmischung kombiniert und in der Echtzeit-RT-PCR-Reaktion verwendet.

[0194] Die Echtzeit-RT-PCR-Reaktion wurde für die experimentellen Proben eingestellt, die auf RNeasy-Platten mit 96 Vertiefungen durch Kombinieren von 5 µl jeder zellulären Gesamt-RNA-Probe mit 45 µl Reagenzmischung gereinigt wurde.

Reagenzien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
TaqMan EZ RT-PCR-Kit	PE Applied Biosystems	N808-0236	-20°C
MicroAmp Optical Caps	PE Applied Biosystems	N801-0935	RT
MicroAmp Optical 96-Well Reaction Plate	PE Applied Biosystems	N801-0560	RT

Reagenz-Mischzubereitungen:

Komponente	Volumen für eine Probe (µl)	Volumen für eine Platte (µl) (91 Proben + Totvolumen)	Endkonzentration
Rnase-freies Wasser	16,5	1617	
5 × TaqMan EZ Puffer	10	980	1X
Mn(OAc) ₂ (25 mM)	6	588	3 mM
dATP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dCTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dGTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dUTP (20 mM)	1,5	147	600 µM
Vorwärtsprimer (10 µM)	1	98	200 nM
Reverseprimer (10 µM)	1	98	200 nM
PUTR-Sonde (5 µM)	2	196	200 nM
rTth DNA-Polymerase (2,5 U/µl)	2	196	0,01 U/µl
AmpErase UNG (1 U/µl)	0,5	49	0,01 U/µl
Gesamtvolumen	45	4410	

Vorwärts-Primer-Sequenz (SEQ ID NR. 2): 5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT-3'

Reverse-Primer-Sequenz (SEQ ID NR. 3): 5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG-3'

[0195] Bemerkung: Diese Primer amplifizieren eine Region von 256-nt, die in der 5'- nicht-translatierten Region von HCV vorliegt.

PUTR-Sonden-Sequenz (SEQ ID NR. 4): [6FAM]-TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC-[TAMRA]

[0196] Keine Template-Kontrollen (NTC): Auf jeder Platte wurden 4 Vertiefungen als "NTC" verwendet. Für diese Kontrollen werden 5 µl Wasser anstelle von RNA zur Vertiefung zugegeben.

Thermische Cyclierungsbedingungen:

50°C	2 min	
60°C	30 min	
95°C	5 min	
95°C	15 s	} für 2 Zyklen
60°C	1 min	
90°C	15 s	} für 40 Zyklen
60°C	1 min	

[0197] Nach der Beendigung der RT-PCT-Reaktion erfordert die Datenanalyse das Einstellen des Grenzfluoreszenzsignals für die PCR-Platte und eine Standardkurve wurde durch Auftragen des Ct-Werts gegen die RNA-Kopiezahl, die in jeder Referenzreaktion verwendet wurde, erzeugt. Die für die Testproben erhaltenen Ct-Werte werden verwendet, um eine RNA-Kopiezahl, basierend auf der Standardkurve, zu interpolieren.

[0198] Schließlich wurde die RNA-Kopiezahl normalisiert (basierend auf der RiboGreen-RNA-Quantifizierung der Gesamt-RNA, extrahiert aus der Zellkulturvertiefung) und ausgedrückt als Genom-Äquivalente/ μg der Gesamt-RNA [ge/ μg].

[0199] Die RNA-Kopiezahl [g. e./ μg] von jeder Vertiefung der Zellkulturplatte war ein Maß der Menge an Replikations-HCV-RNA in Gegenwart verschiedener Konzentrationen an Inhibitor. Die %-Inhibierung wurde mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$100 - [(g. e./\mu\text{g inh}) / (g. e./\mu\text{g ctl}) \times 100].$$

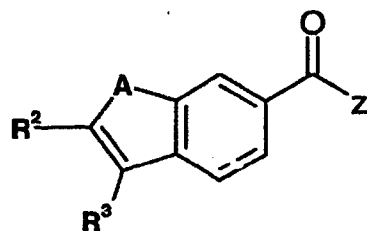
[0200] Ein nichtlineare Kurve, angepasst mit dem Hill-Modell, wurde auf die Inhibierungs-Konzentrationsdaten angewandt, und die 50%ige wirksame Konzentration (EC_{50}) wurde unter Verwendung von SAS-Software (Statistical Software System; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.) berechnet.

[0201] In der nachfolgenden Tabelle 1 gelten die nachfolgenden Bereiche:

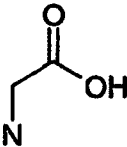
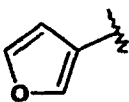
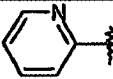
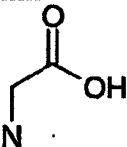
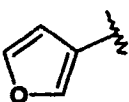
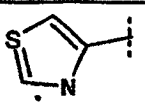
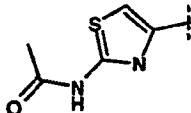
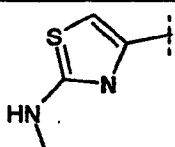
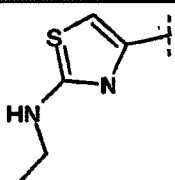
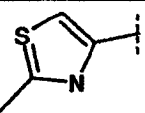
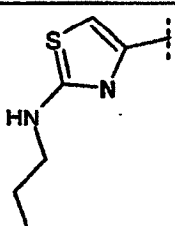
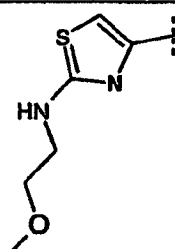
IC_{50} : A = $\geq 1 \mu\text{M}$; B = $1 \mu\text{M}$ –500 nM und C < 500 nM

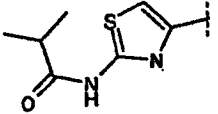
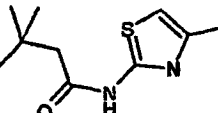
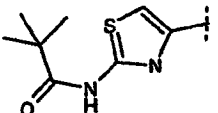
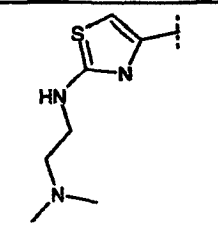
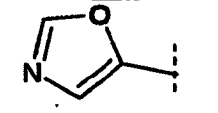
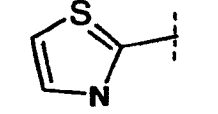
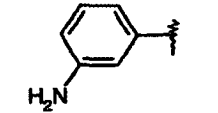
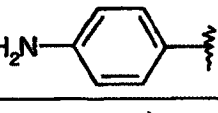
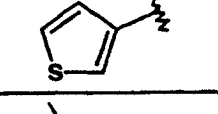
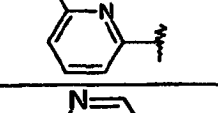
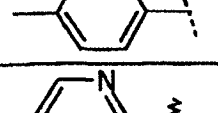
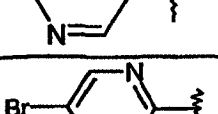

EC_{50} : A = $\geq 1 \mu\text{M}$ und B = < $1 \mu\text{M}$

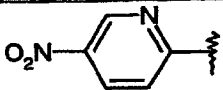
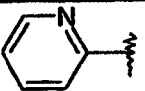
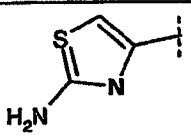
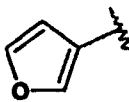
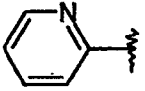
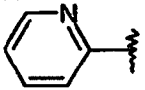
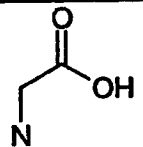
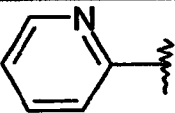
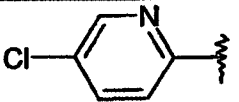
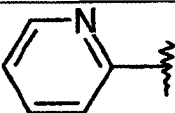
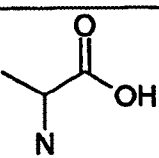
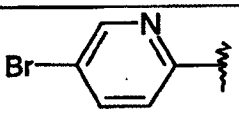
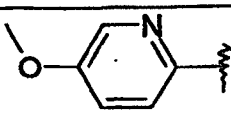
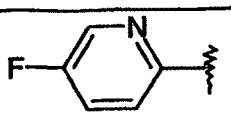
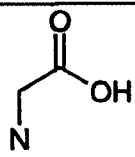
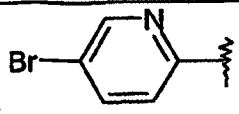
Tabelle 1



Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
101	N-Me	Phenyl	Cyclohexyl	OH	A	--	334,1
102	NH		Cyclohexyl	OH	A	A	310,0
103	NH		Cyclohexyl	OH	A	--	308,0
104	NH		Cyclohexyl	OH	A	--	324,0 (M-H)
105	NH	Br	Cyclohexyl	OH	A	--	319,9
106	N-Me		Cyclohexyl	OH	B	A	335,2
107	N-Me		Cyclohexyl	OH	B	A	324,1
108	N-Me		Cyclohexyl	OH	B	B	349,1
109	N-Me		Cyclohexyl	OH	C	A	336,1
110	NH		Cyclopentyl	OH	C	--	296,0
111	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	310,0
112	N-Me		Cyclohexyl	OH	C	A	350,1
113	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	--	336,1

Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
114			Cyclohexyl	OMe	A	A	382
115	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	321
116			Cyclohexyl	OH	C	--	368,1
117	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	327,1
118	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	384,1
119	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	356,2
120	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	370,2
121	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	341,1
122	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	384,2
123	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	400,2

Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
124	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	384,1
125	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	440,2
126	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	426,2
127	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	413,2
128	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	311,1
129	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	327,1
130	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	--	335,2
131	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	335,2
132	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	326,1
133	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	A	335,2
134	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	--	335,2
135	N-Me		Cyclopentyl	OH	C	A	322,2
136	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	--	399,1

Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
137	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	—	366,1
138	S		Cyclopentyl	OH	A	A	324,1
139	N-Me		Cyclohexyl	OH	C	—	356,1
140	S		Cyclopentyl	OH	A	—	331,1
141	O		Cyclopentyl	OH	A	A	308,2
142	NH		Cyclohexyl	OH	A	—	321,1
143			Cyclohexyl	OH	B	--	379,2
144	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	—	355,0
145	NH		Cyclopentyl	OH	A	A	307,1
146			Cyclohexyl	OH	A	--	471,1
147	N-Me		Cyclopentyl	OH	A	—	351,1
148	N-Me		Cyclopentyl	OH	B	--	339,1
149			Cyclohexyl	OH	B	—	457,2

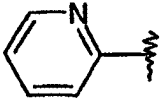

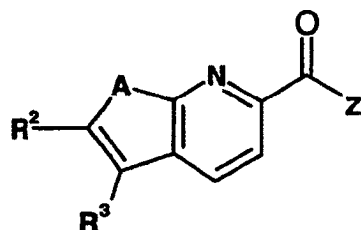
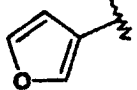
Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
150	N-Me			OH	--	--	319,0

Tabelle 2



Verb. #	A	R ²	R ³	Z	IC ₅₀	EC ₅₀	m/z (M+H) ⁺
201	N-Me	Phenyl	Cyclohexyl	OH	A	--	335,3
202	N-Me		Cyclohexyl	OH	A	--	325,2

Sequenzlistung

<110> Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.

<120> Virale Polymeraseinhibitoren

<130> 13/095

<140> 60/307,674

<141> 25-07-2001

<150> 60/338,061

<151> 12-07-2001

<160> 4

<170> FastSeq für Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 621

<212> PRT

<213> HCV NS5B

<400> 1

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1      5      10      15
Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Asp Pro Glu Phe Ser Met
 20      25      30
Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile Thr Pro Cys Ala Ala Glu Glu
 35      40      45
Ser Gln Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser Asn Ser Leu Val Arg His Arg
 50      55      60
Asn Met Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg Ser Ala Ala Leu Arg Gln Lys
 65      70      75      80
Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp
 85      90      95
Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu
 100     105     110
Leu Ser Val Glu Glu Ala Cys Lys Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Lys
 115     120     125
Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg Asn Leu Ser Ser Lys
 130     135     140
Ala Val Asp His Ile Arg Ser Val Trp Lys Asp Leu Leu Glu Asp Thr
 145     150     155     160
Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys
 165     170     175
Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe
 180     185     190
Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val
 195     200     205
Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln
 210     215     220
Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe Leu Val Asn Ala Trp Lys Ser
 225     230     235     240
Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp Thr Arg Cys Phe Asp Ser
 245     250     255
Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val Glu Glu Ser Ile Tyr Gln Cys
 260     265     270
Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln Ala Ile Lys Ser Leu Thr Glu
 275     280     285
Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro Leu Thr Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys

```

290	295	300
Gly Tyr Arg Arg Cys	Arg Ala Ser Gly Val	Leu Thr Thr Ser Cys Gly
305	310	315
Asn Thr Leu Thr Cys	Tyr Leu Lys Ala Ser	Ala Ala Cys Arg Ala Ala
	325	330
Lys Leu Gln Asp Cys	Thr Met Leu Val Asn	Gly Asp Asp Leu Val Val
	340	345
Ile Cys Glu Ser Ala	Gly Thr Gln Glu Asp	Ala Ala Asn Leu Arg Val
	355	360
Phe Thr Glu Ala Met	Thr Arg Tyr Ser Ala	Pro Pro Gly Asp Leu Pro
	370	375
Gln Pro Glu Tyr Asp	Leu Glu Leu Ile Thr	Ser Cys Ser Ser Asn Val
385	390	395
Ser Val Ala His Asp	Ala Ser Gly Lys Arg	Val Tyr Tyr Leu Thr Arg
	405	410
Asp Pro Thr Thr Pro	Leu Ala Arg Ala	Trp Glu Thr Ala Arg His
	420	425
Thr Pro Ile Asn Ser	Trp Leu Gly Asn Ile	Ile Met Tyr Ala Pro Thr
	435	440
Leu Trp Ala Arg Met	Val Leu Met Thr His	Phe Phe Ser Ile Leu Leu
	450	455
Ala Gln Glu Gln Leu	Glu Lys Ala Leu Asp	Cys Gln Ile Tyr Gly Ala
465	470	475
Cys Tyr Ser Ile Glu	Pro Leu Asp Leu Pro	Gln Ile Ile Glu Arg Leu
	485	490
His Gly Leu Ser Ala	Phe Ser Leu His Ser	Tyr Ser Pro Gly Glu Ile
	500	505
Asn Arg Val Ala Ser	Cys Leu Arg Lys Leu	Gly Val Pro Pro Leu Arg
	515	520
Val Trp Arg His Arg	Ala Arg Ser Val Arg	Ala Lys Leu Leu Ser Gln
	530	535
Gly Gly Arg Ala Ala	Thr Cys Gly Lys Tyr	Leu Phe Asn Trp Ala Val
545	550	555
Arg Thr Lys Leu Lys	Leu Thr Pro Ile Pro	Ala Ala Ser Arg Leu Asp
	565	570
Leu Ser Gly Trp Phe	Val Ala Gly Tyr Asn	Gly Gly Asp Ile Tyr His
	580	585
Ser Leu Ser Arg Ala	Arg Pro Arg Trp Phe	Met Leu Cys Leu Leu Leu
	595	600
Leu Ser Val Gly Val	Gly Ile Tyr Leu Leu	Pro Asn Arg
610	615	620

<210> 2
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Vorwärts-Primer

<400> 2
 acgcagaaag cgtctagcca tggcgtagt

30

<210> 3
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Reverse-Primer

<400> 3
 tcccggggca ctcgcaagca ccctatcagg

30

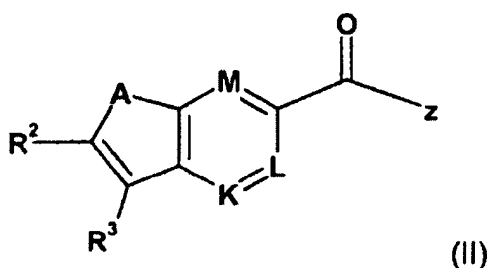
<210>	4
<211>	26
<212>	DNA
<213>	PUTR-Sonde
<400>	4

tggtctgcgg aaccgggtgag tacacc

26

Patentansprüche

1. Enantiomer, Diastereoisomer oder Tautomer einer Verbindung, dargestellt durch die Formel (II):



worin:

A O, S oder NR¹ ist, worin R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, (C₁₋₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:

-Halogen, OR¹¹, SR¹¹ oder N(R¹²)₂, worin R¹¹ und jedes R¹² unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkylaryl oder (C₁₋₆)-Alkyl-Het, wobei Aryl oder Het gegebenenfalls mit R¹⁰ substituiert sind; oder

beide R¹² werden kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R² ausgewählt ist aus: H, Halogen, R²¹, OR²¹, SR²¹, COOR²¹, SO₂N(R²²)₂, N(R²²)₂, CON(R²²)₂, NR²²C(O)R²² oder NR²²C(O)NR²², worin R²¹ und jedes R²² unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, Haloalkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₂₋₆)-Alkyl, (C₅₋₇)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, wobei R²¹ und R²² gegebenenfalls mit R²⁰ substituiert sind; oder beide R²² miteinander gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zu bilden;

worin R¹⁰ und R²⁰ jeweils darstellen:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, OPO₃H, NO₂, Cyano, Azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆)-Alkyl oder C(=NH)NHCO(C₁₋₆)-Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C₁₋₆)-Alkyl oder Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, C₃₋₇-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₃₋₆)-Cycloalkenyl, (C₂₋₈)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind;

b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

c) OCOR¹⁰⁵, worin R¹⁰⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

d) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ oder SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, worin jedes R¹⁰⁸ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹⁰⁸ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

e) NR¹¹¹R¹¹², worin jedes R¹¹¹ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, und R¹¹² ist: H, CN, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het, COOR¹¹⁵ oder SO₂R¹¹⁵, worin R¹¹⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl,

- Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- h) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, C_{(1-6)-Alkyl}aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het; oder R¹¹⁸ ist kovalent an R¹¹⁹ und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;
- oder R¹¹⁹ und R¹²⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;
- wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- h) NR¹²¹COCOR¹²², worin R¹²¹ und R¹²² jeweils sind: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist; oder R¹²² ist OR¹²³ oder N(R¹²⁴)₂, worin R¹²³ und jedes R¹²⁴ unabhängig ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl) oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het; oder R¹²⁴ ist OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) oder beide R¹²⁴ sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- i) COR¹²⁷, worin R¹²⁷ ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl) oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- j) COOR¹²⁸, worin R¹²⁸ ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl) oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl) oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl und (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- k) CONR¹²⁹R¹³⁰, worin R¹²⁹ und R¹³⁰ abhängig sind: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹²⁹ und R¹³⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;
- l) Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind, und wobei R¹⁵⁰ definiert ist als:
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, OPO₃H, NO₂, Cyano, Azido, C(=NH)NH₂, C(=NH)NH(C₁₋₆-Alkyl) oder C(=NH)NHCO(C₁₋₆-Alkyl); oder
 - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
- a) (C₁₋₆-Alkyl) oder Haloalkyl, (C₃₋₇-Cycloalkyl), C₃₋₇-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C₂₋₆-Alkenyl), (C₂₋₈-Alkinyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert sind;
- b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl) oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;
- c) OCOR¹⁰⁵, worin R¹⁰⁵ ist: (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;
- d) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ oder SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸ worin jedes R¹⁰⁸ unabhängig ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, oder beide R¹⁰⁸ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;
- e) NR¹¹¹R¹¹², worin jedes R¹¹¹ ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, und R¹¹² ist: H, CN, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Het, COOR¹¹⁵ oder SO₂R¹¹⁵, worin R¹¹⁵ ist: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), oder (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;
- f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), C_{(1-6)-Alkyl}(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het, wobei das (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;
- g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆-Alkyl), (C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)(C₃₋₇-cycloalkyl), Aryl, Het, C_{(1-6)-Alkyl}aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)Het; oder R¹¹⁸ ist kovalent an R¹¹⁹ und an den

Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

oder R^{119} und R^{120} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

h) $NR^{120}COR^{122}$, worin R^{121} und R^{122} jeweils sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

oder R^{122} ist OR^{123} oder $N(R^{124})_2$, worin R^{123} und jedes R^{124} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het; oder R^{124} ist OH oder $O(C_{1-6})$ -Alkyl) oder beide R^{124} sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

i) COR^{127} , worin R^{127} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder Alkyl)Het gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;

j) Tetrazol, $COOR^{128}$, worin R^{128} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist; und

k) $CONR^{129}R^{130}$, worin R^{129} und R^{130} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, oder beide R^{129} und R^{130} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist; und

worin R^{160} definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:

Tetrazol, Halogen, CN, C_{1-6} -Alkyl, Haloalkyl, $COOR^{161}$, SO_3H , SR^{161} , SO_2R^{161} , OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ oder $CON(R^{162})_2$, worin R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl; oder beide R^{162} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R^3 ist ausgewählt aus (C_{3-7}) -Cycloalkyl;

K ist N oder CR^4 , worin R^4 ist: H, Halogen, (C_{1-6}) -Alkyl, Haloalkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, oder R^4 ist OR^{41} oder SR^{41} , COR^{41} oder $NR^{41}COR^{41}$, worin jedes R^{41} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl; oder R^4 ist $NR^{42}R^{43}$, worin R^{42} und R^{43} jeweils unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl; oder beide R^{42} und R^{43} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

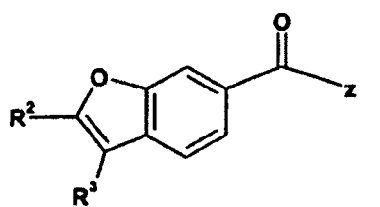
L ist N oder CR^5 , worin R^5 dieselbe Definition wie das oben definierte R^4 aufweist;

M ist N oder CR^7 , worin R^7 dieselbe Definition wie das oben definierte R^4 aufweist;

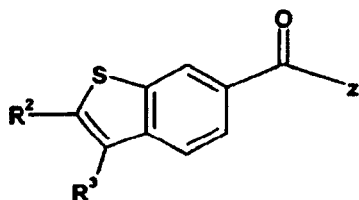
Z ist OR^6 , wobei R^6 H, (C_{1-6}) -Alkyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit: Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl oder C_{1-6} -Alkyl-amino; oder R^6 ist C_{1-6} -Alkyl-aryl, gegebenenfalls substituiert mit: Halogen, Cyano, Nitro, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Haloalkyl, C_{1-6} -Alkanoyl, $-(CH_2)_{1-6}-COOR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-CONR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7R^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^7COR^8$, $-(CH_2)_{1-6}-NH-SO_2R^7$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^7$, $-(CH_2)_{1-6}-SO_2R^7$ und $-(CH_2)_{1-6}-SO_2NR^7R^8$, worin jedes R^7 und jedes R^8 H oder C_{1-6} -Alkyl darstellt;

oder Z ist NR^9R^{10} , worin jedes R^9 und R^{10} ausgewählt ist aus: H, C_{1-6} -Alkoxy oder C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl und C_{1-6} -Alkyl-amino; oder ein Salz hiervon.

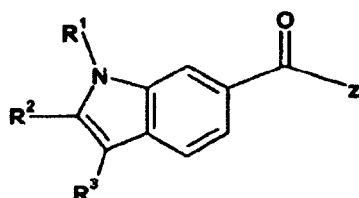
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin A NR^1 darstellt.
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin M, K und L CH oder N darstellen.
4. Verbindung nach Anspruch 3, worin M, K und L CH darstellen.
5. Verbindung nach Anspruch 1 mit den nachfolgenden Formeln:



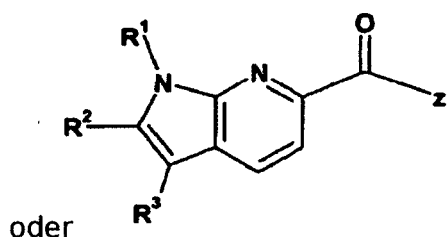
IIa



IIb



IIc



oder

IIld

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H oder (C_{1-6}) -Alkyl.

7. Verbindung nach Anspruch 6, worin R^1 H, CH_3 , Isopropyl oder Isobutyl darstellt.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin R^1 H oder CH_3 darstellt.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin R^1 CH_3 darstellt.

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^2 ausgewählt ist aus: H, Halogen, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{5-7}) -Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, worin das (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{5-7}) -Cycloalkenyl, Aryl oder Het gegebenenfalls mit R^{20} substituiert ist, worin R^{20} definiert ist als:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO_2 , Cyano, Azido, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NH(C_{1-6})$ -Alkyl oder $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ -Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C_{1-6}) -Alkyl oder Haloalkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{2-6}) -Alkenyl, (C_{2-6}) -Alkinyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R^{150} substituiert sind;

b) OR^{104} , worin R^{104} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

c) $OCOR^{105}$, worin R^{105} ist: (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) cycloalkyl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

d) SR^{108} , $SO_2N(R^{108})_2$ oder $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$, worin jedes R^{108} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)Het, oder beide R^{108} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl, (C_{1-6}) -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{150} substituiert ist;

e) $NR^{111}R^{112}$, worin R^{111} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl oder (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, und R^{112} ist: H, CN, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) cycloalkyl, Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkyl)aryl, (C_{1-6}) -Alkyl)-Het, $COOR^{115}$ oder SO_2R^{115} , worin R^{115} ist: (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl

oder (C₁₋₆)-Alkyl(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind;

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder R¹¹⁸ ist kovalent an R¹¹⁹ und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R¹¹⁹ und R¹²⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

h) NR¹²¹COCOR¹²², worin R¹²¹ und R¹²² jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist; oder R¹²² ist OR¹²³ oder N(R¹²⁴)₂, worin R¹²³ und jedes R¹²⁴ unabhängig ist; H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder R¹²⁴ ist OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) oder beide R¹²⁴ sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

i) COR¹²⁷, worin R¹²⁷ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

j) COOR¹²⁸, worin R¹²⁸ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl und (C₁₋₆-Alkyl)-Het, gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

k) CONR¹²⁹R¹³⁰, worin R¹²⁹ und R¹³⁰ abhängig sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, oder beide R¹²⁹ und R¹³⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert ist;

l) Aryl, Het, (C₁₋₆-Alkyl)aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁵⁰ substituiert sind, worin R¹⁵⁰ bevorzugt ist:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO₂, Cyano oder Azido; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C₁₋₆)-Alkyl oder Haloalkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₂₋₈)-Alkynyl, (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert sind;

b) OR¹⁰⁴, worin R¹⁰⁴ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

d) SR¹⁰⁸, SO₂N(R¹⁰⁸)₂ oder SO₂N(R¹⁰⁸)C(O)R¹⁰⁸, worin jedes R¹⁰⁸ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₇)-Cycloalkyl oder (C₁₋₆)-Alkyl-(C₃₋₇)-cycloalkyl, Aryl, Het, oder beide R¹⁰⁸ kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

e) NR¹¹¹R¹¹², worin R¹¹¹ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, und R¹¹² ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, COOR¹¹⁵ oder SO₂R¹¹⁵, worin R¹¹⁵ ist: (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, oder beide R¹¹¹ und R¹¹² sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

f) NR¹¹⁶COR¹¹⁷, worin R¹¹⁶ und R¹¹⁷ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, wobei das (C₁₋₆)-Alkyl und (C₃₋₇)-Cycloalkyl gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

g) NR¹¹⁸CONR¹¹⁹R¹²⁰, worin R¹¹⁸, R¹¹⁹ und R¹²⁰ jeweils sind: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl; oder R¹¹⁸ kovalent an R¹¹⁹ und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden ist, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R¹¹⁹ und R¹²⁰ sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert ist;

h) NR¹²¹COCOR¹²², worin R¹²¹ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit R¹⁶⁰ substituiert sind;

oder R¹²² ist OR¹²³ oder N(R¹²⁴)₂, worin R¹²³ und jedes R¹²⁴ unabhängig ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl oder (C₃₋₇)-Cycloalkyl,

oder beide R^{124} sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;
 i) COR^{127} , wobei R^{127} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind;
 j) $COOR^{128}$, worin R^{128} ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, wobei das (C_{1-6}) -Alkyl und (C_{3-7}) -Cycloalkyl gegebenenfalls mit R^{160} substituiert sind; und
 k) $CONR^{129}R^{130}$ worin R^{129} und R^{130} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl oder (C_{3-7}) -Cycloalkyl, oder beide R^{129} und R^{130} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R^{160} substituiert ist;
 worin R^{160} definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, CN, C_{1-6} -Alkyl, Haloalkyl, $COOR^{161}$, OR^{161} , $N(R^{162})_2$, $SO_2N(R^{162})_2$, $NR^{162}COR^{162}$ oder $CON(R^{162})_2$, worin R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder (C_{1-6}) -Alkyl- (C_{3-7}) -cycloalkyl; oder beide R^{162} kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

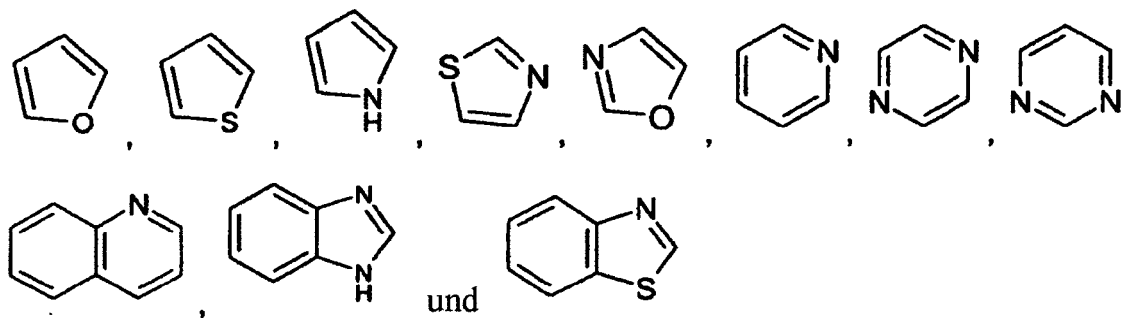
11. Verbindung nach Anspruch 10, worin R^2 ausgewählt ist aus: Aryl oder Het, jeweils gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl, N_3 oder

- a) (C_{1-6}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder $O(C_{1-6})$ -alkyl;
- b) (C_{1-6}) -Alkoxy;
- e) $NR^{111}R^{112}$, worin beide R^{111} und R^{112} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder R^{112} ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkylaryl oder (C_{1-6}) -Alkyl-Het; oder beide R^{111} und R^{112} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:
 – OR^{161} oder $N(R^{162})_2$, worin jedes R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, oder beide R^{162} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden;
- f) $NHCOR^{117}$, worin R^{117} ist: (C_{1-6}) -Alkyl;
- i) CO-Aryl; und
- k) $CONH_2$, $CONH(C_{1-6})$ -Alkyl, $CON(C_{1-6})_2$ -Alkyl, $CONH$ -Aryl oder $CONHC_{1-6}$ -Alkylaryl.

12. Verbindung nach Anspruch 11, worin R^2 Aryl oder Het darstellt, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl oder

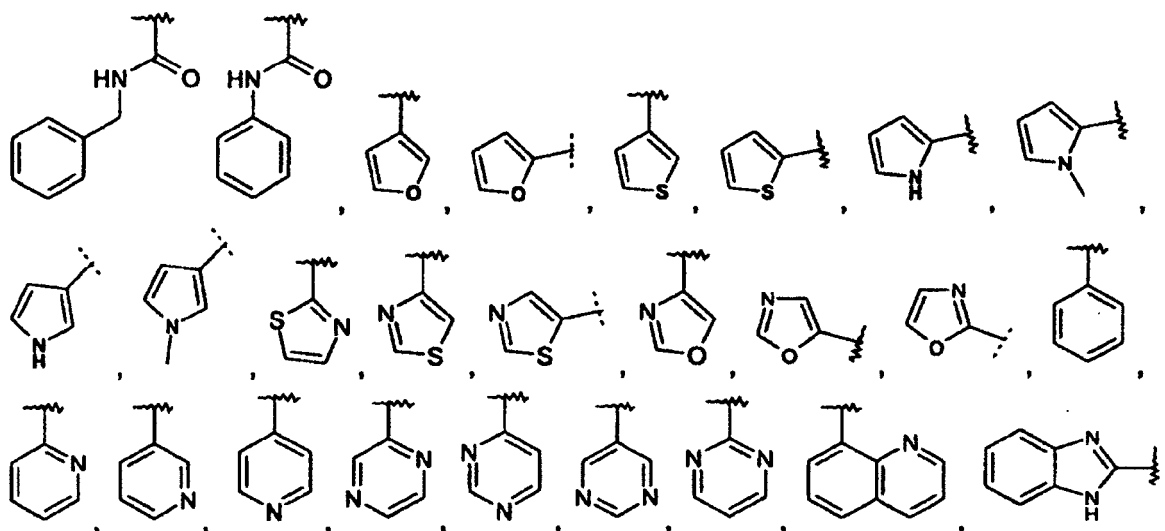
- a) (C_{1-6}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder $O(C_{1-6})$ -alkyl;
- b) (C_{1-6}) -Alkoxy; und
- e) $NR^{111}R^{112}$, worin beide R^{111} und R^{112} unabhängig sind: H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-7}) -Cycloalkyl oder R^{112} ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C_{1-6}) -Alkylaryl oder (C_{1-6}) -Alkyl-Het; oder beide R^{111} und R^{112} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:
 – OR^{161} oder $N(R^{162})_2$, worin jedes R^{161} und jedes R^{162} unabhängig ist: H, (C_{1-6}) -Alkyl, oder beide R^{162} sind kovalent miteinander und mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden.

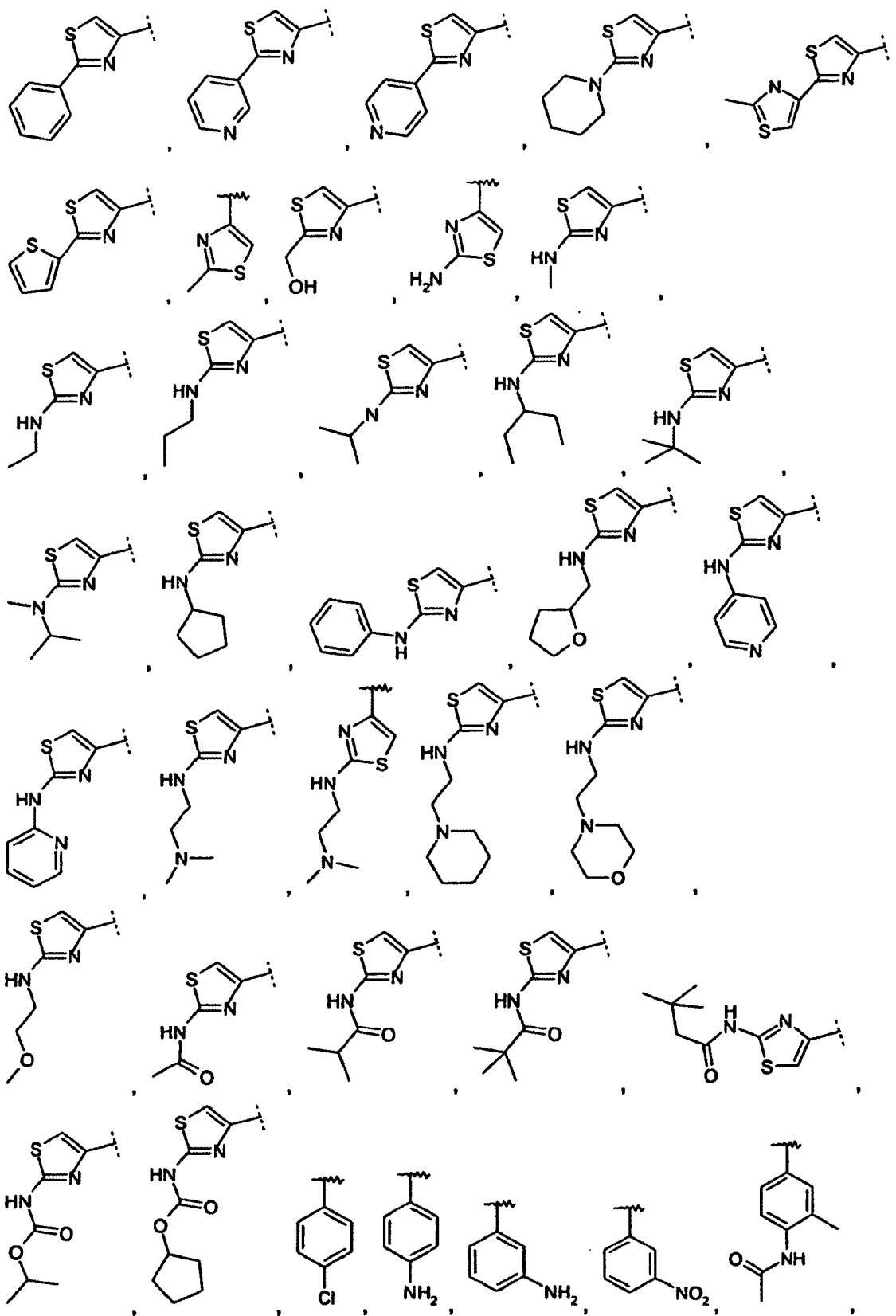
13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R^2 Phenyl darstellt oder einen Heterocyclus, ausgewählt aus:

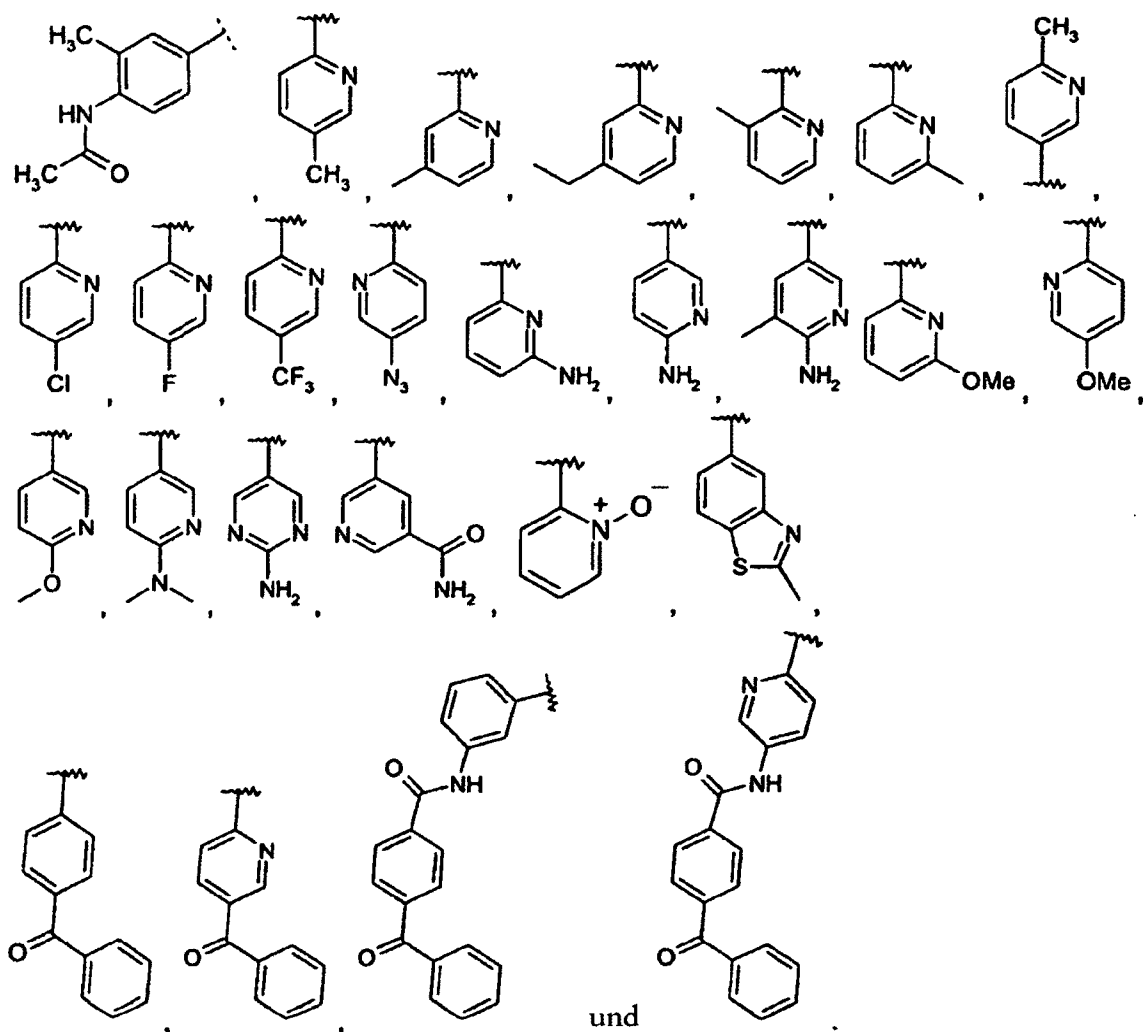


wovon sämtliche gegebenenfalls wie in Anspruch 12 substituiert sind.

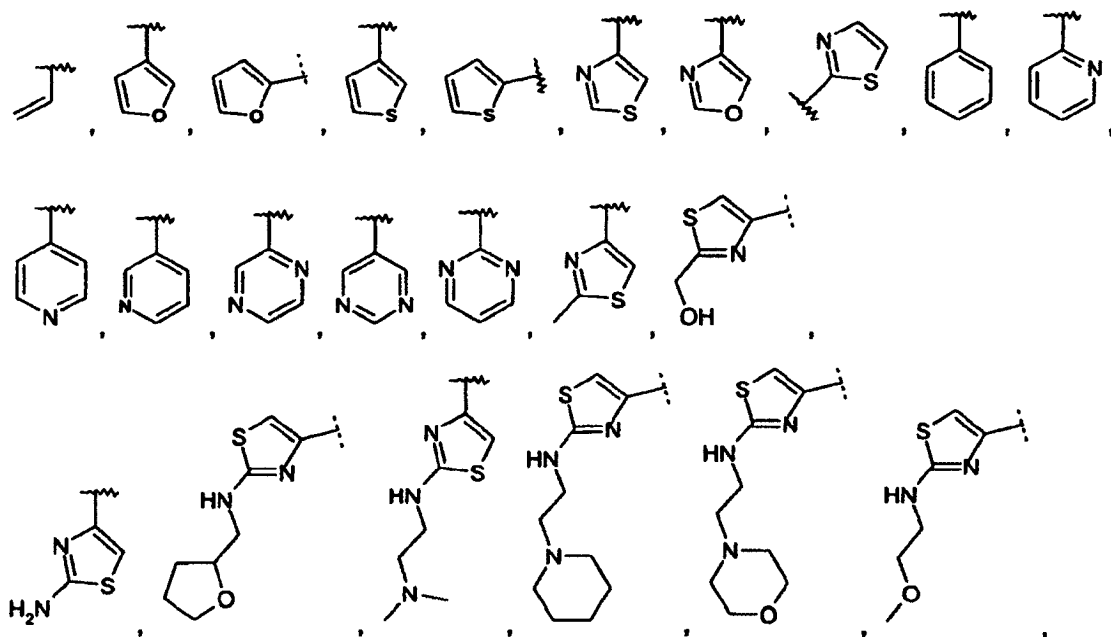
14. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^2 ausgewählt ist aus: H, Br, $\text{CH}=\text{CH}_2$.

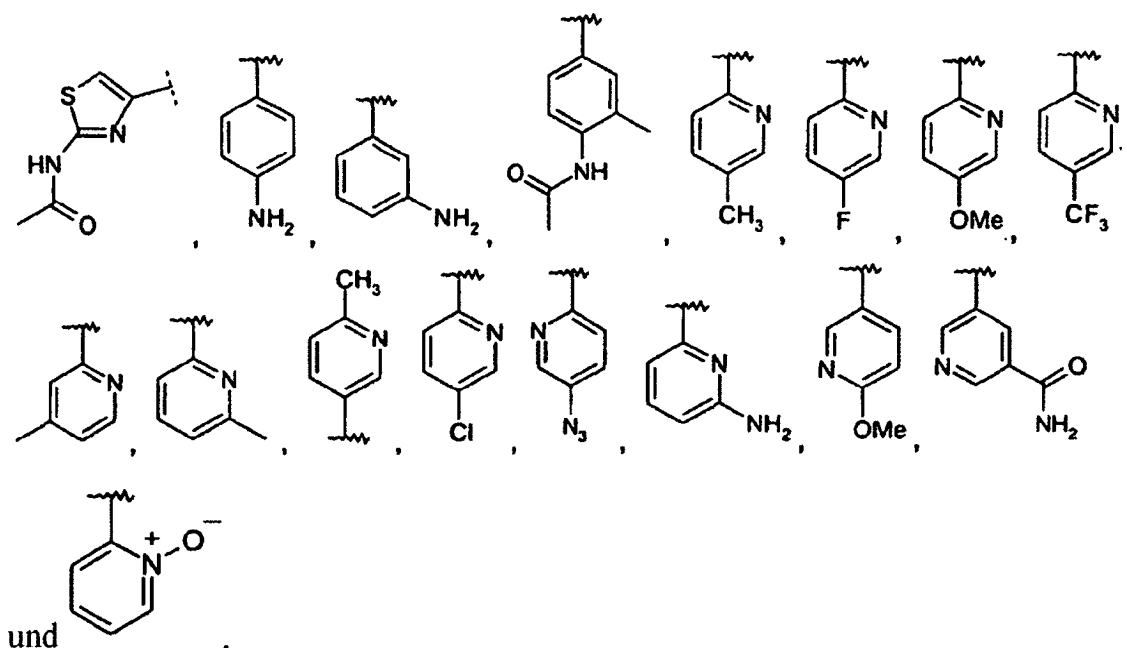




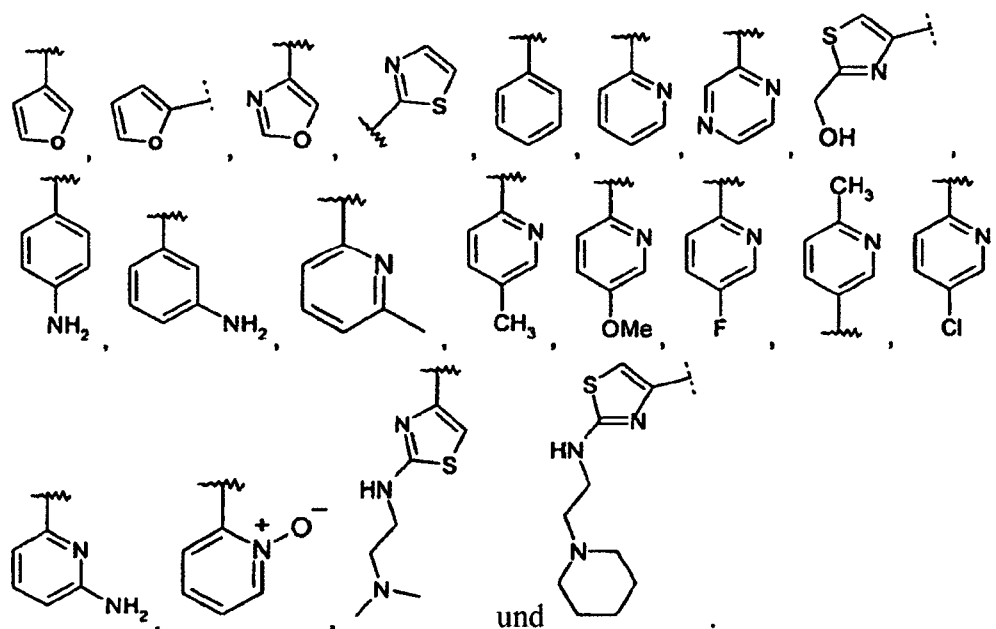


15. Verbindung nach Anspruch 14, worin R² ausgewählt ist aus:





16. Verbindung nach Anspruch 15, worin R² ausgewählt ist aus:



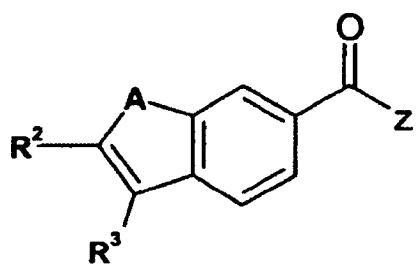
17. Verbindung nach Anspruch 1, worin R³ Cyclopentyl oder Cyclohexyl darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z OR⁶ darstellt, worin R⁶ ist: H, (C₁₋₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit: Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl und C₁₋₆-Alkylamino; oder R⁶ ist C₁₋₆-Alkylaryl, gegebenenfalls substituiert mit: Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, -(CH₂)₁₋₆-COOR⁷, -(CH₂)₁₋₆-CONR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷R⁸, -(CH₂)₁₋₆-NR⁷COR⁸, -(CH₂)₁₋₆-NHSO₂R⁷, -(CH₂)₁₋₆-OR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SR⁷, -(CH₂)₁₋₆-SO₂R⁷ und -(CH₂)₁₋₆-SO₂NR⁷R⁸, worin jedes R⁷ und jedes R⁸ H oder C₁₋₆-Alkyl darstellt; oder Z ist NR⁹R¹⁰, worin jedes R⁹ und R¹⁰ ausgewählt ist aus: H, C₁₋₆-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halo, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl und C₁₋₆-Alkylamino.

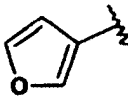
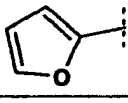
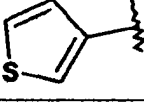
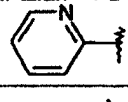
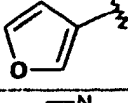
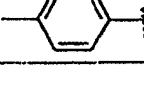
19. Verbindung nach Anspruch 18, worin Z OH oder O(C₁₋₆-Alkyl) darstellt, oder Z ist NR⁹R¹⁰, worin R⁹ H ist und R¹⁰ H oder C₁₋₆-Alkyl darstellt.

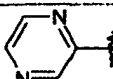
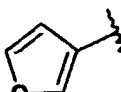
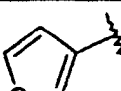
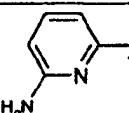
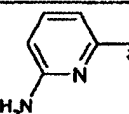
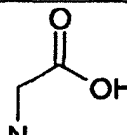
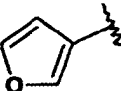
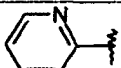
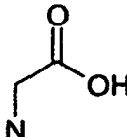
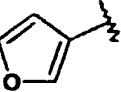
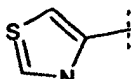
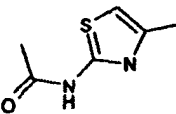
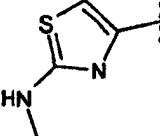
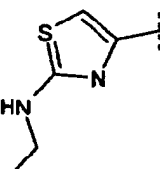
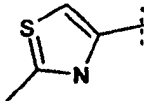
20. Verbindung nach Anspruch 19, worin Z OH darstellt.

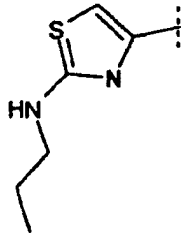
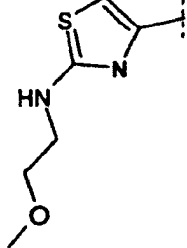
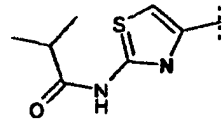
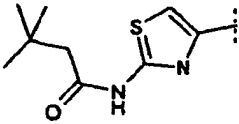
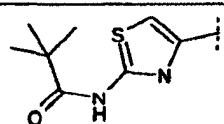
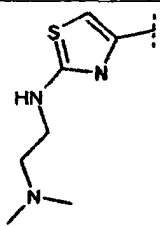
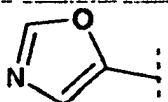
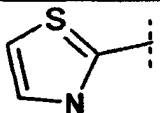
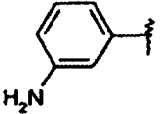
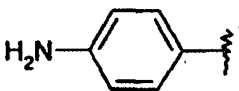
21. Verbindung, ausgewählt aus Verbindungen der Formel:

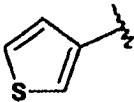
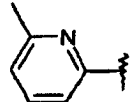
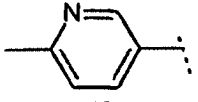
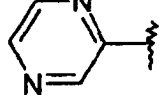
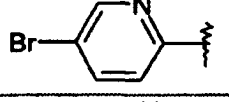
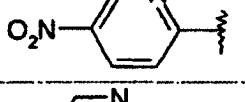
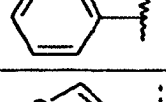
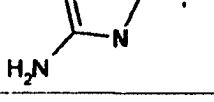
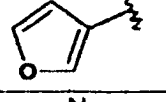
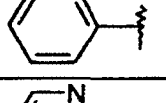
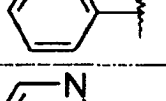
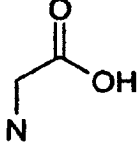
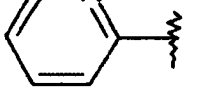
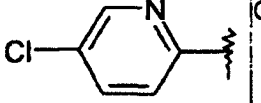
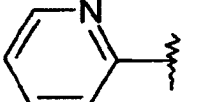


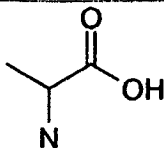
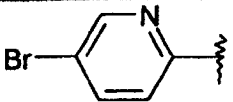
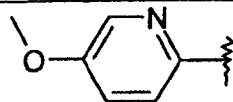
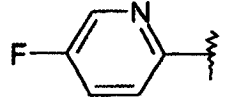
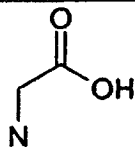
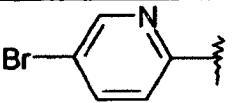
worin A, R², R³ und Z wie folgt definiert sind:

Verb. #	A	R ²	R ³	Z
101	N-Me	Phenyl	Cyclohexyl	OH
102	NH		Cyclohexyl	OH
103	NH		Cyclohexyl	OH
104	NH		Cyclohexyl	OH
105	NH	Br	Cyclohexyl	OH
106	N-Me		Cyclohexyl	OH
107	N-Me		Cyclohexyl	OH
108	N-Me		Cyclohexyl	OH

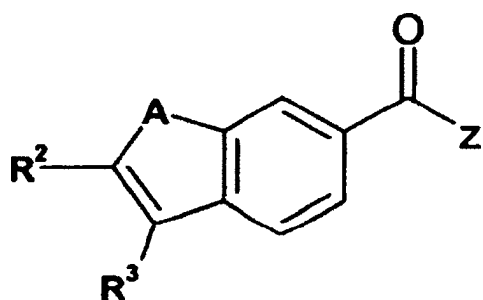
Verb. #	A	R ²	R ³	Z
109	N-Me		Cyclohexyl	OH
110	NH		Cyclopentyl	OH
111	N-Me		Cyclopentyl	OH
112	N-Me		Cyclohexyl	OH
113	N-Me		Cyclopentyl	OH
114			Cyclohexyl	OMe
115	N-Me		Cyclopentyl	OH
116			Cyclohexyl	OH
117	N-Me		Cyclopentyl	OH
118	N-Me		Cyclopentyl	OH
119	N-Me		Cyclopentyl	OH
120	N-Me		Cyclopentyl	OH
121	N-Me		Cyclopentyl	OH

Verb. #	A	R ²	R ³	Z
122	N-Me		Cyclopentyl	OH
123	N-Me		Cyclopentyl	OH
124	N-Me		Cyclopentyl	OH
125	N-Me		Cyclopentyl	OH
126	N-Me		Cyclopentyl	OH
127	N-Me		Cyclopentyl	OH
128	N-Me		Cyclopentyl	OH
129	N-Me		Cyclopentyl	OH
130	N-Me		Cyclopentyl	OH
131	N-Me		Cyclopentyl	OH

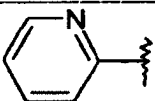
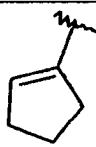
Verb. #	A	R ²	R ³	Z
132	N-Me		Cyclopentyl	OH
133	N-Me		Cyclopentyl	OH
134	N-Me		Cyclopentyl	OH
135	N-Me		Cyclopentyl	OH
136	N-Me		Cyclopentyl	OH
137	N-Me		Cyclopentyl	OH
138	S		Cyclopentyl	OH
139	N-Me		Cyclohexyl	OH
140	S		Cyclopentyl	OH
141	O		Cyclopentyl	OH
142	NH		Cyclohexyl	OH
143			Cyclohexyl	OH
144	N-Me		Cyclopentyl	OH
145	NH		Cyclopentyl	OH

Verb. #	A	R ²	R ³	Z
146			Cyclohexyl	OH ;
147	N-Me		Cyclopentyl	OH ;
148	N-Me		Cyclopentyl	OH ; und
149			Cyclohexyl	OH .

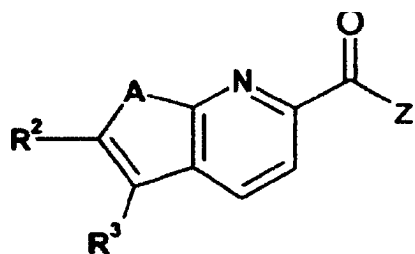
22. Verbindung der Formel:



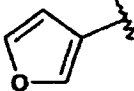
worin A, R², R³ und Z wie folgt definiert sind:

Verb. #	A	R ²	R ³	Z
150	N-Me			OH .

23. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den Verbindungen der Formel:



worin A, R², R³ und Z wie folgt definiert sind:

Verb. #	A	R ²	R ³	Z
201	N-Me	Phenyl	Cyclohexyl	OH
202	N-Me		Cyclohexyl	OH

; und

24. Verbindung der Formel II nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als einen Inhibitor der HCV-Replikation.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung einer HCV-Infektion, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel II gemäß Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, weiterhin umfassend ein immunmodulatorisches Mittel.

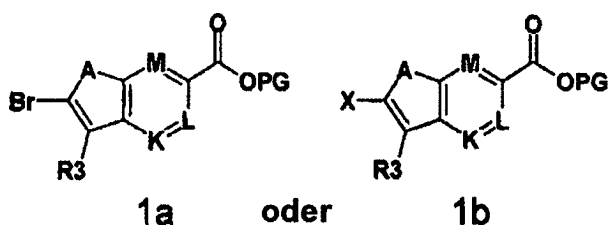
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, worin das immunmodulatorische Mittel ausgewählt ist aus: α -, β -, δ -, γ - und ω -Interferonen.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, weiterhin umfassend Ribavirin oder Amantadin.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, weiterhin umfassend einen weiteren Inhibitor der HCV-Polymerase.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, weiterhin umfassend einen Inhibitor eines anderen HCV-Ziels, ausgewählt aus: Helikase, Polymerase, Metalloprotease und IRES.

31. Zwischenverbindung der Formel (1a) oder (1b):



worin

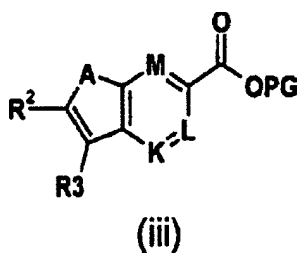
K, L und M wie in Anspruch 1 definiert sind,

A O, S oder NR¹ darstellt, worin R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist,

R³ wie in Anspruch 1 definiert ist,

PG H oder eine Carboxy-Schutzgruppe ist und X ein Metall ist.

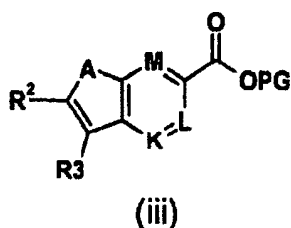
32. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (iii):



worin A, R³, K, L, M, PG und X wie in Anspruch 31 definiert sind, und worin R² wie in Anspruch 1 definiert ist, umfassend:

a) Koppeln des Zwischenprodukts (1a) gemäß Anspruch 31 in Gegenwart eines Metalkatalysators, einer Base und eines Additivs in einem geeigneten Lösungsmittel mit R²-X.

33. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (iii)



worin A, R³, K, L, M und PG wie in Anspruch 31 definiert sind, und worin R² wie in Anspruch 1 definiert ist, umfassend:

a) Koppeln des Zwischenprodukts (1b) gemäß Anspruch 31 in Gegenwart eines Metallkatalysators, einer Base und eines Additivs in einem geeigneten Lösungsmittel mit R²-X', worin X' Halogenid, OSO₂(C₁₋₆-Alkyl), OSO₂Ar, OSO₂CF₃ darstellt.

34. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, worin der Metallkatalysator ausgewählt ist aus: Pd, Ni, Ru und Cu.

35. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, worin das Additiv ausgewählt ist aus: Phosphinligand, Cu-Salz, Li-Salz, Ammoniumsalz und CsF.

36. Verfahren nach Anspruch 32, worin das Metall ausgewählt ist aus:

Sn(C₁₋₆-Alkyl)₃, Sn(Aryl)₃, B(OH)₂, B(OC₁₋₆-Alkyl)₂ und Metallhalogenid.

37. Verfahren nach Anspruch 33, worin das Metall ausgewählt ist aus: Li, Sn(C₁₋₆-Alkyl)₃, Sn(Aryl)₃, B(OH)₂, B(OC₁₋₆-Alkyl)₂ und Metallhalogenid.

38. Verwendung einer Verbindung der Formel II nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer HCV-Infektion.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen