

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juli 2010 (08.07.2010)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/075962 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 409/06 (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/008992

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Dezember 2009 (15.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 062 863.8
17. Dezember 2008 (17.12.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AICURIS GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THEDE, Kai** [DE/DE]; Jablonskistr. 26, 10405 Berlin (DE). **GRE-SCHAT, Susanne** [DE/DE]; Grafenberger Allee 45, 40237 Duesseldorf (DE). **WILDUM, Steffen** [DE/DE]; Eschenweg 12, 58332 Schwelm (DE). **PAULSEN, Daniela** [DE/DE]; Am Kasinogarten 9, 42105 Wuppertal (DE).

(74) Anwälte: **SCHEUERMANN, Erik** et al.; Witte, Weller & Partner, Postfach 10 54 62, 70047 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

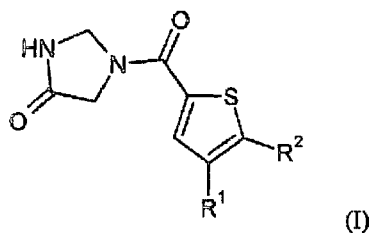
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: SUBSTITUTED (THIOPHENYL-CARBONYL)IMIDAZOLIDINONES, AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE (THIOPHENYL-CARBONYL)IMIDAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel substituted (thiophenyl-carbonyl)imidazolidinones of formula (I), methods for the production thereof, the use thereof for the treatment and/or prevention of diseases, and the use thereof for producing medicaments administered for the treatment and/or prevention of diseases, especially retroviral diseases, in humans and/or animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte (Thiophenylcarbonyl)imidazolidinone der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von retroviralen Erkrankungen, bei Menschen und/oder Tieren.



WO 2010/075962 A1

Substituierte (Thiophenyl-carbonyl)imidazolidinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte (Thiophenyl-carbonyl)imidazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von retroviralen Erkrankungen, bei Menschen und/oder Tieren.

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

mit persistierender Virämie, die im Endstadium zum Versagen der Immunabwehr führt.

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

Die derzeit auf dem Markt befindlichen anti-HIV-Substanzen hemmen die Replikation des HI-Virus durch Inhibition der essentiellen viralen Enzyme Reverse Transkriptase (RT), Protease oder Integrase oder des Eintritts von HIV in die Zielzelle (Übersicht in Flexner, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6, 959-966). Es existieren zwei Klassen von RT-Inhibitoren: Nukleosidische und nukleotidische RT-Inhibitoren (NRTI) wirken durch kompetitive Inhibition oder Kettenabbruch bei der DNA-Polymerisation. Nicht-nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTI) binden allosterisch an einer hydrophoben Tasche in der Nähe des aktiven Zentrums der RT und vermitteln eine Konformationsänderung des Enzyms. Die derzeit verfügbaren Proteaseinhibitoren (PI) blockieren das aktive Zentrum der viralen Protease und verhindern somit die Reifung neuentstehender Partikel zu infektiösen Virionen. Der einzige derzeit zugelassene Integrase-Inhibitor Raltegravir bindet in das aktive Zentrum der HIV-Integrase und verhindert die Integration der proviralen DNA in das Wirtszellgenom. „Entry-Inhibitoren“ (Fusions-Inhibitoren und Korezeptor-Antagonisten) verhindern die HIV-Infektion von Zellen durch Interaktion mit dem HIV-Hüllprotein oder durch Blockierung der zellulären Korezeptoren CCR5 oder CXCR4.

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

Trotz der Fortschritte in der antiretroviralen Chemotherapie zeigen neuere Untersuchungen, dass mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten eine Eradikation von HIV und damit verbunden eine Heilung der HIV-Infektion nicht zu erwarten ist. Das latente Virus verbleibt in ruhenden Lymphozyten und stellt ein Reservoir für eine Reaktivierung und damit für eine erneute Virusausbreitung dar (Finzi et al., *Nature Med.* 1999, 5, 512-517; Ramratnam et al., *Nature Med.* 2000, 6, 82-85). HIV-infizierte Patienten sind daher zeitlebens auf eine effiziente antivirale Therapie angewiesen. Trotz Kombinationstherapie kommt es nach einiger Zeit zur Selektion resistenter Viren. Da für jede therapeutische Klasse charakteristische Resistenzmutationen akkumulieren, bedeutet das Versagen einer Therapie oft einen Wirkverlust der kompletten Substanzklasse. Diese Kreuzresistenzproblematik ist bei der Klasse der NNRTIs am ausgeprägtesten, da hier oft schon eine einzelne Punktmutation in der RT ausreichen kann, um einen Wirkverlust aller NNRTIs zu bewirken (Übersicht in Kavlick & Mitsuya, *Antiretroviral Chemotherapy* (Hrsg. De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279-312).

Begünstigt wird die Entstehung von Resistenzen meist durch die schlechte Compliance der Patienten, die durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und kompliziertes Dosierungsschema der anti-HIV-Medikamente hervorgerufen wird.

Somit besteht ein dringender Bedarf nach neuen therapeutischen Optionen zur Bekämpfung der HIV-Infektion. Dazu ist es ein vordringliches Ziel der Therapiefor- schung zu HIV, neue chemische Leitstrukturen zu identifizieren, die entweder ein neues Target in der Vermehrung des HIV adressieren und/oder gegen die wachsende Zahl resistenter klinischer HIV-Isolate wirksam sind.

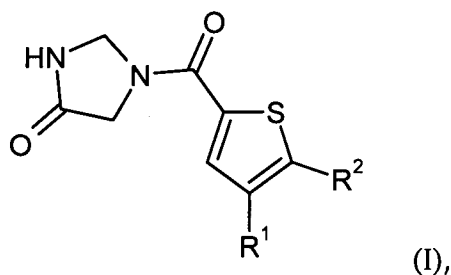
Die WO 91/19708 A1 offenbart Thiophencarboxamide mit schmerzstillenden und antiinflammatorischen Wirkungen. Die EP 0 065 295 A1 offenbart Thiophencarboxamide zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. Die WO 94/27979 A1 offenbart Thiophencarboxamide als Modulatoren von Peptiden vom Endothelin-Typ. In der WO 02/00649 A1, der WO 2006/062982 A2 und der WO 2006/062984 A2 sind

Thiophencarboxamide als Inhibitoren von verschiedenen Kinasen beschrieben. Aus der US 5,627,203 und der WO 03/014107 A1 sind gewisse Thiophencarboxamide als Zwischenstufe in der Synthese von polyzyklischen Verbindungen bekannt. Aus der US 2004/0116425 A1 bzw. der WO 2004/016592 A1 sind Thiophencarboxamide als Inhibitoren der Proteinprenylierung bekannt. In der WO 2005/035488 A2 sind Thiophencarboxamide als Antagonisten des Cannabinoid-Rezeptors CB₁ beschrieben und in der WO 2006/023462 A1 als Antagonisten des Histamin-H3-Rezeptors. Aus der WO 2008/0903820 A1 sind Thiophencarboxamide zur Behandlung von durch Prionen hervorgerufener Krankheiten, Krebs und Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie zur Regulierung von Stammzellen bekannt.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen, die die zuvor beschriebenen Nachteile nicht aufweisen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten (Thiophenyl-carbonyl)imidazolidinone antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein können, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein können, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino,

Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

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

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

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

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

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

für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

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

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

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

Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy und Alkoxycarbonyl stehen für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl und umfassen, wenn nicht anders angegeben, (C₁-C₆)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 7, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann. Der Heterocyclus kann gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclen mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise 1,4-Oxazepanyl, Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolidinyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-2-yl, Thiomorpholin-3-yl, Thiomorpholin-4-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

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

Mono-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, tert.-Butylamino, n-Pentyl-amino und n-Hexylamino.

Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N-n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N-n*-propylamino, *N,N*-Diisopropylamino, *N-n*-Butyl-*N*-methylamino, *N-tert.*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N-n*-pentylamino und *N-n*-Hexyl-*N*-methylamino.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

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

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

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

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

C₁-C₄-Alkoxy seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein kann, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

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

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

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Methoxy, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und (C₁-C₃)-Alkoxy,

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

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

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen und Cyano, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und Trifluormethyl,

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

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

R¹ für Phenyl steht,

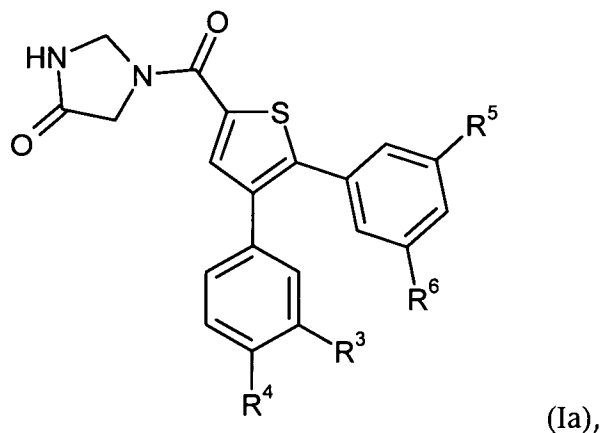
wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen und Cyano, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen und Cyano

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

Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



in welcher

R³ für Halogen oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht,

R⁵ für Halogen, Cyano oder Trifluormethyl steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder Halogen steht,

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

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

R³ für Halogen oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht,

R⁵ für Halogen oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder Halogen steht,

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

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

R³ für Fluor, Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

R⁵ für Fluor, Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

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

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

R³ für Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

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

R³ für Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Fluor steht,

R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Fluor steht,

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

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

R³ für Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Fluor steht,

R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff steht,

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

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

R³ für Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff steht,

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

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

R³ für Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

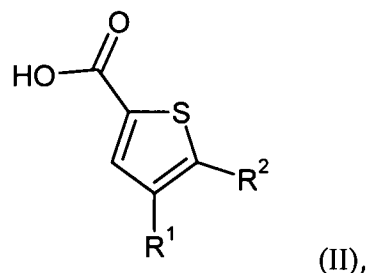
R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Fluor steht,

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

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

16



in welcher

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Imidazolidin-4-on oder einem Salz von Imidazolidin-4-on umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, Nitromethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Toluol.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonyl-

verbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorylchlorid, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP), oder *N*-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

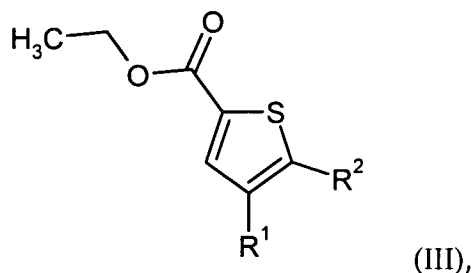
Vorzugsweise wird die Kondensation mit PyBOP, TBTU oder mit EDC in Gegenwart von HOBt durchgeführt.

In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (II) zunächst mit Thionylchlorid und in der zweiten Stufe mit Imidazolidin-4-on oder einem Salz von Imidazolidin-4-on in Gegenwart einer Base, wie z. B. Triethylamin, umgesetzt werden.

Die nach den oben angegebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I) und (Ia) tragen gegebenenfalls Schutzgruppen, die nach dem Fachmann bekannten Bedingungen abgespalten werden können, um weitere Verbindungen der Formel (I) und (Ia) zu erhalten.

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

18



in welcher

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

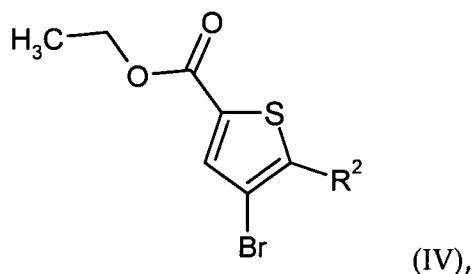
der Ester mit einer Base verseift wird.

Die Verseifung des Esters mit einer Base erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

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

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Wasser, oder Gemische von Lösungsmitteln. Als Lösungsmittel sind bevorzugt 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran und/oder Methanol. Bevorzugt ist Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran- oder 1,4-Dioxan-Wasser-Gemischen oder Kaliumhydroxid in Methanol.

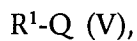
Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Q für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3 \cdot K^+$ steht,

umgesetzt werden.

Die Suzuki-Kupplungen erfolgen im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck.

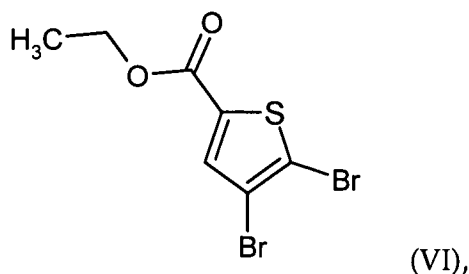
Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Reaktionsbedingungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Palladium(II)acetat, Palladium(II)acetat/Tris(cyclohexyl)phosphin oder Bis(diphenylphosphanferrocenyl)palladium-(II)-chlorid oder Palladium(II)acetat mit einem Liganden wie Dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan.

Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat, bevorzugt sind Zusatzreagenzien wie z.B. Kaliumacetat und/oder eine wässrige Natriumcarbonatlösung.

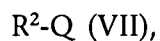
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-Methylpyrrolidon, oder Gemische der Lösungsmittel mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol und/oder Wasser, bevorzugt ist 1,2-Dimethoxyethan.

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

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel



unter den oben angegebenen Suzuki-Kupplungsbedingungen mit Verbindungen der Formel



in welcher

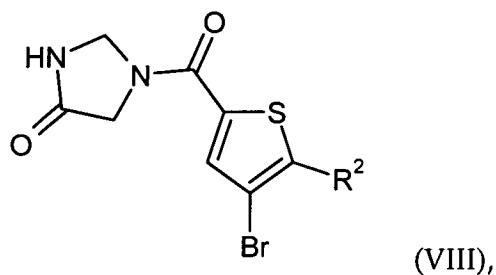
R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Q für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3 \cdot K^+$ steht,

umgesetzt wird.

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

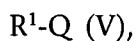
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und (Ia), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

unter den oben angegebenen Suzuki-Kupplungsbedingungen mit Verbindungen der Formel



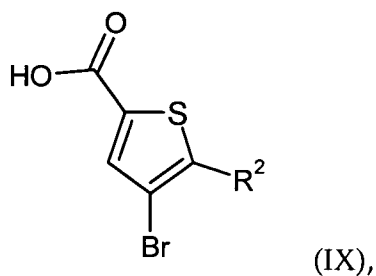
in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Q für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3 \cdot K^+$ steht,

umgesetzt werden.

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

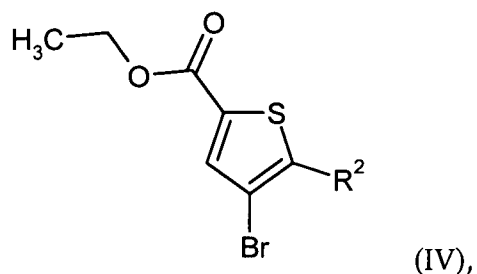


in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Imidazolidin-4-on oder einem Salz von Imidazolidin-4-on, entsprechend der oben angegebenen Reaktion von (II) zu (I) bzw. (Ia), umgesetzt werden.

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

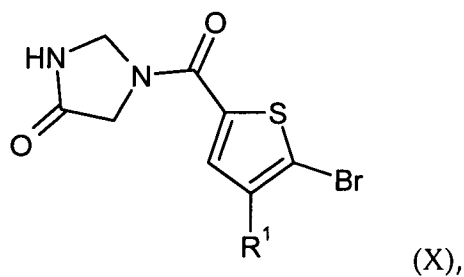


in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung aufweist,

der Ester mit einer Base, wie oben bei der Reaktion von (III) zu (II) beschrieben, verseift wird.

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



in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

unter den oben angegebenen Suzuki-Kupplungsbedingungen mit Verbindungen der Formel

R^2 -Q (VII),

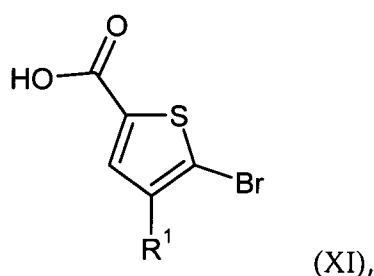
in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Q für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3 \cdot K^+$ steht,

umgesetzt werden.

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



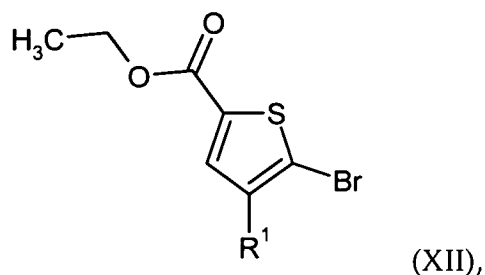
in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Imidazolidin-4-on oder einem Salz von Imidazolidin-4-on, entsprechend der oben angegebenen Reaktion von (II) zu (I) bzw. (Ia), umgesetzt werden.

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

25

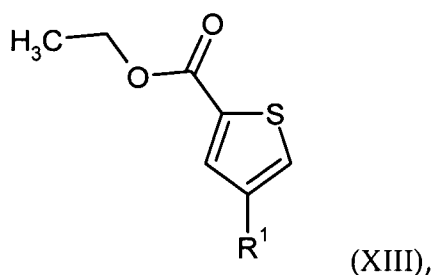


in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

der Ester mit einer Base, wie oben bei der Reaktion von (III) zu (II) beschrieben, verseift wird.

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



in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, bromiert werden.

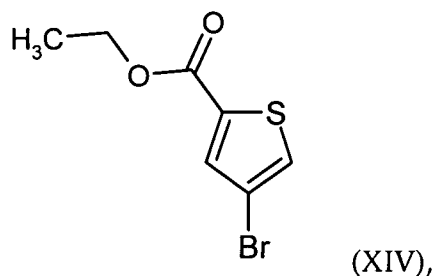
Inerte Lösungsmittel für die Bromierung sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Hexan oder Cyclohexan, organische Carbonsäuren wie

Essigsäure oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Essigsäure, Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Trichlormethan und/oder Tetrachlormethan.

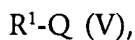
Als Bromierungsmittel eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Reagenzien. Hierzu gehören bevorzugt Brom, *N*-Bromsuccinimid, Kupferdibromid, Pyridinhydrotribromid, Dimethylbenzylammoniumtribromid oder Phenyltrimethylammoniumtribromid. Besonders bevorzugt sind Brom und Kupferdibromid.

Die Bromierung wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis 150°C, bevorzugt von 0°C bis 80°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen erfolgt die Bromierung bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (XIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel



unter den oben angegebenen Suzuki-Kupplungsbedingungen mit Verbindungen der Formel



in welcher

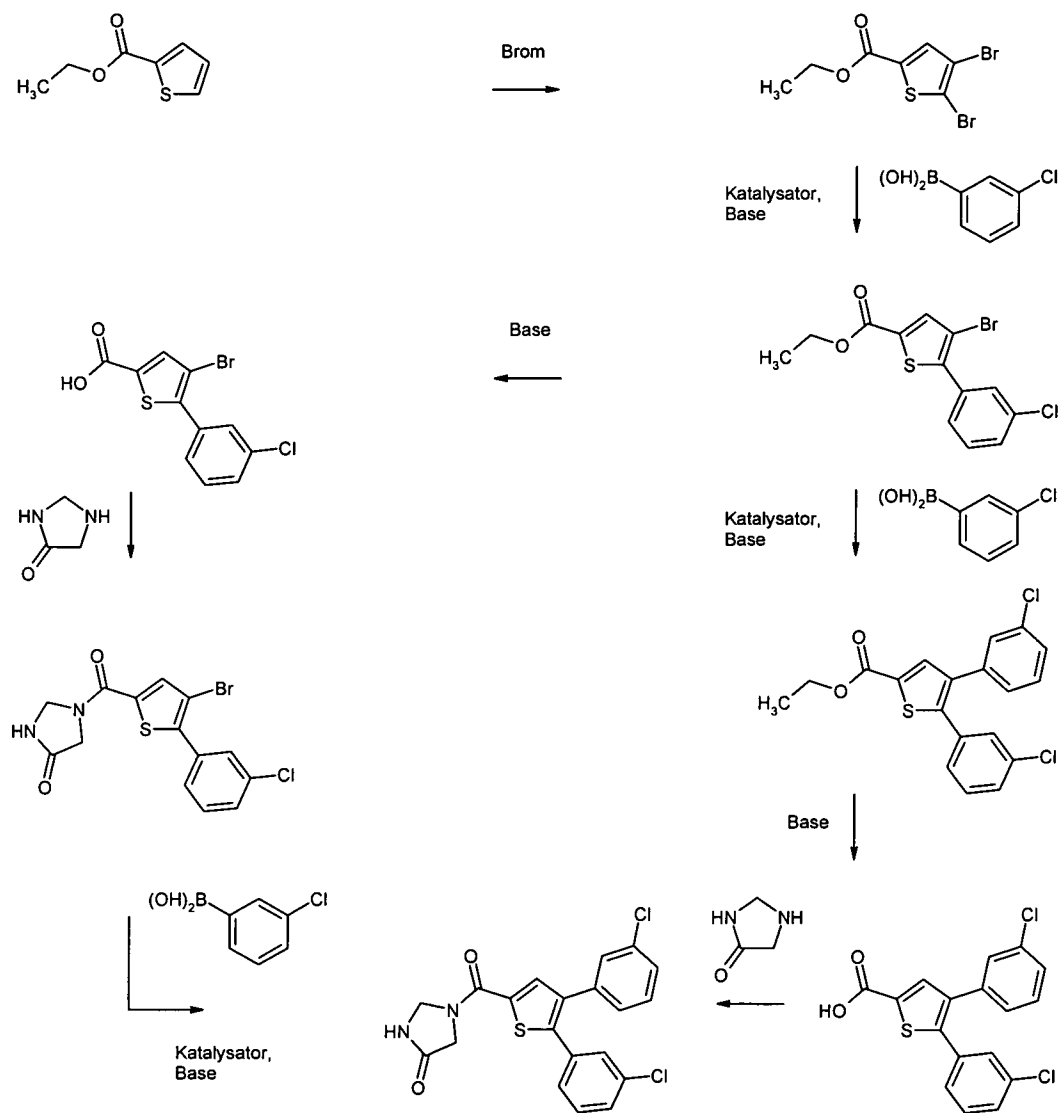
R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist und

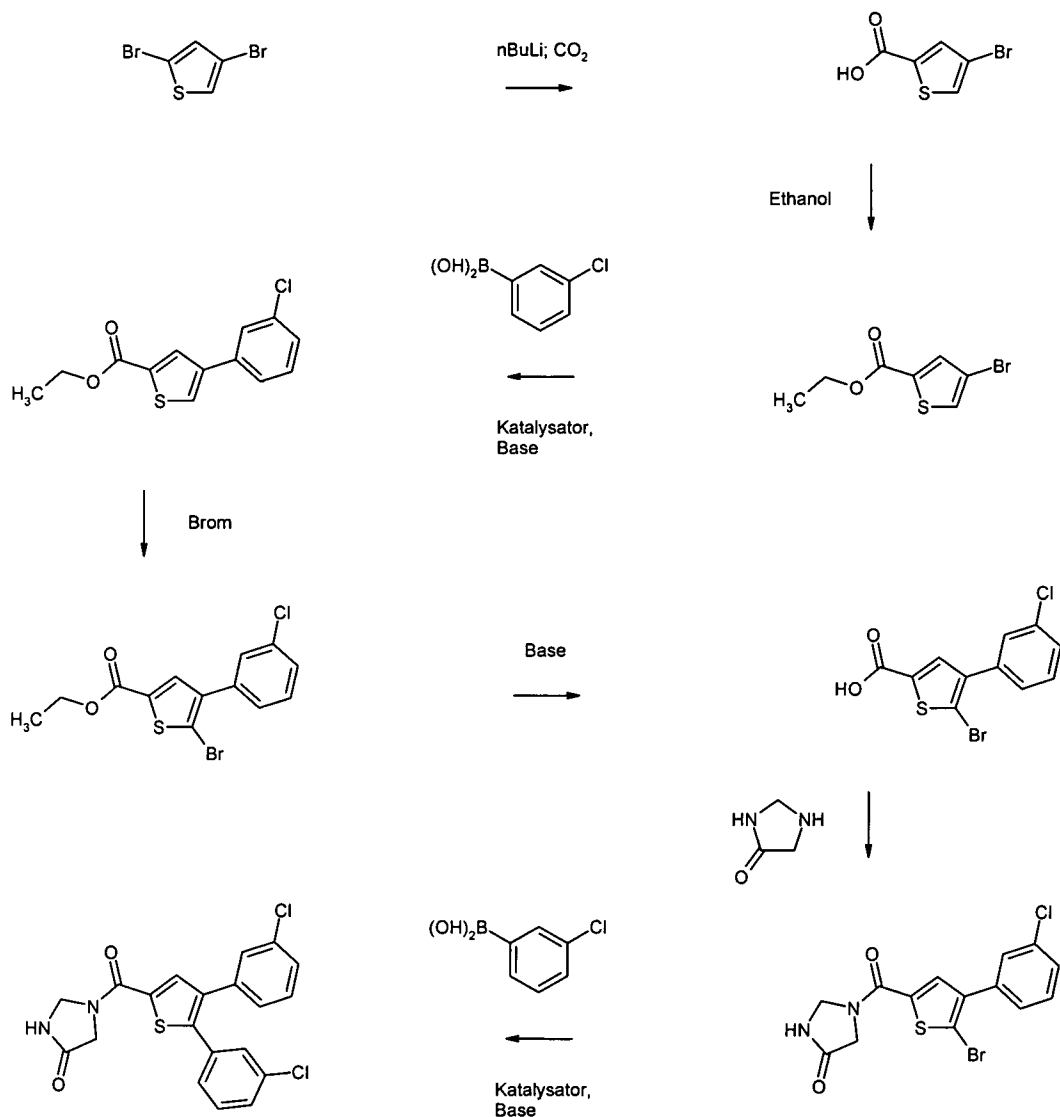
Q für -B(OH)_2 , einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $\text{-BF}_3\text{-K}^+$ steht,

umgesetzt wird.

Die Verbindung der Formel (XIV) ist bekannt oder lässt sich nach bekannten Verfahren synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata verdeutlicht werden.

Syntheseschema I:

Syntheschema II:

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

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

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

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

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

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

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

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen
- 2.) Die Behandlung und Prophylaxe von durch HIV-1 (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV-2 verursachten Infektionen und Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Enzephalopathie.

- 3.) Die Behandlung von HIV-Infektionen hervorgerufen durch einfach-, mehrfach- oder multi-resistente HI-Viren.

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

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

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:

Infektionen mit

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

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

Insbesondere geeignet sind die Substanzen zur Bekämpfung von HI-Viren, die Resistenzen gegen bekannte nicht-nukleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase, wie z.B. Efavirenz oder Nevirapin, zeigen.

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

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

Inhibitoren der HIV Protease; beispielhaft seien genannt: Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir, Darunavir;

Nukleosidische, nukleotidische und nicht-nukleosidische Inhibitoren der HIV Reversen Transkriptase; beispielhaft seien genannt: Zidovudin, Lamivudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Adefovir, Emtricitabin, Amdoxovir, Apricitabin, Racivir, Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Rilpivirin, UK-453,061;

Inhibitoren der HIV Integrase, beispielhaft seien genannt: Raltegravir, Elvitegravir;

Inhibitoren der HIV Fusion; beispielhaft sei genannt: Enfuvirtid;

Inhibition der CXCR4/CCR5/gp120 Wechselwirkung; beispielhaft seien genannt: Maraviroc, Vicriviroc, INCB009471, AMD-070;

Inhibition der Polyproteinreifung; beispielhaft sei genannt: Bevirimat.

Diese Auswahl soll zur Verdeutlichung der Kombinationsmöglichkeiten, nicht jedoch zur Einschränkung auf die hier aufgeführten Beispiele dienen; prinzipiell ist jede Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit antiviral wirksamen Substanzen als im Rahmen der Erfindung zu betrachten.

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

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

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

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

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

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

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

A) Beispiele**Abkürzungen:**

aq.	wässrig, wässrige Lösung
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	Trimethylorthoformiat

LC-MS/GC-MS-Methoden:**Methode 1:**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2 min 65%A → 4.5 min 5%A → 6 min 5%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5:

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0,5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0,5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 1.5 min 10%A → 2.2 min 10%A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6:

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2 min 65%A → 4.5 min 5%A → 6 min 5%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 3.0 min 5%A → 4.0 min 5%A → 4.01 min 90%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 9:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 3.0 min 5%A → 4.0 min 5%A → 4.1 min 90%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 10:

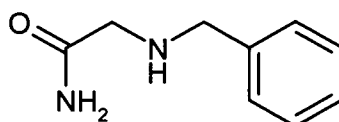
Gerätetyp MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 3.0 min 10%A → 4.0 min 10%A → 4.01 min 100%A (Flow 2.5ml) → 5.00 min 100%A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11:

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

Methode 12:

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (12 min halten).

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A****N²-Benzylglycinamid**

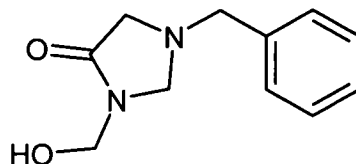
44.2 g (0.40 mol) Glycinamid-hydrochlorid werden in 2.2 l Dichlormethan bei Raumtemperatur unter Argon vorgelegt, mit 112 ml (0.80 mol) Triethylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 42.5 g (0.40 mol) Benzaldehyd zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Man engt ein, löst den Rückstand in 400 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1:1), versetzt bei 0°C portionsweise mit 16.7 g (0.44 mol) Natriumborhydrid und rührt zwei Tage bei Raumtemperatur. Die Suspension wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gerührt, der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in Toluol über Nacht gerührt. Nach Filtration des Feststoffs und anschließendem Trocknen im Hochvakuum erhält man 56.5 g (84% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36-7.28 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.02 (d, 2H).

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.40 min; MS (ESIpos): m/z = 165 [M+H]⁺.

Beispiel 2A**1-Benzyl-3-(hydroxymethyl)imidazolidin-4-on**

42

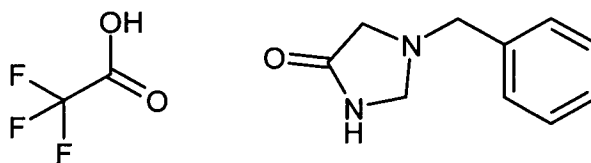


56.5 g (0.34 mol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden mit 172 ml (6.20 mol) 37%iger Formaldehyd-Lösung versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 74.5 g (100% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 207$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3A

1-Benzylimidazolidin-4-on-trifluoracetat



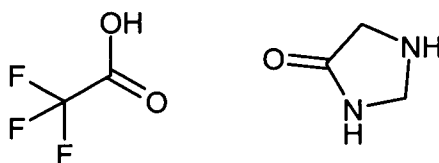
74.5 g (0.36 mol) der Verbindung aus Beispiel 2A werden für 6 h bei 150°C im Hochvakuum unter Abdestillieren flüchtiger Reaktionsprodukte erhitzt. Die Aufreinigung erfolgt durch HPLC (Säule: Sunfire C18 5 μ , 250 x 20 mm; Eluent: 0.2% Trifluoressigsäure/Wasser-Acetonitril-Gradient). Man erhält 28.4 g (27% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.75$ (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.54 (s, 2H).

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 177$ $[M-\text{CF}_3\text{COOH}+H]^+$.

Beispiel 4A

Imidazolidin-4-on-trifluoracetat



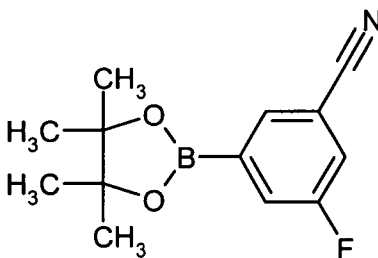
28.4 g (97.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden in 750 ml Ethanol gelöst und unter Argon mit 4.5 g (42.3 mmol) Palladium auf Aktivkohle (5%ig) versetzt. Es wird 24 h unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 19.2 g (98% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.1 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.63 (s, 2H).

GC-MS (Methode 11): R_t = 3.92 min; MS (EIpos): m/z = 86 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}]^+$.

Beispiel 5A

3-Fluor-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzolcarbonitril



3.60 g (18.0 mmol) 3-Brom-5-fluorbenzolcarbonitril, 5.03 g (19.8 mmol) 4,4,4',4',5,5,5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 5.30 g (54.0 mmol) Kaliumacetat werden unter Argon in 72 ml entgastem 1,4-Dioxan/DMSO (10/1) vorgelegt und mit 441 mg (0.54 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocendichlorpalladium(II)-

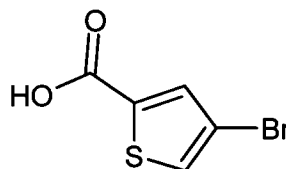
Dichlormethan-Komplex versetzt. Es wird über Nacht bei 90°C gerührt. Anschließend gibt man Wasser hinzu, trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester und engt die vereinigten organischen Phasen ein. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Man erhält 4.48 g (92% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (ddd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 1.32 (s, 12H).

GC-MS (Methode 11): R_t = 4.94 min; MS (EIpos): m/z = 247 $[\text{M}]^+$.

Beispiel 6A

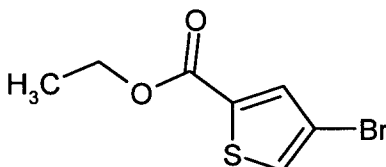
4-Bromthiophen-2-carbonsäure



1.00 g (4.13 mmol) 2,4-Dibromthiophen werden unter Argon in 15 ml Diethylether vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Es werden 2.6 ml (4.13 mmol) einer 1.6N *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan zugetropft und das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Mischung aus Trockeneis und 15 ml Diethylether gegeben und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält 0.66 g (74% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.5 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.69 (d, 1H).

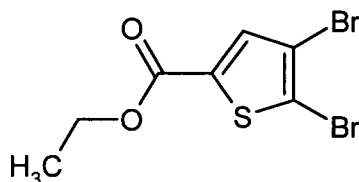
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7A**4-Bromthiophen-2-carbonsäureethylester**

663 mg (3.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A werden in 25 ml Ethanol vorgelegt, mit 0.1 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält 700 mg (89% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

GC-MS (Methode:11): R_t = 4.69 min; MS (EIpos): m/z = 234 $[\text{M}]^+$.

Beispiel 8A**4,5-Dibromthiophen-2-carbonsäureethylester**

16.5 ml (320 mmol) Brom werden in 120 ml Essigsäure vorgelegt und 10.0 g (64.0 mmol) Thiophen-2-carbonsäureethylester in 40 ml Essigsäure gelöst zugetropft. Es wird über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt, der Rückstand mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Magnesium-

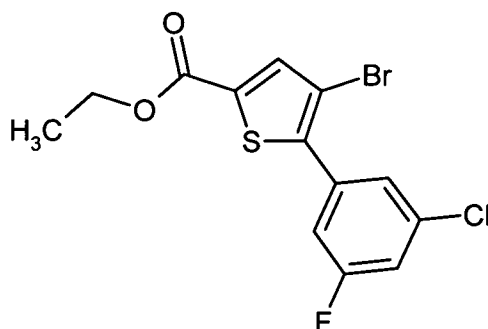
sulfat, filtriert und engt ein. Das Rohprodukt wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält 7.80 g (39% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.79 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.29 (t, 3H).

GC-MS (Methode 11): R_t = 5.55 min; MS (EIpos): m/z = 314 $[\text{M}]^+$.

Beispiel 9A

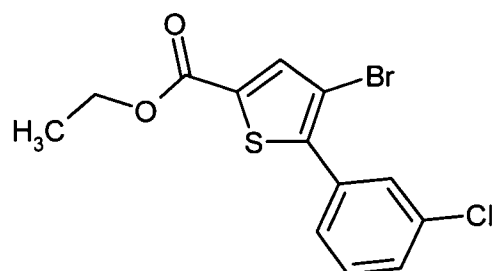
4-Brom-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester



3.71 g (11.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 2.16 g (12.4 mmol) 3-Chlor-5-fluorphenylboronsäure werden unter Argon in 125 ml entgastem Toluol/Wasser (2.2/1) vorgelegt und mit 6.75 g (63.7 mmol) Natriumcarbonat und 409 mg (0.35 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient) gereinigt. Man erhält 1.17 g (27% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.90 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

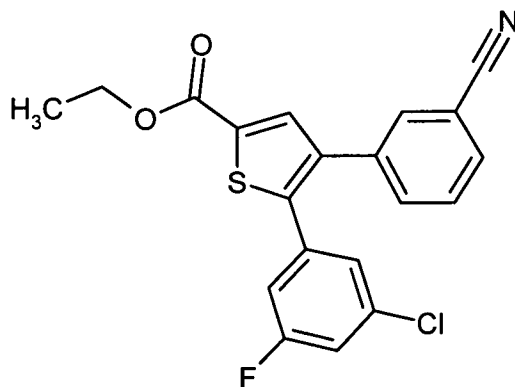
LC-MS (Methode 1): R_t = 3.22 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 10A**4-Brom-5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester**

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 8A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 9A. Man erhält 125 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.88 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 3H), 4.33 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

GC-MS (Methode 11): R_t = 7.91 min; MS (EIpos): m/z = 346 [M]⁺.

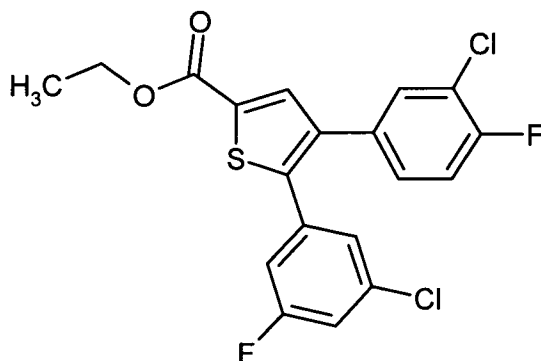
Beispiel 11A**5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-(3-cyanphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester**

400 mg (1.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A und 242 mg (1.65 mmol) 3-Cyanphenylboronsäure werden unter Argon in 15.7 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 5.8 ml (5.50 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 38.1 mg (0.03 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 130 mg (27% d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 12): R_t = 9.85 min; MS (EIpos): m/z = 385 $[M]^+$.

Beispiel 12A

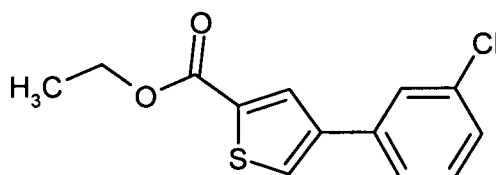
4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 9A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 11A. Man erhält 59.8 mg (46% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.96 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

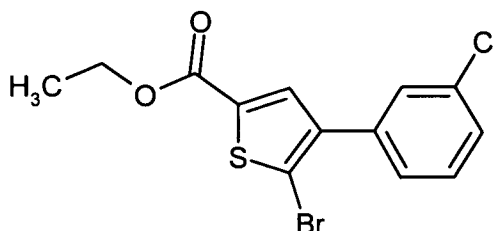
LC-MS (Methode 1): R_t = 3.36 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.

Beispiel 13A**4-(3-Chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester**

5.00 g (21.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 4.99 g (31.9 mmol) 3-Chlorphenylboronsäure werden unter Argon in 150 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 113 ml (106 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 737 mg (0.64 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird 1.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man 1N wässrige HCl-Lösung zu, extrahiert mit Essigsäureethylester, engt ein und reinigt mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Man erhält 5.60 g (88% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 267 [M+H]⁺.

Beispiel 14A**5-Brom-4-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester**

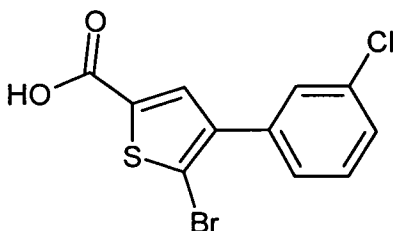
0.01 ml (0.22 mmol) Brom wird in 1 ml Essigsäure vorgelegt und 58.0 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 1 ml Essigsäure gelöst, werden zugetropft. Es wird über Nacht bei 60°C gerührt. Anschließend wird 0.01 ml (0.22 mmol) Brom zugegeben und weitere 24 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, der entstehende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 43.0 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.88 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.35 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 15A

5-Brom-4-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäure



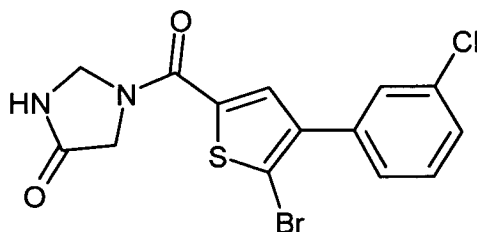
41.0 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A werden in 3 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 28.4 mg (1.19 mmol) Lithiumhydroxid und 0.8 ml Wasser versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht, gibt anschließend 1N wässrige HCl-Lösung bis zu einem sauren pH-Wert hinzu, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Man erhält 35.0 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.6 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.85 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 16A

1-[[5-Brom-4-(3-chlorphenyl)thiophen-2-yl]carbonyl]imidazolidin-4-on



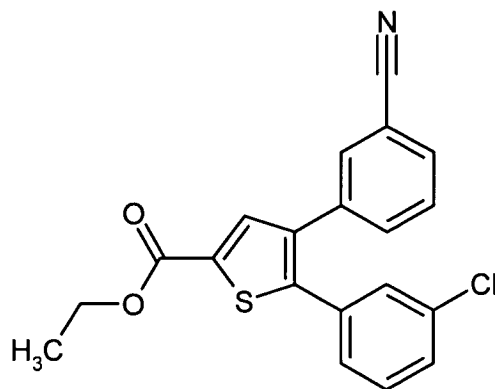
35.0 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A, 10.4 mg (0.12 mmol) 4-Imidazolidinon und 86.0 mg (0.17 mmol) PyBOP werden in 2.8 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.04 ml (0.23 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und reinigt anschließend die Reaktionsmischung über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient). Man erhält 27.0 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.77 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 5.27 (s, 0.5H), 4.85 (s, 1.5H), 4.44 (s, 1.5H), 3.95 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.80 min; MS (ESIpos): m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 17A

5-(3-Chlorphenyl)-4-(3-cyanphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester



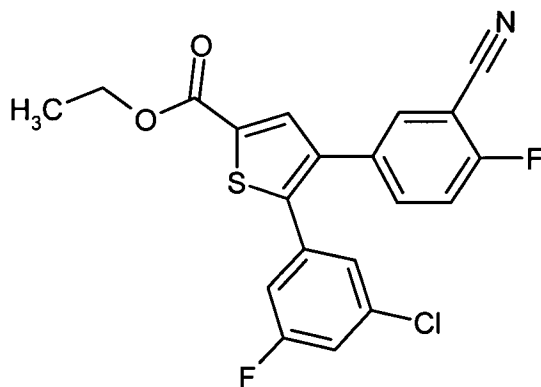
3.20 g (9.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A werden unter Argon in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 1.36 g (9.26 mmol) 3-Cyanphenylboronsäure, 9.05 g (27.8 mmol) Cäsiumcarbonat, 309 mg (0.65 mmol) Dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan und 62.4 mg (0.28 mmol) Palladium(II)acetat versetzt. Es wird drei Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient) an Kieselgel gereinigt. Man erhält 1.71 g (50% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.00 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 (dt, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.23 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 18A

5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-(3-cyan-4-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester



220 mg (0.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A werden unter Argon in 6.2 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 100 mg (0.61 mmol) 3-Cyan-4-fluorphenylboronsäure, 593 mg (1.82 mmol) Cäsiumcarbonat, 20.0 mg (0.04 mmol) Dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan und 4.0 mg (0.02 mmol)

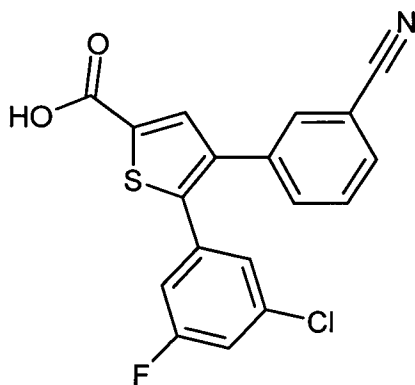
Palladium(II)acetat versetzt. Es wird über Nacht bei 50°C gerührt. Es wird erneut die gleiche Menge Katalysator und Ligand zugegeben und über Nacht bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 86.0 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.04-8.00 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19 (dt, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.12 min; MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]⁺.

Beispiel 19A

5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-(3-cyanphenyl)thiophen-2-carbonsäure



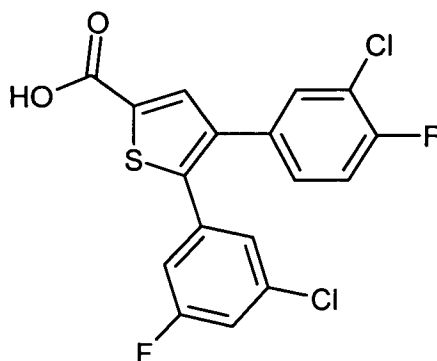
130 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A werden in 6.1 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 80.7 mg (3.37 mmol) Lithiumhydroxid und 2.0 ml Wasser versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht, gibt anschließend 1N wässrige HCl-Lösung bis zu einem sauren pH-Wert hinzu, extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Man erhält 119 mg (89% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.5 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16 (ddd, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.68 min; MS (ESIpos): m/z = 358 [M+H]⁺.

Beispiel 20A

4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäure



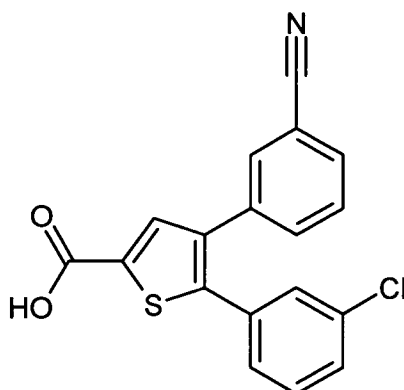
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 12A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 19A. Die organische Phase wird eingengt und durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester/Ethylacetat:Methanol 1:1-Gradient) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 0.43 g (100% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.5 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (dt, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.17 (dt, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.50 min; MS (ESI $^-$): m/z = 385 $[\text{M-H}]^-$.

Beispiel 21A

5-(3-Chlorphenyl)-4-(3-cyanphenyl)thiophen-2-carbonsäure



182 mg (0.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A werden in 2 ml Dioxan vorgelegt und mit 4.4 ml (8.80 mmol) einer 2N wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 50°C und engt anschließend ein. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, mit konzentrierter wässriger HCl-Lösung bis zu einem sauren pH-Wert versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient) gereinigt. Man erhält 159 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung.

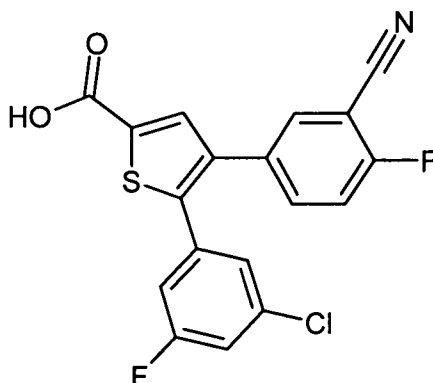
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.5 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.24 (dt, 1H).

LC-MS (Methode 9): R_t = 2.31 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 338 $[\text{M-H}]^-$.

Beispiel 22A

5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-(3-cyan-4-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäure

56



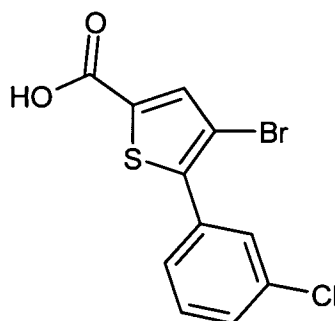
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 18A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 19A. Man erhält 82.3 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.5 (br. s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.17 (ddd, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.75 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 23A

4-Brom-5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäure



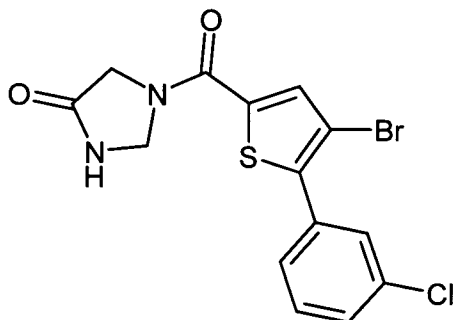
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 10A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 19A. Man erhält 1.11 g (100% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.7 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63 (dt, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.13 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 317 $[\text{M-H}]^-$.

Beispiel 24A

1-[[4-Brom-5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-yl]carbonyl]imidazolidin-4-on



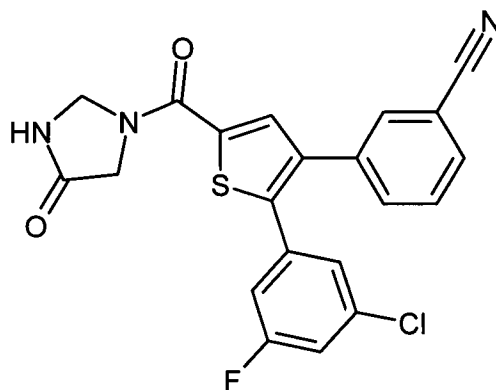
334 mg (1.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A, 332 mg (1.16 mmol) 4-Imidazolidinon und 821 mg (1.58 mmol) PyBOP werden in 7.2 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.4 ml (2.21 mmol) N,N -Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und reinigt anschließend die Reaktionsmischung über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient). Man erhält 226 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 5.24 (s, 0.5H), 4.87 (s, 1.5H), 4.41 (s, 1.5H), 3.97 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.35 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 387 $[\text{M+H}]^+$.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

3-{2-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-3-yl}benzocarbonitril



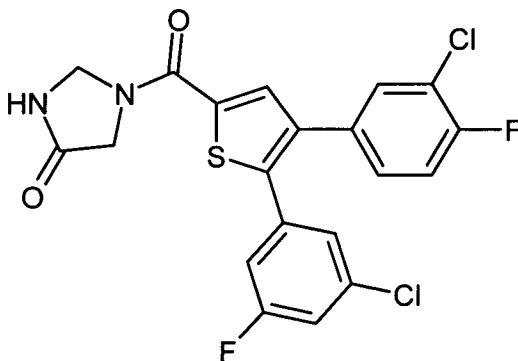
40.5 mg der Verbindung aus Beispiel 19A mit 76%iger Reinheit (0.08 mmol), 24.9 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 88.4 mg (0.17 mmol) PyBOP werden in 2 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.04 ml (0.24 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und reinigt anschließend die Reaktionsmischung über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure). Man erhält 16.8 mg (46% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.85-8.76 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.37 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 2

1-[[4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)thiophen-2-yl]carbonyl]imidazolidin-4-on



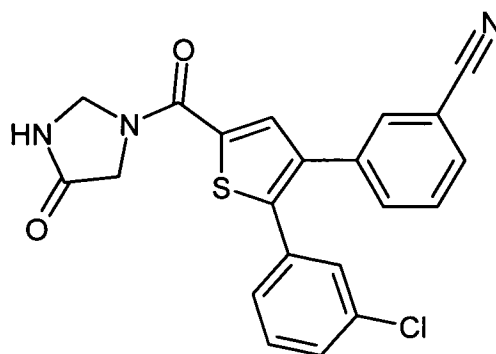
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 49.1 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1. Man erhält 40.9 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.85-8.75 (m, 1H), 7.86 (s, 0.75H), 7.75 (s, 0.25H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.16 (dt, 1H), 5.30 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.47 (s, 1.5H), 3.98 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.58 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 3

3-{2-(3-Chlorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-3-yl}benzolcarbonitril



31.3 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A, 9.5 mg (0.11 mmol) 4-Imidazolidinon und 52.7 mg (0.10 mmol) PyBOP werden in 0.7 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.02 ml (0.10 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und reinigt anschließend die Reaktionsmischung über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient). Man erhält 15.9 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung.

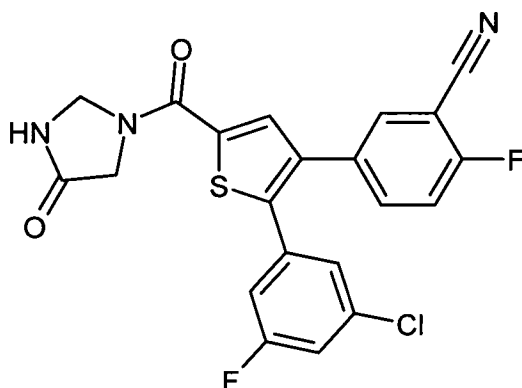
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.85-8.75 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.40 min; MS (ESIpos): m/z = 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 4

5-{2-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-3-yl}-2-fluorbenzocarbonitril

61



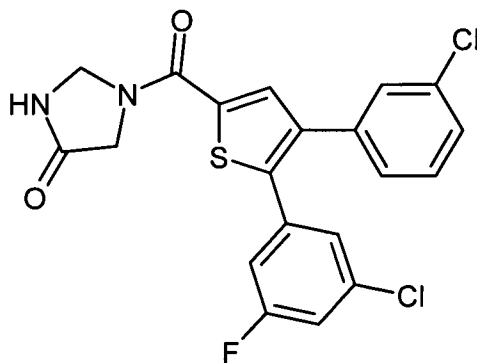
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 82.3 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1. Man erhält 35.0 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.87-8.76 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.91-7.75 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.30 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.47 (s, 1.5H), 3.98 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.39 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 5

1-[[5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-(3-chlorphenyl)thiophen-2-yl]carbonyl]imidazolidin-4-on



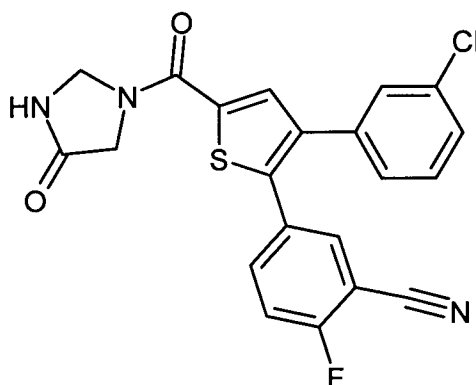
49.0 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 33.2 mg (0.19 mmol) 3-Chlor-5-fluorphenylboronsäure werden unter Argon in 1.8 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 0.7 ml (0.64 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 4.4 mg (0.004 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 12.0 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.78 (s, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.43 (dt, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14 (dt, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.13 min; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]⁺.

Beispiel 6

5-{3-(3-Chlorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-2-yl}-2-fluorbenzolcarbonitril



70.0 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 36.1 mg (0.22 mmol) 3-Cyan-4-fluorphenylboronsäure werden unter Argon in 2.1 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 0.8 ml (0.73 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 5.1 mg (0.004 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über die präpara-

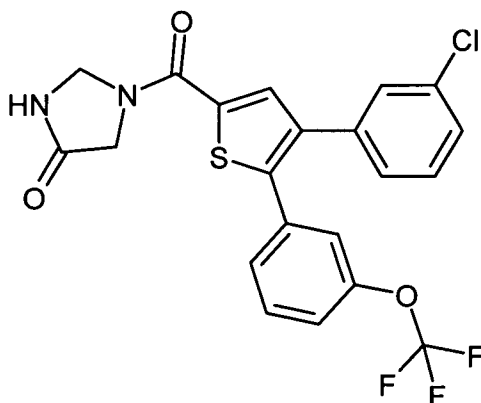
tive HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) und zusätzlich präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; Laufmittel Dichlormethan/Methanol 10/1) gereinigt. Man erhält 5.3 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (s, 1H), 7.87-7.71 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.31 (tt, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7

1-({4-(3-Chlorphenyl)-5-[3-(trifluormethoxy)phenyl]thiophen-2-yl}carbonyl)imidazolidin-4-on



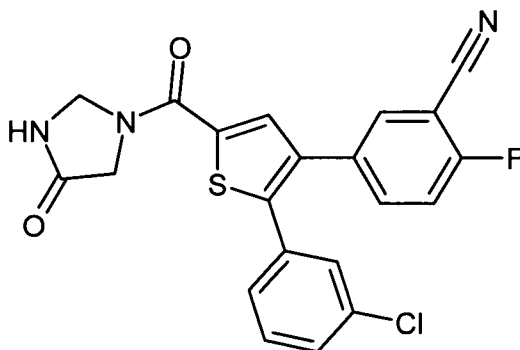
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 70.0 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 45.1 mg (0.22 mmol) 3-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 5. Man erhält 26.7 mg (39% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (s, 1H), 7.86 (s, 0.75H), 7.74 (s, 0.25H), 7.56 (t, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 8

5-{2-(3-Chlorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-3-yl}-2-fluorbenzocarbonitril



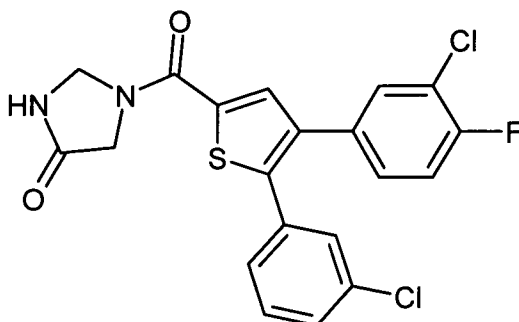
61.0 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A werden unter Argon in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 26.1 mg (0.16 mmol) 3-Cyan-4-fluorphenylboronsäure, 155 mg (0.47 mmol) Cäsiumcarbonat, 5.3 mg (0.01 mmol) Dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan und 1.1 mg (0.005 mmol) Palladium(II)acetat versetzt. Es wird 30 min bei 100°C unter Mikrowellenbestrahlung in einem geschlossenen Glasgefäß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über die präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient) gereinigt. Man erhält 23.0 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.86-8.74 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.90-7.73 (m, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.50 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 9

1-[[4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-yl]carbonyl]imidazolidin-4-on



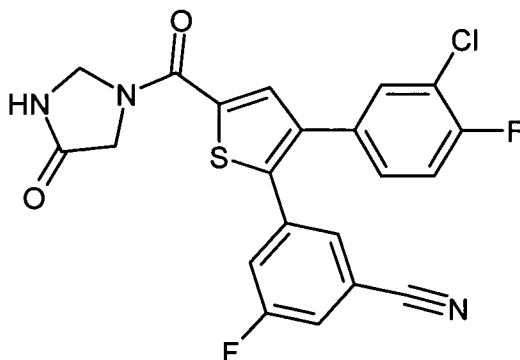
70.0 mg der Verbindung aus Beispiel 24A mit 76%iger Reinheit (0.14 mmol) und 47.5 mg (0.27 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure werden unter Argon in 2.6 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 1.0 ml (0.91 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 6.3 mg (0.005 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird 5 min bei 150°C unter Mikrowellenbestrahlung in einem geschlossenen Glasgefäß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) und zusätzlich präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; Laufmittel Essigsäureethylester) gereinigt. Man erhält 8.0 mg (13% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.82-8.75 (m, 1H), 7.87-7.71 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 2H), 5.30 (s, 0.5H), 4.88 (s, 1.5H), 4.47 (s, 1.5H), 3.98 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.54 min; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]⁺.

Beispiel 10

3-[3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-2-yl]-5-fluorbenzolcarbonitril



1.50 g (4.78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden unter Argon in 75 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 1.30 g (5.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A, 4.67 g (14.3 mmol) Cäsiumcarbonat, 159 mg (0.33 mmol) Dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan und 32.0 mg (0.14 mmol) Palladium(II)acetat versetzt. Es wird über Nacht bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man Wasser hinzu, extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 1.05 g 4-Brom-5-(3-cyan-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

Die Hälfte des so erhaltenen Feststoffs und 517 mg (2.96 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure werden unter Argon in 21 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und mit 7.9 ml (7.41 mmol) wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10%ig) und 51.0 mg (0.04 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird über Nacht bei 80°C gerührt. Anschließend engt man ein, gibt 1N wässrige HCl-Lösung bis zu einem sauren pH-Wert zu, extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1%

Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 41.7 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-cyan-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureethylester.

GC-MS (Methode 11): $R_t = 9.26$ min; MS (EIpos): $m/z = 403$ [M]⁺.

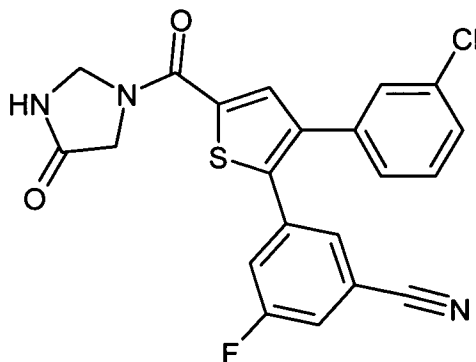
Der so erhaltene Feststoff wird in 1.8 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 24.7 mg (1.03 mmol) Lithiumhydroxid und 0.6 ml Wasser versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht, gibt anschließend 1N wässrige HCl-Lösung bis zu einem sauren pH-Wert hinzu, extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Man erhält 29.8 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-cyan-5-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäure. Dieser Feststoff, 16.0 mg (0.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 56.8 mg (0.11 mmol) PyBOP werden in 2 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0.04 ml (0.23 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und reinigt anschließend die Reaktionsmischung über präparative HPLC (RP18-Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure). Man erhält 7.4 mg (1% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.85$ -8.76 (m, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 7.88 (s, 0.75H), 7.76 (s, 0.25H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.54 (dt, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 444$ [M+H]⁺.

Beispiel 11

3-{3-(3-Chlorphenyl)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-yl)carbonyl]thiophen-2-yl}-5-fluorbenzolcarbonitril



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 8A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 10. Man erhält 8.2 mg (1% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.83-8.76 (m, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 7.89-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.43 (ddd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1.5H), 4.48 (s, 1.5H), 3.99 (s, 0.5H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

DMSO	Dimethylsulfoxid
FKS	Fötales Kälber Serum (Biochrom AG, Berlin, Deutschland)
PBS	Phosphate buffered saline
MTP	Mikrotiterplatte
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay

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

In vitro Assays**Biochemischer Reverse Transkriptase Assay**

Es wird der „Reverse Transcriptase Assay, colorimetric“ (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) entsprechend den Herstellerangaben verwendet. Die Prüfsubstanzen werden in DMSO gelöst und in 5er Schritten verdünnt in dem Test eingesetzt (DMSO Endkonzentration 1%). Die resultierenden Werte der photometrischen Auswertung (405/492 nm) sind bei der Negativkontrolle (Ansatz ohne Reverse Transkriptase) kleiner 0,1 und liegen bei der Positivkontrolle (Ansatz ohne Prüfsubstanz) im Bereich von 1,5. Die IC_{50} -Werte der Prüfsubstanzen werden als die Konzentration der Prüfsubstanzverdünnung ermittelt, bei der die gemessene optische Dichte 50% der Positivkontrolle beträgt.

Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die Reverse Transkriptase Aktivität hemmen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengefasst.

Light Assay mit wildtyp und Inhibitor-resistenten HI-Reporterviren

Für diesen Assay werden HIV-1_{NL4-3} Reporterviren verwendet, die anstelle des *nef* Gens das *lu164* Gen (Luziferase 164) tragen. Die Viren werden durch Transfektion von 293T-Zellen mit dem entsprechenden proviralen pNL4-3 Plasmid generiert (Lipofectamine Reagent, Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland). Ausgehend von der proviralen Plasmid-DNA werden mit dem „QuikChange II XL Site-Directed Mutagenesis Kit“ (Stratagene, Cedar Creek, Texas, USA) Viren mit definierten Resistenzmutationen im Reverse Transkriptase Gen hergestellt. Es werden u.a. folgende Mutationen generiert: A98G, A98G-K103N-V108I, A98S, F227C, F227L, G190A, G190S, K101E, K101Q-K103N, K103N, K103N-F227L, K103N-G190A, K103N-G190S, K103N-M230L, K103N-N348I, K103N-P225H, K103N-V108I, K103N-V108I-P225H, K103N-V179F-Y181C, K103N-Y181C, K103N-Y181C-G190A, L100I, L100I-K103N, L100I-K103N-V179I-Y181C, L100I-K103N-Y181C, L234I, N348I, P225H, P236L, V106A, V106A-E138K, V106A-F227C, V106A-F227L, V106I, V106I-Y188L, V106M, V108I, V179F-Y181C, V179I, V179I-Y181C, Y181C, Y181C-G190A, Y181C-M230L, Y181I, Y188L. Mit diesen Reporterviren infizierte MT4 7F2 Zellen sekretieren Luziferase ins Medium, was die luminometrische Quantifizierung der Virusreplikation ermöglicht.

Für den Ansatz einer 96-well MTP werden 3 Millionen MT4 7F2 Zellen pelletiert, in 1 ml RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland)/10% FKS/10% AIM-V (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) suspendiert und zusammen mit einer geeigneten Menge des entsprechenden HIV-1_{NL4-3} Reportervirus für 2 Stunden bei 37°C inkubiert (Pelletinfection). Nicht adsorbierte Viren werden anschließend mit PBS ausgewaschen, die infizierten Zellen wieder pelletiert und in 8 ml RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot/2% oder 10% FKS/10% AIM-V suspendiert. Davon werden 80 µl pro Well in eine weiße 96-well MTP zu 20 µl Prüfschubstanz in geeigneter Verdünnung pipettiert. Um Randeffekte zu vermeiden werden die Randwells der MTP nicht für Schubstanzverdünnungen verwendet. Die zweite vertikale Reihe der MTP enthält nur infizierte Zellen (Viruskontrolle) und die elfte vertikale Reihe nur nicht infizierte Zellen (Zellkontrolle) jeweils in RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot/2% oder 10% FKS/10% AIM-V. Die übrigen Wells der MTP enthalten die erfindungsge-

mäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen ausgehend von der dritten vertikalen Reihe, von der aus die Prüfsubstanzen in 3er Schritten bis zur zehnten vertikalen Reihe 3⁷-fach verdünnt werden. Die Prüfsubstanzen sind in DMSO gelöst, wobei die DMSO Endkonzentration im Testansatz 1% beträgt. Die Testansätze werden 5 Tage bei 37°C/5% CO₂ inkubiert und nach Zugabe von 15 µl Lu164-Substrat (5 mg/ml Coelenterazin gelöst in 30 µM Glutathion/DMSO, 100 mM NaCl, 1 M MES, 100 mM Glutathion) luminometrisch ausgewertet. Die resultierenden Werte liegen bei der Viruskontrolle im Bereich von 1.000.000 RLUs (relative Lichteinheiten) und bei der Zellkontrolle bei 300 bis 400 RLUs. Die EC₅₀-Werte der Prüfsubstanzen werden als die Konzentration ermittelt, bei der die in RLUs gemessene Virusreplikation 50% der unbehandelten infizierten Zellen beträgt.

Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die HIV-Replikation hemmen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengefasst.

PBL- und H9-Assay mit wildtyp HIV-1

Primäre menschliche Blutlymphozyten (PBLs) werden über Ficoll-Paque Leucosep Röhrchen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) aus Blut isoliert und in RPMI 1640 Medium (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland)/10% FKS mit Phytohemagglutinin (90 µg/ml) und Interleukin-2 (40 U/ml) 3 Tage stimuliert.

Für den Ansatz einer 96-well MTP werden 3 Millionen PBLs pelletiert, in 1 ml RPMI 1640 Medium/10% FKS suspendiert und zusammen mit einer geeigneten Menge HIV-1_{LAI} (NIH AIDS Research & Reference Reagent Program, Germantown, USA) für 2 Stunden bei 37°C inkubiert (Pelletinfektion). Nicht adsorbierte Viren werden anschließend mit PBS ausgewaschen, die infizierten Zellen wieder pelletiert und in 18ml RPMI 1640 Medium/10% FKS/Interleukin-2 (40U/ml) suspendiert. Davon werden 180 µl pro well in eine weiße 96-well MTP zu 20 µl Prüfsubstanz in geeigneter Verdünnung pipettiert. Alternativ wird das HIV nach Zubereitung der Substanzverdünnungen in der MTP zusammen mit den Zellen zupipettiert und wird nicht mehr

ausgewaschen (Überstandsinfektion). Um Randeffekte zu vermeiden werden die Randwells der MTP nicht für Substanzverdünnungen verwendet. Die zweite vertikale Reihe der MTP enthält nur infizierte Zellen (Viruskontrolle) und die elfte vertikale Reihe nur nicht infizierte Zellen (Zellkontrolle) jeweils in RPMI 1640 Medium/10% FKS/Interleukin-2 (40 U/ml). Die übrigen Wells der MTP enthalten die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen ausgehend von der dritten vertikalen Reihe, von der aus die Prüfsubstanzen in 3er Schritten bis zur zehnten vertikalen Reihe 3⁷-fach verdünnt werden. Die Prüfsubstanzen sind in DMSO gelöst, wobei die DMSO Endkonzentration im Testansatz 1% beträgt. Die Testansätze werden bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Nach 5 und 7 Tagen erfolgt die Abnahme von jeweils 50 µl zellfreiem Überstand aus jedem Well zur Bestimmung der enthaltenen p24 Menge mittels p24 ELISA (HIV-1 p24^{CA} Antigen Capture Assay Kit, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, USA). Aus den resultierenden Werten der photometrischen Auswertung (450/620 nm) werden die EC₅₀-Werte der Prüfsubstanzen als die Konzentration ermittelt, bei der die p24 Menge 50% der unbehandelten infizierten Zellen beträgt.

Alternativ werden H9-Zellen (ATCC, Wesel, Deutschland) anstelle von PBLs zum Test der Prüfsubstanzen eingesetzt. H9-Zellen werden nach oben beschriebenen Muster in RPMI 1640 Medium mit 2% oder 10% FKS als HIV-1_{LAI} Überstandsinfektion 5 Tage bei 37°C/5% CO₂ inkubiert (20 µl Substanzverdünnung und 80 µl Zellen/Virus pro Well). Anschließend wird je Well 10 µl AlamarBlue (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) zugegeben und die MTPs werden für 3 Stunden bei 37°C inkubiert, bevor die fluorimetrische Auswertung erfolgt (544/590 nm). Die resultierenden Werte liegen bei den unbehandelten nicht infizierten Zellen bei etwa 40.000 und bei den unbehandelten infizierten Zellen bei etwa 7.000. Im niedrigen Konzentrationsbereich werden die EC₅₀-Werte der Prüfsubstanzen als die Konzentration ermittelt, bei der die Fluoreszenz 50% der unbehandelten nicht infizierten Zellen beträgt (jeweils abzüglich der Werte der unbehandelten infizierten Zellen). Außerdem werden im hohen Konzentrationsbereich die CC₅₀-Werte der Prüfsubstanzen als die Konzentration ermittelt, bei der die Fluoreszenz 50% der unbehandelten nicht infizierten Zellen beträgt (jeweils abzüglich der Werte der unbehandelten infizierten Zellen).

Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die HIV-Replikation hemmen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengefasst.

Assay zur Bestimmung der zytotoxischen Wirkung der Prüfsubstanzen

Zur Bestimmung der zytotoxischen Wirkung der Prüfsubstanzen in nicht infizierten Zellen werden die Substanzen in entsprechenden Konzentrationen auf durchsichtige 96-well MTPs pipettiert und mit nicht infizierten Zellen (z.B. H9, PBLs, THP-1, MT4 7F2, CEM, Jurkat) inkubiert (analog zu den oben beschriebenen Assays). Nach 5 Tagen wird zu den Testansätzen je Well 1/10 Volumen AlamarBlue zugegeben und die MTPs werden für 3 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend erfolgt die fluorimetrische Auswertung (544/590 nm). Die resultierenden Werte liegen bei nicht behandelten Zellen je nach Zellart zwischen 20.000 und 40.000. Die CC₅₀-Werte der Prüfsubstanzen werden als die Konzentration ermittelt, bei der die Fluoreszenz 50% der unbehandelten Zellen beträgt. Prüfsubstanzen, die im Konzentrationsbereich der Wirkung zytotoxische Befunde zeigen, werden nicht in ihrer antiviralen Wirksamkeit bewertet.

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (nM) RT-Assay	EC ₅₀ (nM) H9 Zellen HIV-1 _{LAI} 10% FKS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 Zellen HIV-1 _{NL4-3} Wt 2% FKS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 Zellen HIV-1 _{NL4-3} K103N-Y181C 2% FKS
Beispiel 1		9	1	45
Beispiel 2	920	68	20	176
Beispiel 3	740	71	5	100
Beispiel 4		12	<1.5	44
Beispiel 5	2170	85	21	258
Beispiel 6		900	165	348
Beispiel 7		1410	100	150
Beispiel 8		103	5	121
Beispiel 9		593	35	260
Beispiel 10		34	5	40
Beispiel 11		22	2	123

In vivo Assay**Tiermodell:**

NOD Scid Mäuse, in der Regel 5 – 6 Wochen alt, werden von kommerziellen Züchtern (z. B. Taconic oder Jackson Laboratory) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Eine definierte Anzahl von Zellen (z. B. 5×10^6 T-Zellen (z. B. C8166)) wird mit einer geeigneten m.o.i. (z.B. 0.01 TCID₅₀) mit HIV infiziert. Die infizierten Zellen werden in Kollagenschwämme eingebracht. Die so vorbehandelten Schwämme werden den Mäusen unter die Rückenhaut implantiert. Die Mäuse werden einmal oder mehrfach täglich peroral, intraperitoneal, subcutan oder intravenös behandelt, wobei die erste

Behandlung vor der Implantation liegen kann. Die Behandlungsgruppen umfassen in der Regel 10 Mäuse. Mindestens eine Gruppe wird mit Placebo behandelt, mindestens eine Gruppe mit einer bekanntermaßen wirksamen Substanz (= Positivkontrolle) und in der Regel mehrere Gruppen mit der erfindungsgemäßen Substanz. Die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Substanz liegt zwischen 0.01 mg und 100 mg pro kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in 2% DMSO/0.5% Methylcellulose in PBS oder einer anderen geeigneten Mischung, die die Löslichkeit der Substanzen unterstützt. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel viereinhalb Tage. Nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere getötet und die Schwämme entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau aus dem Schwamm gewonnen.

Aus den Zellen wird Gesamt-RNA gewonnen, die in der quantitativen PCR auf den Gehalt an Virus-RNA überprüft wird. Die Menge an Virus-RNA wird anhand der Menge eines house-keeping Gens (z. B. GAPDH) normalisiert. Ermittelt wird die Menge an HIV-RNA nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe. Wurde ein HIV verwendet, das eine Luziferase trägt, kann zusätzlich oder ersatzweise eine Luziferase-Messung durchgeführt werden. In diesem Fall wird die HIV-Menge über die Höhe des Luziferase-Signals bestimmt, da es in diesem Fall als Maß für die Virusreplikation dient. Die statistische Auswertung erfolgt mittels geeigneter Computerprogramme, z. B. Graph Pad Prism.

B) Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften**In vivo Studien**

Zur Bestimmung der *in vivo* Pharmakokinetik werden die Testsubstanzen Mäusen, Ratten und Hunden intravenös und oral appliziert. Bei intravenösen Studien wird zur Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Testsubstanzen eine Dosis von 0.5 mg/kg in allen Spezies gewählt. Bei oraler Gabe wird den Nagern 3 mg/kg appliziert, Hunden 1 mg/kg. Die Testsubstanzen werden zur intravenösen Gabe für Nager in 99% Plasma, 1% DMSO formuliert, bei oraler Gabe in PEG 400, Ethanol und Wasser in variierenden Anteilen. Letzteres Vehikel wird bei Hunden für beide Applikationsrouten verwendet.

Männliche Wistar Ratten werden vor Applikation der Testsubstanzen katheterisiert, so dass die Blutproben mit Hilfe des gelegten Katheters oder durch Punktion der Vena cava zu verschiedenen Zeitenpunkten über ein Intervall von 2 min bis zu 26 h entnommen werden können.

Weiblichen BalbC Mäusen werden die Testsubstanzen als bolus Injektion intravenös appliziert, die Probengewinnung erfolgt in diesem Falle ausschließlich durch Punktion der Vena cava über ein Intervall von 2 min bis zu 26 h. Bei weiblichen Beagle Hunden erfolgt die Applikation ausschließlich durch eine 15 minütige intravenöse Infusion. Die Proben werden durch Punktion der Vena brachialis oder der Vena jugularis über ein Intervall von 10 min bis zu 26 h gewonnen.

Die quantitative Bestimmung der Substanzen erfolgt aus dem gewonnenen Tierplasma und Eichproben, die in Plasma eingestellt werden. Die Plasmaproteine werden durch Fällung mit Acetonitril (ACN) entfernt. Anschließend werden die Proben mittels HPLC auf einer Agilent 1100 LC Anlage (Agilent, Santa Clara, Californien, USA) unter Verwendung unterschiedlicher Säulen, z.B. Luna C8, LichroCart Purospher Star RP18e aufgetrennt. Das HPLC System ist über ein Turbo Ion Spray

Interface an ein Triple Quadropole Massenspektrometer API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) gekoppelt. Die Auswertung des Plasmakonzentrations-Zeitverlaufs erfolgt unter Einsatz eines internen Standards und Verwendung eines validierten Kinetikauswerteprogramms.

Neben Studien zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter der Testsubstanzen *in vivo* werden Bestimmungen der relativen Bioverfügbarkeit aus Suspension (Formulierung: Tylose Suspension) versus Lösung in der Ratte sowie Hochdosisstudien im Vorfeld von Wirkversuchen und toxikologischen Studien in Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt.

Plasmastabilität

Das verwendete Plasma der unterschiedlichen Spezies (BalbC Maus, Wistar Ratte, Beagle Hund und Mensch) wird durch Blutabnahme, in mit Li-Heparin beschichtete Monovetten und anschließender Zentrifugation, frisch gewonnen. Zur Bestimmung der Plasmastabilität der Testsubstanzen wird je 500 ng/ml bei 37°C, zu je 2 ml in Plasma inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten, über ein Intervall bis zu 3 h, werden Proben dem Inkubationsgefäß entnommen. Die gewonnenen Proben werden mit ACN gefällt, um die Umsetzung zu stoppen und die Plasmaproteine abzutrennen. Die Proben werden äquivalent zu den *in vivo* Studien analysiert.

Mikrosomale und Hepatozyten Inkubationen

Inkubationen mit Lebermikrosomen verschiedener Spezies (BalbC Maus, Wistar Ratte, Beagle Hund, Mensch) werden in einem Gesamtvolumen von 1.5 ml bei 37°C auf einem modifizierten Multiprobe II® Robotersystem (Canberra Packard) bzw. Janus® Robotersystem (Perkin Elmer) durchgeführt.

Die Inkubationsmischungen enthalten jeweils 0.5 µg/ml Testsubstanz sowie 0.2 - 0.5 mg/ml mikrosomales Protein. Zusätzlich wird 0.05 M Phosphatpuffer (pH = 7.4),

1 mM EDTA, 5 mM Glucose-6-phosphat und 1.5 U/ml Glucose-6-phosphat Dehydroxygenase aus *Leuconostoc Mesenteroides* zugesetzt. Die mikrosomale Inkubation wird durch Zugabe von NADP⁺ (Endkonzentration: 1 mM) gestartet.

Zur Bestimmung der metabolischen Stabilität der Testsubstanzen in frisch isolierten und kultivierten Ratten-, Hunde-, und Humanhepatozyten werden jeweils 1 Millionen Zellen/ml verwendet. Äquivalent dem mikrosomalen Assay werden den Hepatozyten jeweils 0.5 µg/ml Testsubstanz zugesetzt.

Nach 2, 5, 10, 20, 30, 45 und 60 min, oder nach 2, 10, 20, 30, 50, 70 und 90 min bei stabileren Verbindungen, werden 125 µl aus dem jeweiligen Inkubationsansatz entnommen und mit ACN versetzt, um die enzymatischen Reaktionen zu stoppen. Nach der Zentrifugation werden die Proben mittels LC-MS/MS (API 2000 oder 3000, Applied Biosystems) analysiert. „CL_{blood} well-stirred“- und „F_{max} well-stirred“-Werte werden aus den jeweiligen Halbwertszeiten der Verbindungen in den mikrosomalen Inkubationen errechnet. Der Substratabbau kann mit folgenden Formeln beschrieben werden (Houston JB, Utility of in-vitro drug-metabolism data in predicting in-vivo metabolic-clearance, Bioch. Pharm. 47 (9) 1469- 1479 (1994); Obach RS; Baxter JG; Liston TE; Silber BM; Jones BC; MacIntyre F; Rance DJ; Wastall P, The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data, J. Pharmacol. Exp. Ther. 283 (1) 46- 58 (1997)):

$$CL'_{\text{intrinsic}} [\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})] = (0.693/\text{in vitro } t_{1/2} [\text{min}]) \cdot (\text{Lebergewicht } [\text{g Leber/kg Körpergewicht}]) \cdot (\text{mikrosomales Protein } [\text{mg}]/\text{Lebergewicht } [\text{g}]) / (\text{mikrosomales Protein } [\text{mg}]/\text{Inkubationsvolumen } [\text{ml}])$$

Die Blut-Clearance „CL_{blood}“ wird ohne die Berücksichtigung von Proteinbindungen durch das „well-stirred“ Modell beschrieben (Pang KS; Rowland M, Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the

hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance, J Pharmacokinet Biopharm 5 (6): 625-53 (1977)):

$$CL_{\text{blood well-stirred}} [l/(h \cdot kg)] = (Q_H [l/(h \cdot kg)] \cdot CL'_{\text{intrinsic}} [l/(h \cdot kg)]) / (Q_H [l/(h \cdot kg)] + CL'_{\text{intrinsic}} [l/(h \cdot kg)])$$

Für die Ratten beträgt das spezifische Lebergewicht 32 g/kg Körpergewicht und der hepatische Blutfluss 4.2 l/(h·kg). Der spezifische mikrosmale Proteingehalt der Rattenleber wurde mit 40 mg/g Leber veranschlagt. Die spezifischen Hochrechnungsfaktoren weiterer Spezies sind in folgender Tabelle wiedergegeben und beruhen zum Teil auf Literaturdaten, zum Teil auf eigenen Bestimmungen. Für Hepatozyten wird eine Zellzahl von 110 Mio/g Leber bei allen Spezies zur Berechnung herangezogen.

	Maus m	Maus w	Ratte m	Hund m/w	Mensch m/w
Mikrosomales Protein/g Leber [mg]	40	40	40	40	40
Leber [g]/kg Körpergewicht	50	43	32	39	21
Leberblutfluss [l/(h·kg)]	5.4	5.4	4.2	2.1	1.32

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**Zusammensetzung:**

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

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

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

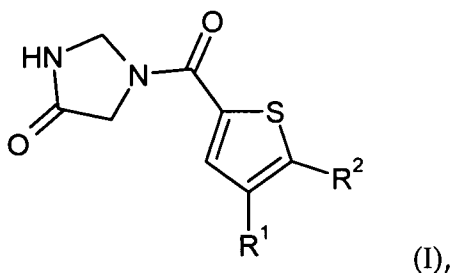
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v. Lösung:

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein können, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-

Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein können, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

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

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy, und

R² für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

worin

(C₁-C₄)-Alkoxy seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten substituiert sein kann, die ausgewählt werden aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl- und Heterocyclyl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

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

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Phenyl steht,

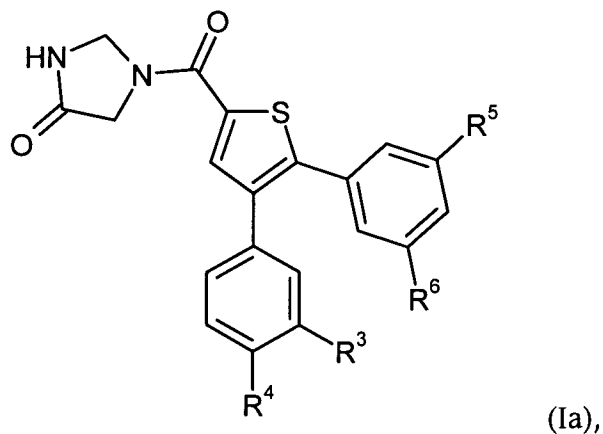
wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Methoxy, und

R^2 für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und (C₁-C₃)-Alkoxy,

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

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entspricht, in welcher

R^3 für Halogen oder Cyano steht,

R^4 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R⁵ für Halogen, Cyano oder Trifluormethyl steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder Halogen steht,

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

5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R³ für Fluor, Chlor oder Cyano steht,

R⁴ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

R⁵ für Fluor, Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

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

6. Verbindung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R³ für Chlor oder Cyano steht,

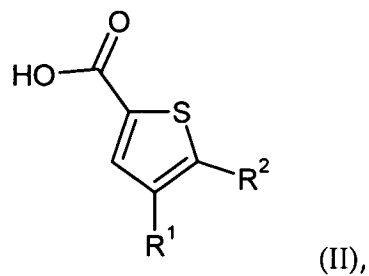
R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Chlor oder Cyano steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

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

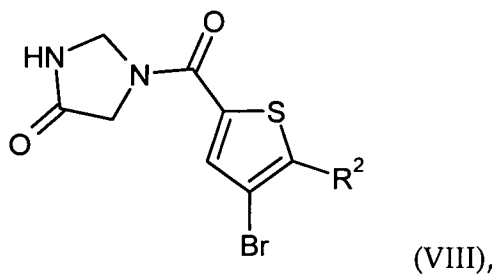


in welcher

R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Imidazolidin-4-on oder einem Salz von Imidazolidin-4-on umgesetzt wird.

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



in welcher

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen mit einer Verbindung der Formel

R¹-Q (V),

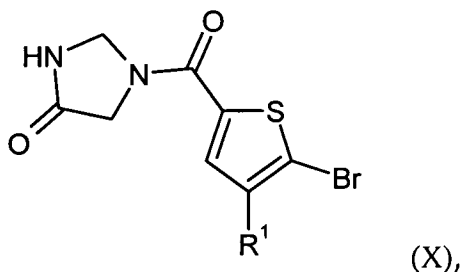
in welcher

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

Q für -B(OH)₂, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder -BF₃-K⁺ steht,

umgesetzt wird.

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



in welcher

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen mit einer Verbindung der Formel

R²-Q (VII),

in welcher

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

Q für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3 \cdot K^+$ steht,

umgesetzt wird.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von retroviralen Erkrankungen.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die retrovirale Erkrankung eine Infektion mit dem HI-Virus ist.
14. Arzneimittel enthalten mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff.
15. Arzneimittel enthalten mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit einem inerten nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
16. Arzneimittel nach Anspruch 14 oder 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von retroviralen Erkrankungen.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die retrovirale Erkrankung eine Infektion mit dem HI-Virus ist.
18. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens ei-

ner Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 14 bis 17.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D409/06 A61P31/12 A61K31/4178

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROMERO D L ET AL: "discovery, synthesis and bioactivity of bis(heteroaryl)piperazines.1.A Novel Class of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 7, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 999-1014, XP002345620 ISSN: 0022-2623 page 1002; compound 34	1-18
A,P	WO 2009/115252 A2 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; SCHOHE-LOOP RUDOLF [DE]; WELKER REINHOLD [D]) 24 September 2009 (2009-09-24) claim 1	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2010

Date of mailing of the international search report

17/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/008992

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2009/115213 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; THEDE KAI [DE]; GRESCHAT SUSANNE [DE]; WILD) 24 September 2009 (2009-09-24) claim 1 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/008992

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2009115252 A2	24-09-2009	DE 102008015032 A1	24-09-2009
W0 2009115213 A1	24-09-2009	DE 102008015033 A1	24-09-2009
		PE 17182009 A1	11-12-2009
		UY 31717 A1	31-08-2009

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D409/06 A61P31/12 A61K31/4178

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61P A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ROMERO D L ET AL: "discovery, synthesis and bioactivity of bis(heteroaryl)piperazines.1.A Novel Class of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 37, Nr. 7, 1. Januar 1994 (1994-01-01), Seiten 999-1014, XP002345620 ISSN: 0022-2623 Seite 1002; Verbindung 34	1-18
A,P	WO 2009/115252 A2 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; SCHOHE-LOOP RUDOLF [DE]; WELKER REINHOLD [D]) 24. September 2009 (2009-09-24) Anspruch 1	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/03/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Duval, Eric

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	WO 2009/115213 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; THEDE KAI [DE]; GRESCHAT SUSANNE [DE]; WILD) 24. September 2009 (2009-09-24) Anspruch 1 -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/008992

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009115252 A2	24-09-2009	DE 102008015032 A1	24-09-2009
WO 2009115213 A1	24-09-2009	DE 102008015033 A1	24-09-2009
		PE 17182009 A1	11-12-2009
		UY 31717 A1	31-08-2009