



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 34 104 T2** 2007.06.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 066 247 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 34 104.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/07149**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 915 185.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/050230**

(86) PCT-Anmeldetag: **31.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.06.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 237/32** (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

80060 P **31.03.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

**Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass.,
US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

TUNG, D., Roger, Arlington, MA 01274, US;

FARMER, J., Luc, Foxboro, MA 02035, US;

BHISSETTI, R., Govinda, Lexington, MA 02173, US

(54) Bezeichnung: **INHIBITOREN VON SERINPROTEASEN, INSBESONDERE VON HEPATITIS C VIRUS NS3 PROTE-
ASE**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Proteaseinhibitoren verwendbar sind, insbesondere als Serinproteaseinhibitoren, und genauer gesagt als Hepatitis C-NS3-Proteaseinhibitoren. Als solche agieren sie, indem sie den Lebenszyklus des Hepatitis C-Virus stören, und sind auch als antivirale Wirkstoffe verwendbar.

[0002] Diese Erfindung betrifft auch Arzneimittel, die diese Verbindungen umfassen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Arzneimittel sind besonders gut geeignet zum Hemmen der HCV-NS3-Proteaseaktivität und folglich können sie vorteilhaft als Therapeutika gegen das Hepatitis C-Virus und andere Viren, die zur Proliferation auf eine Serinprotease angewiesen sind, verwendet werden. Diese Erfindung betrifft auch Verfahren zum Hemmen der Aktivität von Proteasen, einschließlich der Hepatitis C-Virus-NS3-Protease und anderer Serinproteasen, mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und verwandten Verbindungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Infektion mit dem Hepatitis C-Virus („HCV“) ist ein zwingendes humanmedizinisches Problem. HCV wird als das verursachende Agens für die meisten Fälle von Nicht-A-Nicht-B-Hepatitis anerkannt, mit einer geschätzten Seroprävalenz bei Menschen von 1% global [Purcell, R.H., „Hepatitis C virus: Historical perspective and current concepts“ FEMS Microbiology Reviews 14, S. 181–192 (1994); Van der Poel, C.L., „Hepatitis C Virus. Epidemiology, Transmission and Prevention in Hepatitis C Virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion, H.W. Reesink, Hrsg., (Basel: Karger), S. 137–163 (1994)]. Vier Millionen Individuen können alleine in den Vereinigten Staaten infiziert sein [Alter, M.J. und Mast, E.E., „The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am. 23, S. 437–455 (1994)].

[0004] Auf die erste HCV-Exposition hin entwickeln nur etwa 20% der infizierten Individuen eine akute klinische Hepatitis, während andere die Infektion spontan zu überwinden scheinen. In den meisten Fällen jedoch, etabliert das Virus eine chronische Infektion, die über Jahrzehnte fortbesteht [Iwarson, S. „The Natural Course of Chronic Hepatitis“ FEMS Microbiology Reviews 14, S. 201–204 (1994)]. Dies führt normalerweise zu rezidivierender und sich zunehmend verschlechternder Leberentzündung, die oft zu schwereren Krankheitszuständen führt, wie z.B. Zirrhose und Leberzellkarzinom [Kew, M.C., „Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma“, FEMS Microbiology Reviews, 14, S. 211–220 (1994); Saito, I., et al. „Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma“ Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, S. 6547–6549 (1990)]. Leider gibt es keine breit wirksamen Behandlungen für die schwächende Progression der chronischen HCV.

[0005] Das HCV-Genom codiert ein Polyprotein von 3010–3033 Aminosäuren [Choo, Q.-L., et al. „Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, S. 2451–2455 (1991); Kato, N. et al., Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, S. 9524–9528 (1990); Takamizawa, A. et al., „Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers“, J. Virol., 65, S. 1105–1113 (1991)]. Man nimmt an, dass die nichtstrukturellen (NS) HCV-Proteine die essentielle katalytische Maschinerie für die Virusreplikation bereitstellen. Die NS-Proteine werden durch proteolytische Spaltung des Polyproteins erhalten [Bartenschlager, R. et al., „Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions“, J. Virol., 67, S. 3835–3844 (1993); Grakoui, A. et al. „Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites“, J. Virol., 67, S. 2832–2843 (1993); Grakoui, A. et al., Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products“, J. Virol., 67, S. 1385–1395 (1993); Tomei, L. et al., „NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein“, J. Virol., 67, S. 4017–4026 (1993)].

[0006] Das HCV NS-Protein 3 (NS3) enthält eine Serinproteaseaktivität, die hilft, die Mehrheit der viralen Enzyme zu verarbeiten, und wird somit als essentiell für die Virusreplikation und -infektiosität betrachtet. Es ist bekannt, dass Mutationen in der Gelbfiebervirus-NS3-Protease die Virusinfektiosität herabsetzen [Chambers, T.J. et al., „Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, S. 8898–8902 (1990)]. Von den ersten 181 Aminosäuren von NS3 (Reste 1027–1207 des viralen Polyproteins) ist gezeigt worden, dass sie die Serinproteasedomäne von NS3, die alle vier nachgeschalteten Stellen des HCV-Polyproteins verarbeitet, enthalten [C. Lin et al., „Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics“, J. Virol., 68, S. 8147–8157 (1994)].

[0007] Die HCV-NS3-Serinprotease, und ihr beigeordneter Cofaktor, NS4A, hilft, alle viralen Enzyme zu prozessieren, und wird somit als essentiell für die Virusreplikation betrachtet. Diese Prozessierung scheint analog zu dem von der humanen Immundefizienzvirus-Aspartylprotease ausgeführten zu sein, welche auch an der viralen Enzymprozessierung beteiligt ist. HIV-Proteaseinhibitoren, die die virale Proteinprozessierung hemmen, sind wirkstarke antivirale Wirkstoffe bei Menschen, was darauf hindeutet, dass die Unterbrechung dieses Stadiums des viralen Lebenszyklus' zu therapeutischen Wirkstoffen führt. Folglich ist sie ein attraktives Ziel zur Entdeckung von Arzneistoffen. Leider gibt es derzeit keine als anti-HCV-Wirkstoffe verfügbaren Serinproteaseinhibitoren.

[0008] Darüber hinaus hat das gegenwärtige Verständnis des HCV zu keinen anderen befriedigenden anti-HCV-Wirkstoffen oder Behandlungen geführt. Die einzige etablierte Therapie für die HCV-Erkrankung ist Interferonbehandlung. Jedoch haben Interferone signifikante Nebenwirkungen (Janssen et al., 1994; Renault und Hoofnagle, 1989) [Janssen, H.L.A., et al. „Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis" J. Hepatol., 21, S. 241–243 (1994)]; Renault, P.F. und Hoofnagle, J.H., „Side effects of alpha interferon. Seminars in Liver Disease 9, 273–277 (1989)] und bewirken nur in einem Bruchteil (~25%) der Fälle langdauernde Remission [Weiland, O. „Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, S. 279–288 (1994)]. Überdies bleiben die Aussichten auf wirksame anti-HCV-Impfstoffe unsicher.

[0009] Somit besteht Bedarf für wirksamere anti-HCV-Therapien. Derartige Inhibitoren hätten therapeutisches Potential als Proteaseinhibitoren, insbesondere als Serinproteaseinhibitoren, und genauer gesagt als HCV-NS3-Proteaseinhibitoren. Im Besonderen können derartige Verbindungen als antivirale Wirkstoffe verwendbar sein, insbesondere als anti-HCV-Wirkstoffe.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen, und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon, bereit, die als Proteaseinhibitoren verwendbar sind, insbesondere als Serinproteaseinhibitoren, und genauer gesagt als HCV-NS3-Proteaseinhibitoren. Diese Verbindungen können alleine verwendet werden oder in Verbindung mit Immunmodulatoren, wie z.B. α -, β - oder γ -Interferone; anderen antiviralen Wirkstoffen, wie z.B. Ribavirin und Amantadin; anderen Inhibitoren der Hepatitis C-Protease; Inhibitoren von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, einschließlich der Helicase, Polymerase, Metalloprotease oder des internen Eintritts in die Ribosomen; oder Kombinationen davon.

[0011] Die vorliegende Erfindung stellt auch Verfahren zum Hemmen von Proteasen bereit, insbesondere Serinproteasen, und genauer gesagt HCV-NS3-Protease.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt auch Arzneimittel bereit, die die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen, sowie Mehrkomponenten-Mittel, die zusätzliche Immunmodulatoren, wie z.B. α -, β - oder γ -Interferone; andere antivirale Wirkstoffe, wie z.B. Ribavirin und Amantadin; andere Inhibitoren der Hepatitis C-Protease; Inhibitoren von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, einschließlich der Helicase, Polymerase, Metalloprotease oder des internen Eintritts in die Ribosomen; oder Kombinationen davon umfassen. Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie anderer verwandter Verbindungen, zur Hemmung der HCV bereit.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0013] Damit die hier beschriebene Erfindung vollständiger verstanden werden kann, wird die folgende detaillierte Beschreibung dargelegt. In der Beschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Bezeichnung – Reagenz oder Bruchstück

Abu	Aminobuttersäure
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Carbobenzyloxy
CDI	Carbonyldiimidazol
DCE	1,2-Dichlorethan

DCM	Dichlormethan
DIEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HbtU	O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HOBt	N-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
NMP	N-Methylpyrrolidinon
ND	nicht bestimmt
Pip	Piperidin
Prz	Piperazin
PyBrop	Brom-tris-pyrrolidinophosphonium-hexafluorphosphat
Pyr	Pyridin
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
Tol	Toluol

[0014] Die folgenden Begriffe werden hier verwendet:

Sofern nicht ausdrücklich gegenteilig angegeben, bezeichnen die Begriffe „-SO₂-“ und „-S(O)₂-“, wie hier verwendet, ein Sulfon oder Sulfonylderivat (d.h. beide angefügten Reste sind an das S gebunden) und keinen Sulfinatester.

[0015] Der Begriff „substituiert“ bezeichnet den Austausch von einem oder mehreren Wasserstoffresten in einer gegebenen Struktur gegen einen Rest, der aus einer spezifizierten Gruppe ausgewählt wird. Wenn mehr als ein Wasserstoffrest gegen einen Substituenten, ausgewählt aus der gleichen spezifizierten Gruppe, ausgetauscht werden kann, können die Substituenten an jeder Position entweder gleich oder verschieden sein.

[0016] Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Amino“ einen trivalenten Stickstoff, der primär sein kann oder der mit 1–2 Alkylresten substituiert sein kann.

[0017] Der Begriff „Alkyl“ oder „Alken“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, oder wo keine Anzahl spezifiziert ist, vorzugsweise von 1–10 und stärker bevorzugt von 1–5 Kohlenstoffatome. Beispiele für Alkylreste schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isoamyl, n-Hexyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0018] Der Begriff „Alkenyl“ oder „Alken“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, einfach oder mehrfach ungesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, oder wo keine Anzahl spezifiziert ist, vorzugsweise von 2–10 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt von 2–5 Kohlenstoffatome. Beispiele für Alkenylreste schließen Ethenyl, E- und Z-Propenyl, E- und Z-Isobutenyl, E- und Z-Pentenyl, E- und Z-Hexenyl, E,E-, E,Z-, Z,E- und Z,Z-Hexadienyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0019] Der Begriff „Alkynyl“ oder „Alkin“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, einfach oder mehrfach ungesättigten, aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, oder wo keine Anzahl spezifiziert ist, vorzugsweise von 2–10 Kohlenstoffatome und stärker bevorzugt von 2–5 Kohlenstoffatome, wobei mindestens einer der ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffreste eine Dreifachbindung umfasst. Beispiele für Alkynylreste schließen Ethenyl, Propinyl, Isobutynyl, Pentinyl, Hexinyl, Hexeninyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0020] Der Begriff „Aryl“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen carbocyclischen aromatischen Rest, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, und welcher gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Bevorzugte Arylreste weisen von 6–14 Kohlenstoffatome auf, und stärker bevorzugte Reste von 6–10 Kohlenstoffatome. Beispiele für Arylreste schließen Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0021] Der Begriff „Carbocyclus“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen stabilen nicht-aromatischen 3- bis 8-gliedrigen Kohlenstoffringrest, der gesättigt, einfach ungesättigt oder mehrfach ungesättigt sein kann und welcher gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Der Carbocyclus kann an jegliches endocyclische Kohlenstoffatom, das zu einer stabilen Struktur führt, gebunden sein.

[0022] Die Begriffe „Cycloalkyl“ oder „Cycloalkan“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnen einen stabilen, nicht-aromatischen, 3- bis 8-gliedrigen Kohlenstoffringrest, der gesättigt ist und der gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Das Cycloalkyl kann an jegliches endocyclische Kohlenstoffatom, das zu einer stabilen Struktur führt, gebunden sein. Bevorzugte Carbocyclen weisen 5 bis 6 Kohlenstoffe auf. Beispiele für Carbocyclusreste schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Indan, Tetrahydronaphthalin und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0023] Der Begriff „Cycloalkenyl“ oder „Cycloalken“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen stabilen cyclischen Kohlenwasserstoffringrest, der mindestens eine endocyclische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält. Der Carbocyclus kann an jegliches cyclische Kohlenstoffatom, das zu einer stabilen Struktur führt, gebunden sein. Wo keine Anzahl an Kohlenstoffatomen spezifiziert ist, weist ein Cycloalkenylrest vorzugsweise von 5–7 Kohlenstoffatome auf. Beispiele für Cycloalkenylreste schließen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclopentadienyl, Indenyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0024] Der Begriff „Cycloalkylidenyl“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, bezeichnet einen stabilen cyclischen Kohlenwasserstoffringrest, der mindestens eine exocyclische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, wobei der cyclische Kohlenwasserstoffring gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Der Carbocyclus kann an jegliches cyclische Kohlenstoffatom, das zu einer stabilen Struktur führt, gebunden sein. Wo keine Anzahl an Kohlenstoffatomen spezifiziert ist, weist ein Cycloalkylidenylrest vorzugsweise von 5–7 Kohlenstoffatome auf. Beispiele für Cycloalkylidenylreste schließen Cyclopentylidenyl, Cyclohexylidenyl, Cyclopentenylidenyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0025] Der erfahrene Praktiker würde erkennen, dass bestimmte Reste entweder als Cycloalkane oder als Arylreste klassifiziert werden könnten. Beispiele für derartige Reste schließen Indanyl- und Tetrahydronaphthylreste ein.

[0026] Der Begriff „Monocyclus“ oder „monocyclisch“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff, sofern hier nicht anders definiert, bezeichnet ein 5–7-gliedriges Ringsystem.

[0027] Der Begriff „Bicyclus“ oder „bicyclisch“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff bezeichnet, sofern hier nicht anders definiert, ein 6–11-gliedriges Ringsystem.

[0028] Der Begriff „Tricyclus“ oder „tricyclisch“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff bezeichnet, sofern hier nicht anders definiert, ein 11–15-gliedriges Ringsystem.

[0029] Die Begriffe „Heterocyclyl“ und „Heterocyclus“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff bezeichnen, sofern hier nicht anders definiert, einen stabilen 5- bis 15-gliedrigen mono-, bi- oder tricyclischen, heterocyclischen Ring, der entweder gesättigt oder teilweise ungesättigt, aber nicht aromatisch, ist und welcher gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Jeder Heterocyclus besteht aus einem oder mehreren Kohlenstoffatomen und ein bis vier Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Wie hier verwendet, schließen die Begriffe „Stickstoff- und Schwefelheteroatome“ jegliche oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form jeglichen basischen Stickstoffs ein. Ein Heterocyclus kann an jegliches endocyclische Kohlenstoff- oder Heteroatom, das zu der Erzeugung einer stabilen Struktur

führt, gebunden sein.

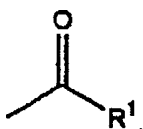
[0030] Bevorzugte vorstehend definierte Heterocyclen schließen beispielsweise Imidazolidinyl, Indazolinolyl, Perhydropyridazyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Pyrazolinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiamorpholinyl, β -Carbolinyl, Thiazolidinyl, Thiamorpholinylsulfon, Oxopiperidinyl, Oxopyrrolidinyl, Oxoazepinyl, Azepinyl, Furazanyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, Oxathiolyl, Dithiolyl, Tetrahydrothiophenyl, Dioxanyl, Dioxolanlyl, Tetrahydrofurotetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranotetrahydrofuranlyl, Tetrahydrofurodihydrofuranlyl, Tetrahydropyranodihydrofuranlyl, Dihydropyranyl, Dihydrofuranlyl, Dihydrofurotetrahydrofuranlyl, Dihydropyranotetrahydrofuranlyl, Sulfolanyl und dergleichen ein.

[0031] Die Begriffe „Heteroaryl“ und „heteroaromatisch“, alleine oder in Verbindung mit jeglichem anderen Begriff bezeichnen, sofern hier nicht anders definiert, einen stabilen 3- bis 7-gliedrigen, monocyclischen, heterocyclischen Ring, der aromatisch ist, und der gegebenenfalls anneliert, beispielsweise benzoanneliert, sein kann mit einem bis drei Cycloalkyl, aromatischen, heterocyclischen oder heteroaromatischen Ringen. Jeder heteroaromatische Ring besteht aus einem oder mehreren Kohlenstoffatomen und von ein bis vier Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Wie hier verwendet, schließen die Begriffe „Stickstoff- und Schwefelheteroatome“ jegliche oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form jeglichen basischen Stickstoffs ein. Ein heteroaromatischer Ring kann an jegliches endocyclische Kohlenstoff- oder Heteroatom, das zu der Erzeugung einer stabilen, aromatischen Struktur führt, gebunden sein.

[0032] Bevorzugte vorstehend definierte Heteroaromaten schließen beispielsweise Benzimidazolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indolyl, Indazolyl, Pyridazyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Chinoxolyl, Pyranyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Benzofuranlyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Thiophenyl, Oxadiazolyl, Oxatriazolyl, Thiatriazolyl, Dithiazolyl, Dioxazolyl, Oxathiazolyl, Triazinyl und dergleichen ein.

[0033] Der Begriff „Halogen“ bezeichnet einen Rest von Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugte Halogenreste schließen Fluor und Chlor ein.

[0034] In chemischen Formeln werden hier runde Klammern verwendet, um 1) die Anwesenheit von mehr als einem Atom oder Rest, das/der an das gleiche Atom oder den gleichen Rest gebunden ist; oder 2) einen Verzweigungspunkt in einer Kette (d.h. der Rest oder das Atom unmittelbar vor der offenen runden Klammer ist direkt an den Rest oder das Atom unmittelbar nach der geschlossenen runden Klammer gebunden) anzuzeigen. Ein Beispiel für die erste Verwendung ist „N(R¹)₂“, das zwei Reste R¹ bezeichnet, die an das Stickstoffatom gebunden sind. Ein Beispiel für die zweite Verwendung ist „-C(O)R¹“, das ein Sauerstoffatom und einen Rest R¹ bezeichnet, die an das Kohlenstoffatom gebunden sind, wie in der folgenden Struktur:

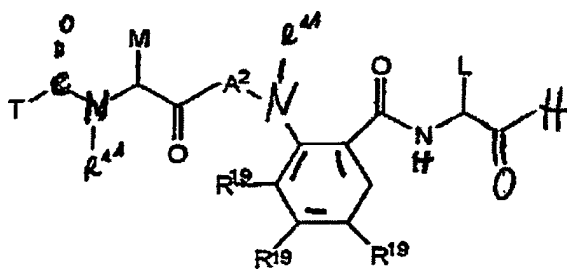


[0035] Wie hier verwendet, zeigt „B“ ein Boratom an.

[0036] Fachleute werden erkennen, dass bestimmte Kombinationen von gewählten Einheiten für Variablen in den in dieser ganzen Anmeldung dargelegten generischen Strukturen chemisch instabile oder nicht ausführbare Verbindungen liefern werden. Derartige Verbindungen sollen nicht Teil der vorliegenden Erfindung sein.

[0037] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen bereit, die als Proteaseinhibitoren verwendbar sind, insbesondere als Serinproteaseinhibitoren, und genauer gesagt als HCV-NS3-Proteaseinhibitoren. Als solche agieren sie, indem sie den Lebenszyklus des HCV-Virus und anderer Viren, die zur Proliferation auf eine Serinprotease angewiesen sind, stören. Deshalb sind diese Verbindungen als antivirale Wirkstoffe verwendbar.

[0038] Gemäß einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) bereit:



(I)

[0039] L ist Alkyl, wobei jeder Wasserstoff, der an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, gegebenenfalls mit Fluor substituiert ist.

[0040] Jedes M ist unabhängig Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl und ist gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Resten J, wobei jedes Alkyl-Kohlenstoffatom gegen ein Heteroatom, ausgewählt aus O oder S, ausgetauscht werden kann.

[0041] R¹¹ ist Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl.

[0042] Jeder Rest R¹⁹ ist unabhängig H oder R²¹-Aryl, oder 2 benachbarte Reste R¹⁹ können aneinander gebunden sein, um einen 5-7-gliedrigen aromatischen Ring zu bilden; wobei jeder Rest R¹⁹ gegebenenfalls mit 1 bis 4 unabhängig gewählten Resten J substituiert ist. Wenn 2 benachbarte Reste R¹⁹ aneinander gebunden sind, um einen 5-7-gliedrigen aromatischen Ring zu bilden, wird ein bicyclisches Ringsystem gebildet, bestehend aus dem in Formel I gezeigten aromatischen Ring und dem durch zwei benachbarte Reste R¹⁹ gebildeten aromatischen Ring. Wenn R¹⁹ R²¹-Aryl ist, kann diese optionale Substitution an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen von R²¹ und/oder an einem oder mehreren Ringatomen des Aryls auftreten. Wenn 2 benachbarte Reste R¹⁹ aneinander gebunden sind, um einen 5-7-gliedrigen aromatischen Ring zu bilden, kann die optionale Substitution an einem oder mehreren Atomen des so erhaltenen aromatischen Rings auftreten.

[0043] Jeder Rest R²¹ ist unabhängig ein geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₃-Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes O-(C₁-C₃)-Alkyl.

[0044] A² ist eine Bindung oder -N(R¹¹)-C(H)(M)-(C(O)-).

[0045] T ist -R¹² oder -Alkyl-R¹².

[0046] Jeder Rest R¹² ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Cycloalkylidenyl oder Heterocycloalkylidenyl und ist gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten J substituiert; oder ein erster Rest R¹² und ein zweiter Rest R¹² bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, ein mono- oder bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten J substituiert ist.

[0047] Jeder Rest J ist unabhängig Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Keto, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Alkanoylamino, Aroylamino, Aralkanoylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxamidoalkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Acyl, Sulfonyl oder Sulfonylamino und ist gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten J¹ substituiert.

[0048] Jeder Rest J¹ ist unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Keto, Hydroxy, Amino, Alkanoylamino, Aroylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxamidoalkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Sulfonyl oder Sulfonylamino.

[0049] Vorzugsweise ist J Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aryl, Aralkyl, Aralkoxy, Halogen, Heteroaryl, Cyano, Amino, Nitro, Heterocyclyl, Acyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkylamino, Hydroxy, Heterocyclylalkyl, Aralkanoylamino, Aroylamino, Alkanoylamino, Formyl oder Keto.

[0050] Stärker bevorzugt ist J t-Butyl, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Carboxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzylalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Isoxazolyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Dialkylamino, Morpholinylmethyl, Phenylacetylaminomethyl oder Acylaminomethyl.

[0051] Vorzugsweise ist J¹ Alkoxy, Alkyl, Halogen oder Aryl.

[0052] Stärker bevorzugt ist J¹ C₁₋₃-Alkoxy, Chlor, C₁₋₃-Alkyl oder Phenyl.

[0053] L ist Alkyl.

[0054] Stärker bevorzugt ist L Trihalogenmethyl oder mit Trihalogenmethyl substituiertes Alkyl. Am meisten bevorzugt ist L $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

[0055] Vorzugsweise ist M Alkyl, Heteroaralkyl, Aryl, Cycloalkylalkyl, Aralkyl oder Aralkyl, wobei eines der Alkyl-Kohlenstoffatome gegen O oder S ausgetauscht ist.

[0056] Stärker bevorzugt ist M Isopropyl, Propyl, Methyl, Pyridylmethyl, Benzyl, Naphthylmethyl, Phenyl, Imidazolylmethyl, Thiophenylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenethyl, Benzylthiomethyl oder Benzyloxyethyl. Am meisten bevorzugt ist M Isopropyl.

[0057] Vorzugsweise ist ein Rest R^{19} R^{21} -Aryl und die anderen zwei Reste R^{19} sind H oder zwei Reste R^{19} sind zusammen gebunden, um einen aromatischen Ring zu bilden und der andere Rest R^{19} ist H. Stärker bevorzugt ist, wenn ein Rest R^{19} - $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl-aryl ist oder die zwei zusammen gebundenen Reste R^{19} einen 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden. Am meisten bevorzugt ist, wenn ein Rest R^{19} -O-Benzyl ist oder die zwei zusammen gebundenen Reste R^{19} Phenyl bilden.

[0058] Vorzugsweise ist R^{18} N(H)- oder N(CH_3)-.

[0059] Es ist bevorzugt, dass A^2 eine Bindung oder N(H)-C(M)-C(O)- ist, wobei M Isopropyl ist.

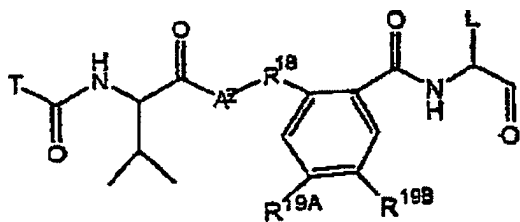
[0060] Vorzugsweise ist V -NH-.

[0061] T ist $-\text{R}^{12}$ oder -Alkyl- R^{12} .

[0062] Vorzugsweise ist R^{12} Aryl oder Heteroaryl und ist gegebenenfalls mit 1–3 Resten J substituiert. Stärker bevorzugt ist R^{12} Naphthyl, Pyrazinyl oder Pyridyl, von denen jedes gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe substituiert ist.

[0063] Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen werden in nachstehender Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Bevorzugte Verbindungen der Formel:



Verbindung	T	A'	R ¹⁸	R ^{19A}	R ^{19B}	L
101			-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
102			-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CF ₃
103			-N(CH ₃)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
104		Bindung	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
105		Bindung	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃

Verbindung	T	A	R ¹	R ²	R ³	Z
106		Bindung	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
107			-N(H)-	H	O-3,4-Dichlorbenzyl	-CH ₂ CH ₃
108			-N(H)-	H	H	-CH ₂ CH ₃
109			-N(H)-	aneinander gebunden, um einen benzoannelierten Ring zu bilden		-CH ₂ CH ₃

[0064] Diese Erfindung nimmt vorweg, dass viele Inhibitoren der NS3-Protease, die auf das aktive Zentrum gerichtet sind, von peptidomimetischer Beschaffenheit sein können und somit nach dem natürlichen Substrat gestaltet werden können. Deshalb schließen bevorzugte Substituenten in peptidomimetischen erfindungsgemäßen Inhibitoren diejenigen ein, die dem Rückgrat oder den Seitenketten natürlich vorkommender Substrate oder synthetischer Substrate mit hoher Affinität für das Enzym (niedrige K_m) entsprechen.

[0065] Der erfahrene Praktiker würde erkennen, dass bestimmte Reste entweder als Heterocyclen oder als Heteroaromaten, je nach Punkt der Anbindung, klassifiziert werden könnten.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und können somit als Razemate und razemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und individuelle Diastereomere auftreten.

[0067] Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Jeder stereogene Kohlenstoff kann die R- oder S-Konfiguration haben. Kombinationen von Substituenten und Variablen, die von dieser Erfindung ins Auge gefasst werden, sind nur diejenigen, die zur Bildung von stabilen Verbindungen führen. Der Begriff „stabil“, wie hier verwendet, bezeichnet Verbindungen, die ausreichend Stabilität besitzen, um die Herstellung zu erlauben und wobei die Stabilität die Integrität der Verbindung für einen Zeitraum aufrechterhält, welcher ausreicht, um für die hier ausführlich beschriebenen Zwecke (z.B. therapeutische oder prophylaktische Verabreichung an einen Säuger oder zur Verwendung in Affinitätschromatographieanwendungen) verwendbar zu sein. Typischerweise sind derartige Verbindungen bei einer Temperatur von 40°C oder niedriger, in Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen, für mindestens eine Woche stabil.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit herkömmlichen Verfahren synthetisiert werden. Vorteilhafterweise werden diese Verbindungen bequem aus ohne weiteres verfügbaren Ausgangsmaterialien synthetisiert.

[0069] Wie hier verwendet, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen so definiert, dass sie pharmazeutisch verträgliche Derivate oder Prodrugs davon einschließen. Ein „pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Prodrug“ bedeutet jedes pharmazeutisch verträgliche Salz, jeden Ester, jedes Salz eines Esters oder andere Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, das/der auf Verabreichung an einen Empfänger hin fähig ist, eine erfindungsgemäße Verbindung bereitzustellen (direkt oder indirekt).

[0070] Demgemäß stellt diese Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit, wobei die Prodrugs Derivate sind, die so gestaltet sind, dass sie biologische Eigenschaften, wie z.B. orale Resorption, Clearance, Metabolismus oder Verteilung in die Kompartimente, verstärken. Derartige Ableitungen sind auf dem Fachgebiet bekannt.

[0071] Wie der erfahrene Praktiker erkennt, können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Anfügen angemessener Funktionalitäten modifiziert werden, um selektive biologische Eigenschaften zu verstärken. Derartige Modifikationen sind auf dem Fachgebiet bekannt und schließen diejenigen ein, die die biologische Penetration in ein gegebenes biologisches Kompartiment (z.B. Blut, Lymphsystem, Zentralnervensystem) steigern, die orale Verfügbarkeit steigern, die Löslichkeit steigern, um Verabreichung durch Injektion zu erlauben, den Metabolismus verändern und die Ausscheidungsrate verändern.

[0072] Der Begriff „geschützt“ bezeichnet es, wenn die bezeichnete funktionelle Gruppe an einen geeigneten chemischen Rest (Schutzgruppe) gebunden ist. Beispiele für geeignete Amino-Schutzgruppen und Schutzgruppen sind in T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser und M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, Hrsg. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) beschrieben und werden in bestimmten spezifischen Verbindungen, die in dieser Erfindung verwendet werden, beispielhaft dargestellt.

[0073] Besonders favorisierte Derivate und Prodrugs sind diejenigen, die die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen steigern, wenn derartige Verbindungen an einen Säuger verabreicht werden (z.B. indem sie einer oral verabreichten Verbindung erlauben, leichter in das Blut absorbiert zu werden), die günstigere Clearance- oder metabolische Profile aufweisen oder die die Abgabe aus der Stammverbindung in ein biologisches Kompartiment (z.B. das Gehirn oder Lymphsystem) gegenüber der Stammspezies verstärken. Bevorzugte Prodrugs schließen Derivate ein, wo ein Rest, der die Wasserlöslichkeit oder den aktiven Transport durch die Darmmembran verstärkt, an die Struktur der Formel (I) angefügt wird.

[0074] Pharmazeutisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen diejenigen ein, die sich von pharmazeutisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren und Basen ableiten. Beispiele für geeignete Säuresalze schließen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphersulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Formiat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pektinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Pikrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat ein. Andere Säuren, wie z.B. Oxalsäure, können, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch verträglich sind, bei der Herstellung der Salze, die als Zwischenstufen beim Erhalten der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verwendbar sind, eingesetzt werden.

[0075] Salze, die sich von geeigneten Basen ableiten, schließen Alkalimetallsalze (z.B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetallsalze (z.B. Calcium und Magnesium), Salze mit organischen Basen, wie z.B. Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin, Salze mit Aminosäuren, wie z.B. Arginin und Lysin, Ammonium- und N-(C₁₋₄-Alkyl)₄⁺-Salze ein.

[0076] Diese Erfindung fasst auch die Quaternisierung jeglicher basischer Stickstoff-haltiger Reste der hier offenbarten Verbindungen mit derartigen Wirkstoffen wie Niederalkylhalogeniden, wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, wie z.B. Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, langkettigen Halogeniden, wie z.B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, Aralkylhalogeniden, wie z.B. Benzyl- und Phenethylbromiden, und anderen ins Auge. Wasser- oder Öl-lösliche oder dispergierbare Produkte können mit einer derartigen Quaternisierung erhalten werden.

[0077] Im Allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) über Verfahren, die in den Beispielen veranschaulicht sind, erhalten. Wie jedoch für den Fachmann selbstverständlich, sollen die hier dargelegten Syntheschemata keine umfassende Liste aller Mittel und Wege umfassen, mit denen die in dieser Anmeldung beschriebenen und beanspruchten Verbindungen synthetisiert werden können. Weitere Verfahren werden für Durchschnittsfachleute ersichtlich sein. Zusätzlich können die verschiedenen vorstehend beschriebenen Syntheseschritte in einer alternativen Abfolge oder Ablauf durchgeführt werden, um die gewünschten Verbindungen zu ergeben.

[0078] Ohne durch die Theorie gebunden zu sein, glauben wir, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder kovalent oder nichtkovalent mit dem aktiven Zentrum der HCV-NS3-Protease und anderer Serinproteasen interagieren und die Fähigkeit eines derartigen Enzyms, natürliche oder synthetische Substrate zu spalten, hemmen. Nichtkovalente Interaktionen sind insofern vorteilhaft, als sie verhältnismäßig größere Spezifität der Hemmung verleihen und keine anderen unerwünschten Ziele, z.B. Cysteinproteasen, hemmen werden. Diese Verbindungen werden deshalb eine größere therapeutische Breite aufweisen, wenn sie an Säuger verabreicht werden, als kovalente Proteaseinhibitoren, die mit einem breiten Spektrum an Proteasen interagieren und unerwünschte toxische Wirkungen hervorrufen können. Im Gegensatz dazu sind kovalente Interaktionen insofern vorteilhaft, als sie eine größere inhibitorische Wirkstärke verleihen, die es erlaubt, dass niedrigere Dosen verabreicht werden können, und somit jegliche Probleme mit Mangel an Spezifität bessern.

[0079] Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind ausgezeichnete Inhibitoren von Proteasen, insbesondere Serinproteasen, und genauer gesagt HCV-NS3-Proteaseinhibitoren. Demgemäß sind diese Verbindungen fähig, auf Proteasen zu zielen und sie zu hemmen, insbesondere Serinproteasen, und genauer gesagt HCV-NS3-Proteasen. Als solche stören diese Verbindungen den Lebenszyklus von Viren, einschließlich HCV, und sind somit als antivirale Wirkstoffe verwendbar. Die Hemmung kann mit verschiedenen Verfahren, wie z.B. den Verfahren aus Beispiel 3, gemessen werden.

[0080] Der Begriff „antiviraler Wirkstoff“ bezeichnet eine Verbindung oder einen Arzneistoff, die/der virushemmende Aktivität besitzt. Derartige Wirkstoffe schließen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (einschließlich Nucleosid- und Nicht-Nucleosid-Analoga) und Proteaseinhibitoren ein. Vorzugsweise ist der Proteaseinhibitor ein HCV-Proteaseinhibitor.

[0081] Der Begriff „Behandeln“, wie hier verwendet, bezeichnet die Linderung von Symptomen einer speziellen Störung bei einem Patienten oder die Verbesserung einer ermittelbaren Messung im Zusammenhang mit einer speziellen Störung. Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Patient“ einen Säuger, einschließlich eines Menschen.

[0082] Somit stellt, gemäß einer anderen Ausführungsform, diese Erfindung Arzneimittel bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon; einen zusätzlichen Wirkstoff, ausgewählt aus, aber nicht einschließlich, einem Immunmodulator, wie z.B. α -, β - oder γ -Interferon; anderen antiviralen Wirkstoffen, wie z.B. Ribavarin oder Amantadin; anderen Inhibitoren der HCV-Protease; Inhibitoren von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, wie z.B. Helicase, Polymerase oder Metalloprotease; oder Kombinationen davon und jeglichen pharmazeutisch verträglichen Träger, Hilfsstoff oder Vehikel umfassen. Eine weitere Ausführungsform stellt Mittel bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Hilfsstoff oder Vehikel umfassen. Derartige Mittel können gegebenenfalls einen zusätzlichen Wirkstoff, ausgewählt aus einem Immunmodulator, wie z.B. α -, β - oder γ -Interferon; anderen antiviralen Wirkstoffen, wie z.B. Ribavarin; anderen Inhibitoren der HCV-Protease; Inhibitoren der HCV-Helicase; oder Kombinationen davon, umfassen.

[0083] Der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Träger oder Hilfsstoff“ bezeichnet einen Träger oder Hilfsstoff, der an einen Patienten verabreicht werden kann, zusammen mit einer erfindungsgemäßen Verbindung, und der die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört und der nicht-toxisch ist, wenn er in Dosen verabreicht wird, die ausreichen, um eine therapeutische Menge der Verbindung abzugeben.

[0084] Pharmazeutisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe und Vehikel, die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verwendet werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, selbst-emulgierende Arzneistoffabgabesysteme (SEDDS), wie z.B. da-Tocopherol, Polyethylenglykol 1000-succinat oder TPGS, in pharmazeutischen Darreichungsformen verwendete grenzflächenaktive Mittel, wie z.B. Tweene oder andere ähnliche polymere Abgabematrizes, Serumproteine, wie z.B. Humanserumalbumin, Gelatine, Puffersubstanzen, wie z.B. Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Partialglycerid-Gemische von gesättigten Pflanzenfettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie z.B. Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Polylessigsäure, Polyessig-polyglycolsäure, Citronensäure, auf Cellulose basierende Substanzen, wie z.B. HPC und HPMC, Polyethylenglykol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylenpolyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglykol, Wollfett, Cyclodextrine, wie z.B. α -, β - und γ -Cyclodextrin, oder chemisch modifizierte Derivate, wie z.B. Hydroxyalkylcyclodextrine, einschließlich 2- und 3-Hydroxypropyl- β -cyclodextrine, oder andere löslich gemachte Derivate können auch vorteilhaft verwendet werden, um die Abgabe der Verbindungen der Formel (I) zu verstärken.

[0085] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, parenteral, als Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, buccal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Wir bevorzugen die orale Verabreichung oder Verabreichung durch Injektion. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können jede herkömmlichen, nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Träger, Hilfsstoffe oder Vehikel enthalten. In manchen Fällen kann der pH-Wert der Formulierung mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, Basen oder Puffersubstanzen eingestellt werden, um die Stabilität der formulierten Verbindung oder ihrer Abgabeform zu verstärken. Der Begriff parenteral, wie hier verwendet, schließt subkutane, intrakutane, intravenöse, intramuskuläre, intra-artikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intraläsionale und intracraniale Injektions- oder Infusionsverfahren ein.

[0086] Die Arzneimittel können in Form eines sterilen, injizierbaren Präparats vorliegen, beispielsweise als eine sterile, injizierbare wässrige oder ölige Suspension. Diese Suspension kann gemäß auf dem Fachgebiet bekannter Verfahren mit geeigneten Dispergier- oder Netzmitteln (wie beispielsweise Tween 80) und Suspendiermitteln formuliert werden. Das sterile, injizierbare Präparat kann auch als eine sterile, injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral-verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel vorliegen, beispielsweise als eine Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, sind Mannit, Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem werden sterile, fette Öle herkömmlich als ein Lösungsmittel oder Suspendiermedium eingesetzt. Für diesen Zweck kann jegliches milde, fette Öl eingesetzt werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure und ihre Glycerid-Derivate, sind bei der Herstellung von Injektabilia verwendbar, wie auch natürliche pharmazeutisch-verträglich Öle, wie z.B. Olivenöl oder Rizinusöl, besonders in ihren polyoxyethylierten Formen. Diese Öl-Lösungen oder -Suspensionen können auch ein langkettiges alkoholisches Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel, wie z.B. diejenigen, die in der Pharmacopeia Helvetica (Ph. Helv.) beschrieben sind, oder einen ähnlichen Alkohol, oder Carboxymethylcellulose oder ähnliche Dispergiermittel, die gewöhnlich bei der Formulierung von pharmazeutisch verträglichen Darreichungsformen, wie z.B. Emulsionen und/oder Suspensionen, verwendet werden, enthalten. Andere gewöhnlich verwendete grenzflächenaktive Mittel, wie z.B. Tweene oder Spane und/oder andere ähnliche Emulgatoren oder Bioverfügbarkeitsverstärker, die gewöhnlich bei der Herstellung von pharmazeutisch verträglichen festen, flüssigen oder anderen Darreichungsformen verwendet werden, können auch für die Formulierungszwecke verwendet werden.

[0087] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in jeder oral verträglichen Darreichungsform, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Kapseln, Tabletten und wässrige Suspensionen und Lösungen, oral verabreicht werden. Im Fall von Tabletten zum Einnehmen schließen Träger, die gewöhnlich verwendet werden, Lactose, Maisstärke, Dicalciumphosphat und mikrokristalline Cellulose (Avicel) ein. Schmiermittel, wie z.B. Magnesiumstearat und Talkum, werden typischerweise auch zugegeben. Für die orale Verabreichung in einer Kapsel schließen verwendbare Verdünnungsmittel Lactose, getrocknete Maisstärke und TPGS ein, sowie die anderen in Tabletten verwendeten Verdünnungsmittel. Für die orale Verabreichung in einer Weichgelatine kapsel (gefüllt mit entweder einer Suspension oder einer Lösung von einer erfindungsgemäßen Verbindung) verwendbare Verdünnungsmittel schließen PEG400, TPGS, Propylenglykol, Labrasol, Gelucire, Transcutol, PVP und Kaliumacetat ein. Wenn wässrige Suspensionen oral verabreicht werden, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspendiermitteln, wie z.B. Natrium-CMC, Methylcellulose, Pektin und Gelatine, kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süß- und/oder Geschmacks- und/oder Farbstoffe zugegeben werden.

[0088] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch in Form von Zäpfchen zur rektalen Applikation verabreicht werden. Diese Mittel können hergestellt werden durch Mischen einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem geeigneten nicht-reizenden Exzipient, der bei Raumtemperatur fest, aber bei Rektaltemperatur flüssig ist, und deshalb im Rektum schmelzen wird, um die Wirkkomponenten freizusetzen. Derartige Materialien schließen Kakaobutter, Bienenwachs, Gelatine, Glycerin und Polyethylenglykole ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0089] Topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist besonders dienlich, wenn die gewünschte Behandlung Bereiche oder Organe einbezieht, die ohne weiteres durch topische Anwendung zugänglich sind. Für topische Anwendung auf der Haut sollten die Arzneimittel mit einer geeigneten Salbe formuliert werden, die die Wirkkomponenten in einem Träger suspendiert oder gelöst enthält. Träger zur topischen Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Paraffinöl, flüssiges Paraffin, weiße Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs, Stearinsäure, Cetylstearat, Cetylalkohol, Lanolin, Magnesiumhydroxid, Kaolin und Wasser ein, sind aber nicht darauf beschränkt. In einer anderen Ausführungsform kann das Arzneimittel mit einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, welche den Wirkstoff in einem Träger suspendiert oder gelöst enthält. Geeignete Träger schließen Paraffinöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylester, Wachs, Cetylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol

und Wasser ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch im unteren Intestinaltrakt topisch angewandt werden durch eine Rektalzapfchenformulierung oder in einer geeigneten Klistierformulierung. Topische transdermale Pflaster sind auch in dieser Erfindung eingeschlossen.

[0090] Für die Anwendung am Auge können die Arzneimittel als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-Wert-angepasster, steriler Kochsalzlösung oder, vorzugsweise, als Lösungen in isotonischer, pH-Wert-angepasster, steriler Kochsalzlösung, entweder mit oder ohne ein Konservierungsmittel, wie z.B. Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. In einer anderen Ausführungsform können, für Anwendungen am Auge, die Arzneimittel in einer Salbe, wie z.B. Vaseline, formuliert werden.

[0091] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können durch ein nasales Aerosol oder nasale Inhalation verabreicht werden. Derartige Zusammensetzungen werden gemäß auf dem Fachgebiet der pharmazeutischen Technologie bekannter Verfahren hergestellt und können als Lösungen in Kochsalzlösung hergestellt werden, unter Einsatz von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Resorptionsverstärkern, um die Bioverfügbarkeit zu verstärken, fluorierten Kohlenwasserstoffen und/oder anderen, auf dem Fachgebiet bekannten Lösungsvermittlern oder Dispergiermitteln.

[0092] Dosierungshöhen von zwischen etwa 0,01 und etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und etwa 75 mg/kg Körpergewicht pro Tag der hier beschriebenen Proteaseinhibitor-Verbindungen sind in einer Monotherapie zur Vorbeugung und Behandlung einer antiviral, insbesondere anti-HCV-vermittelten Erkrankung verwendbar. Typischerweise werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel von etwa 1 bis etwa 5 Mal pro Tag verabreicht oder in einer anderen Ausführungsform als eine Dauerinfusion. Eine derartige Verabreichung kann als eine Dauer- oder Akuttherapie verwendet werden. Die Menge an Wirkstoff, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine einzeldosierte Arzneiform herzustellen, wird je nach dem behandelten Wirt und der speziellen Applikationsweise variieren. Ein typisches Präparat wird von etwa 5% bis etwa 95% Wirkstoff (Gew./Gew.) enthalten. Vorzugsweise enthalten derartige Präparate von etwa 20% bis etwa 80% Wirkstoff.

[0093] Wenn die erfindungsgemäßen Mittel eine Kombination aus einer Verbindung der Formel (I) und einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen oder prophylaktischen Wirkstoffen umfassen, sollten sowohl die Verbindung als auch der zusätzliche Wirkstoff in Dosierungshöhen von zwischen etwa 10 bis 100%, und stärker bevorzugt zwischen etwa 10 bis 80% der Dosierung, die normalerweise in einem Monotherapie regime verabreicht wird, vorhanden sein.

[0094] Gemäß einer Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen Arzneimittel einen zusätzlichen Immunmodulator. Beispiele für zusätzliche Immunmodulatoren schließen α -, β - oder γ -Interferone ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0095] Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich einen antiviralen Wirkstoff umfassen. Beispiele für antivirale Wirkstoffe schließen Ribavirin und Amantadin ein.

[0096] Gemäß einer anderen alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich andere Inhibitoren der HCV-Protease umfassen.

[0097] Gemäß noch einer anderen alternativen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel zusätzlich einen Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, wie z.B. Helicase, Polymerase oder Metalloprotease, umfassen.

[0098] Auf Verbesserung des Zustands eines Patienten hin, kann gegebenenfalls eine Erhaltungsdosis einer erfindungsgemäßen Verbindung, eines Mittels oder einer Kombination verabreicht werden. Anschließend können die Dosierung oder Häufigkeit der Verabreichung, oder beide, als eine Funktion der Symptome, auf eine Höhe reduziert werden, bei welcher der verbesserte Zustand bewahrt wird, sobald die Symptome auf das gewünschte Niveau gelindert worden sind, sollte die Behandlung enden. Für die Patienten kann jedoch auf jegliches Wiederauftreten von Krankheitssymptomen hin eine intermittierende Langzeit-Behandlung erforderlich sein.

[0099] Wie für den Fachmann selbstverständlich sein wird, können niedrigere oder höhere Dosen als jene vorstehend aufgezählten erforderlich sein. Spezifische Dosierungs- und Behandlungsregime für jeden speziellen Patienten werden von einer Vielfalt von Faktoren abhängen, einschließlich der Aktivität der spezifischen eingesetzten Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, der Er-

nahrung, dem Zeitpunkt der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, Arzneistoffkombination, der Schwere und dem Verlauf der Infektion, der Disposition des Patienten für die Infektion und dem Urteil des behandelnden Arztes.

[0100] Wenn diese Verbindungen oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger formuliert werden, kann das so erhaltene Mittel in vivo an Säuger, wie z.B. Menschen, verabreicht werden, um Serinproteasen, insbesondere HCV-NS3-Protease, zu hemmen oder um eine Virusinfektion, insbesondere HCV-Virusinfektion, zu behandeln oder ihr vorzubeugen. Eine derartige Behandlung kann auch mit den erfindungsgemäßen Verbindungen in Verbindung mit Wirkstoffen erreicht werden, welche einschließen, aber nicht beschränkt sind auf Immunmodulatoren, wie z.B. α -, β - oder γ -Interferone; andere antivirale Wirkstoffe, wie z.B. Ribavirin, Amantadin; andere Inhibitoren der HCV-NS3-Protease; Inhibitoren von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, wie z.B. Helicase, Polymerase, Metalloprotease oder der interne Eintritt in die Ribosomen; oder Kombinationen davon. Diese zusätzlichen Wirkstoffe können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden, um eine einzeldosierte Arzneiform zu erzeugen. In einer anderen Ausführungsform können diese zusätzlichen Wirkstoffe separat als Teil einer Mehrfachdarreichungsform an einen Säuger verabreicht werden.

[0101] Demgemäß stellt eine andere Ausführungsform der Erfindung Verfahren zur Hemmung der Serinproteaseaktivität in Säugern bereit, indem eine Verbindung der Formel (I), wobei die Substituenten die vorstehend angegebene Bedeutung haben, verabreicht wird. Vorzugsweise ist die Serinprotease HCV-NS3.

[0102] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung Verfahren zur Hemmung der HCV- oder HCV-NS3-Aktivität in einem Säuger bereit, welche den Schritt des Verabreichens an den Säuger einer Verbindung der Formel (I), wobei die Substituenten die vorstehend angegebene Bedeutung haben, umfassen.

[0103] In einer weiteren Ausführungsform stellt diese Erfindung Verfahren zum Verringern der Serinproteaseaktivität in einem Säuger bereit, welche den Schritt des Verabreichens an den Säuger jedes beliebigen der vorstehend beschriebenen Arzneimittel und Kombinationen umfassen. Falls das Arzneimittel nur eine erfindungsgemäße Verbindung als die Wirkkomponente umfasst, können derartige Verfahren zusätzlich den Schritt des Verabreichens an den Säuger eines Wirkstoffs, ausgewählt aus einem Immunmodulator, einem antiviralen Wirkstoff, einem HCV-Proteaseinhibitor oder einem Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, umfassen. Ein derartiger zusätzlicher Wirkstoff kann an den Säuger vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an die Verabreichung der HCV-Inhibitorzusammensetzung verabreicht werden.

[0104] In einer bevorzugten Ausführungsform sind diese Verfahren beim Verringern der HCV-NS3-Proteaseaktivität in einem Säuger verwendbar. Falls das Arzneimittel nur eine erfindungsgemäße Verbindung als die Wirkkomponente umfasst, können derartige Verfahren zusätzlich den Schritt des Verabreichens an den Säuger eines Wirkstoffs, ausgewählt aus einem Immunmodulator, einem antiviralen Wirkstoff, einem HCV-Proteaseinhibitor oder einem Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, wie z.B. Helicase, Polymerase, oder Metalloprotease, umfassen. Ein derartiger zusätzlicher Wirkstoff kann an den Säuger vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verabreicht werden.

[0105] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind diese Verfahren verwendbar zum Hemmen der Virusreplikation in einem Säuger. Derartige Verfahren sind verwendbar beim Behandeln oder Vorbeugen von, beispielsweise, Viruskrankheiten, wie z.B. HCV. Falls das Arzneimittel nur eine erfindungsgemäße Verbindung als die Wirkkomponente umfasst, können derartige Verfahren zusätzlich den Schritt des Verabreichens an den Säuger eines Wirkstoffs, ausgewählt aus einem Immunmodulator, einem antiviralen Wirkstoff, einem HCV-Proteaseinhibitor oder einem Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, umfassen. Ein derartiger zusätzlicher Wirkstoff kann an den Säuger vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verabreicht werden.

[0106] Die hier dargelegten Verbindungen können auch als Laborreagenzien verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch verwendet werden, um virale Kontamination von Materialien zu behandeln oder ihr vorzubeugen, und reduzieren deshalb das Risiko der Virusinfektion von Labor- oder medizinischem Personal oder von Patienten, die mit derartigen Materialien in Kontakt kommen. Diese Materialien schließen biologische Materialien, wie z.B. Blut, Gewebe, etc; chirurgische Instrumente und Kleidung; Labo-rinstrumente und -kleidung; und Blutentnahmegерäte und -materialien ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0107] Damit diese Erfindung vollständiger verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Diese Beispiele dienen nur dem Zweck der Veranschaulichung und sollen auf keine Weise als Begrenzung des Um-

fangs der Erfindung ausgelegt werden.

Allgemeine Materialien und Verfahren

[0108] Verbindungen 101 bis 109 wurden unter Verwendung des generischen Syntheschemas 1, nachstehend abgebildet, hergestellt. Synthesen von spezifischen Verbindungen werden in den folgenden Beispielen beschrieben.

[0109] Die korrekten $(M + H)^+$ - und/oder $(M + Na)^+$ -Molekülionen für alle Verbindungen wie in Tabelle 2 dargestellt, wurden entweder mit Matrix-gestützter Laser-Desorptions-Massenspektrometrie (Kratos MALDI I) oder mit Elektrospray-Massenspektrometrie (MICROMASS Quatro II) erhalten.

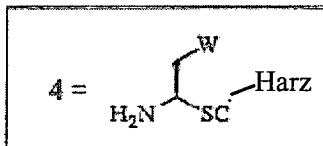
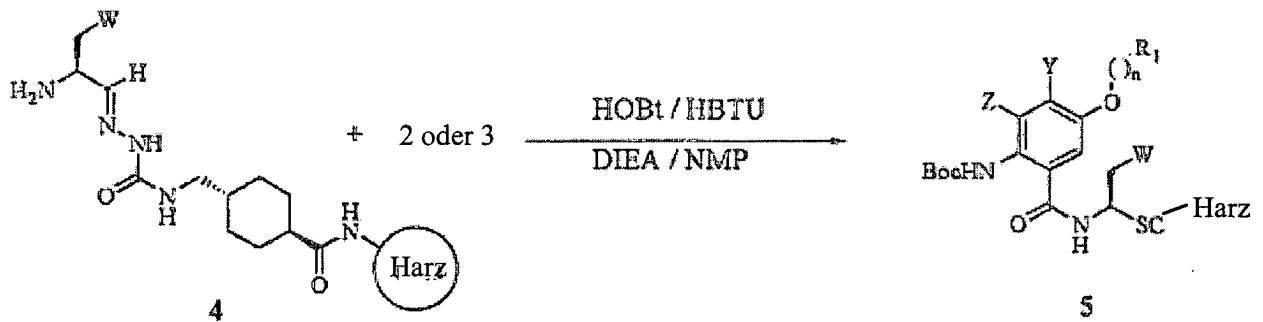
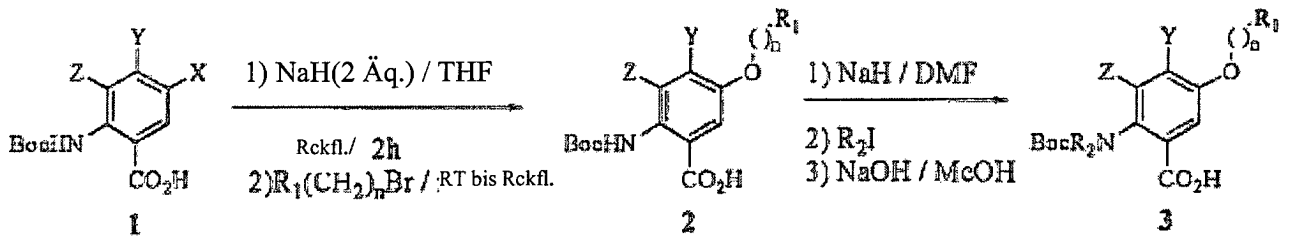
[0110] Zahlreiche Aminosäuren zur Verwendung in der Synthese von Peptidyl- und peptidomimetischen erfindungsgemäßen Verbindungen können im Handel von, zum Beispiel, Sigma Chemical Company oder Bachem Feinchemikalien AG (Schweiz) gekauft werden. Aminosäuren, die nicht im Handel erhältlich sind, können auf bekannten Synthesewegen hergestellt werden („Kinetic Resolution of Unnatural and Rarely Occurring Amino Acids: Enantioselective Hydrolysis of N-Acyl Amino Acids Catalyzed by Acylase I“, Chenault, H.K. et al., J. Am. Chem. Soc. 111, 6354–6364 (1989) und darin zitierte Literaturstellen; „Synthesis of β - γ -Unsaturated Amino Acids by the Strecker Reaction, Greenlee, W.J., J. Org. Chem. 49, 2632–2634 (1984); „Recent Stereoselective Synthetic Approaches to Beta-amino Acids“, Cole, D. Tetrahedron 50: 9517 (1994); „The Chemistry of Cyclic Alpha Imino Acids“, Mauger, A.B; Band 4 von „Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins“, Weinstein, B. Herausgeber, Marcel Dekker (1977); „Recent Progress in the Synthesis and Reactions of Substituted Piperidines“, Org. Prep. Procedure Int. 24, 585–621 (1992), von denen alle hier durch Bezugnahme aufgenommen sind).

[0111] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können mit Verfahrensweisen, die auf dem Fachgebiet der Peptidsynthese und der organischen chemischen Synthese gut bekannt sind, aus Aminosäuren synthetisiert werden. Beispiele für derartige Synthesen werden allgemein dargelegt in Bodanszky und Bodanszky, „The Practice of Peptide Synthesis“, Springer-Verlag, Berlin, Deutschland (1984), „The Peptides“, Gross und Meinhofer, Hrsg.; Academic Press, 1979, Bde. I–III, und Stewart, J.M. und Young, J.D., „Solid Phase Peptide Synthesis, Second Edition“, Pierce Chemical Company, Rockford, IL (1984); und „Recent Advances in the Generation of Molecular Diversity“, Moos, W.H., Green, G.D. und Pavia, M.R. in „Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 28“ S. 315–324; Bristol, J.A., Hrsg.; Academic Press, San Diego, CA (1993), von denen alle hier durch Bezugnahme aufgenommen sind.

[0112] Typischerweise wird, für Lösungsphasensynthese von Peptiden, das α -Amin der anzukuppelnden Aminosäure mit einem Urethan, wie z.B. Boc, Cbz, Fmoc oder Alloc, geschützt, während das freie Carboxyl durch Umsetzung mit einem Carbodiimid, wie z.B. DCC, EDC oder DIC, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. HOBt, HOAt, HOSu oder DMAP, aktiviert wird. Andere Verfahren, die über die Vermittlung von aktivierten Estern, Säurehalogeniden, enzym-aktivierten Aminosäuren und Anhydriden, einschließlich Phosphoniumreagenzien, wie z.B. BOP, Py-BOP, N-Carboxy-anhydriden, symmetrischen Anhydriden, gemischten Kohlensäureanhydriden, Kohlensäure-Phosphinsäure- und Kohlensäure-Phosphorsäureanhydriden, ablaufen, sind auch geeignet. Nachdem das Peptid gebildet worden ist, können die Schutzgruppen mit in den vorstehend aufgeführten Literaturstellen beschriebenen Verfahren entfernt werden, wie z.B. durch Hydrierung in Gegenwart eines Palladium-, Platin- oder Rhodiumkatalysators, Behandlung mit Natrium in flüssigem Ammoniak, Salz-, Fluorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Ameisen-, Trifluormethansulfon- oder Trifluoressigsäure, sekundären Aminen, einem Fluoridion, Trimethylsilylhalogeniden, einschließlich Bromid und Iodid, oder Lauge. Automatisierung des Syntheseprozesses, unter Verwendung von Verfahren, wie z.B. denjenigen, die vorstehend dargelegt sind, kann durch Verwendung von im Handel erhältlicher Geräteausstattung vollbracht werden, einschließlich unter anderem dem Advanced Chemtech 357 FBS und 496 MOS; Tecan CombiTec und Applied Biosystems 433A, aber nicht darauf beschränkt. Spezifische Anwendung dieser Verfahren und ihrer Äquivalente, je nach der Zielverbindung, wird für Fachleute ersichtlich sein. Modifikationen der chemischen Prozesse und die Wahl der Geräteausstattung liegt innerhalb der Fertigkeit des normalen Praktikers.

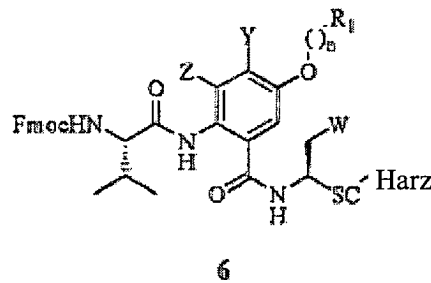
[0113] Obwohl manche der nachstehend abgebildeten Schemata eine spezielle Stereochemie für bestimmte Reste angeben, sollte es für Fachleute offensichtlich sein, dass die Syntheschemata modifiziert werden können, um die Verwendung derjenigen bestimmten Reste, die die gegenteilige Stereochemie aufweisen, zu berücksichtigen. Deshalb soll die Angabe der Stereochemie in diesem Schema die abgebildete Synthese nicht auf irgendeine spezielle Stereochemie einer beliebigen Zwischenstufe oder des Endprodukts begrenzen.

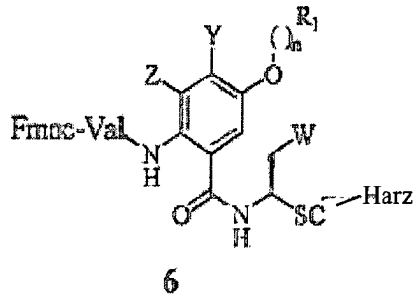
SCHEMA 1. Allgemeine Synthesen für die Anthranilsäuren



1) 50% TFA-DCM

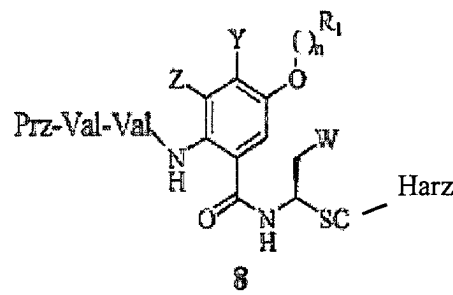
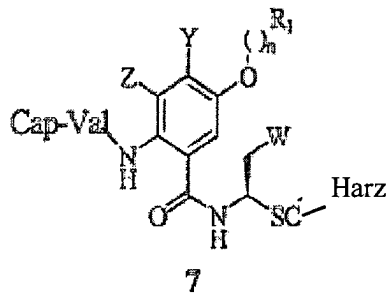
2) Fmoc-Val-NCA / NMP





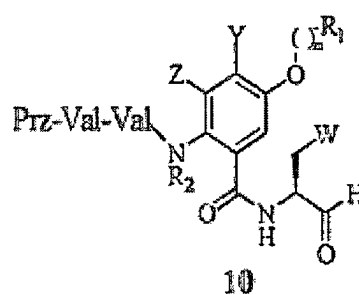
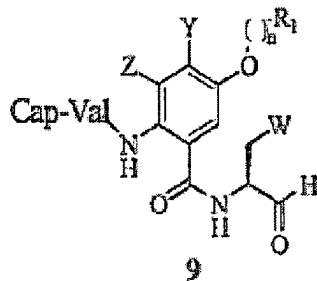
1) 25% Pip / DMF
2) CapCO₂H / HBTU / HOBT / DIEA / NMP

1) 25% Pip / DMF
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBT / DIEA / NMP
3) 25% Pip / DMF
4) Pyr-OH / HBTU / HOBT / DIEA / NMP



THF / H₂CO / AcOH /
0.1N HCl

THF / H₂CO / AcOH /
0.1N HCl



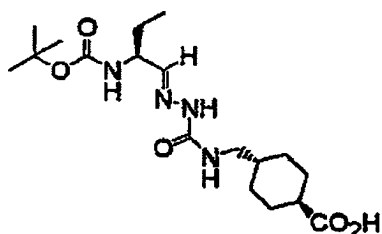
BEISPIEL 1

Synthese von Verbindung 101

[0114] Synthese von 2. Zu einer Lösung von Boc-5-hydroxyanthranilsäure (1) (1,5 g, 5,8 mmol) in 45 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur wurde portionsweise Natriumhydrid (581 mg, 14,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt und für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Benzyl-

bromid (691 ml, 5,8 mmol) wurde dann zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 1,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Eiswasser (40 ml) gequench und vorsichtig mit 2N HCl auf pH-Wert 3 angesäuert. Extraktion mit Ethylacetat (100 ml), gefolgt von einer Wäsche mit Wasser (50 ml) und einer Salzlösung (40 ml) ergab, nach Trocknen über Na_2SO_4 und Konzentration in vacuo, einen festen Rückstand. Flash-Chromatographie des rohen Gemischs (10% Methanol-90% Dichlormethan) lieferte 1,42 g (70%) des gewünschten Produkts 2.

[0115] Synthese von 4. 4-Methyl-benzhydrylamin-Harz (1,05 mmol/g, 20,0 g) wurde in einen Sinterglastrichter gefüllt und mit Dimethylformamid (3×75 ml), 10% (Vol./Vol.) Diisopropylethylamin (DIEA) in Dimethylformamid (2×75 ml) und zum Schluss mit Dimethylformamid (4×75 ml) gewaschen. Ausreichend Dimethylformamid wurde zu dem Harz zugegeben, um eine Aufschlammung zu erhalten, gefolgt von:



[0116] (8,0 g, 20,8 mmol, hergestellt aus (2S)-2-(t-Butyloxycarbonylamino)butyraldehyd gemäß A.M. Murphy et. al. J. Am. Chem. Soc., 114, 3156–3157 (1992)), 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (HOBT·H₂O; 3,22 g, 21,0 mmol), O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HBTU; 8,0 g, 21,0 mmol) und DIEA (11,0 ml, 63 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Verwendung eines Gelenkarm-Schüttelgeräts gerüttelt. Das Harz wurde auf einem Sinterglastrichter durch Saugfiltration isoliert und mit Dimethylformamid (3×75 ml) gewaschen. Nicht umgesetzte Amingruppen wurden dann durch Umsetzen des Harzes mit 20% (Vol./Vol.) Essigsäureanhydrid/Dimethylformamid (2×50 ml) direkt in dem Trichter (10 min/Wäsche) abgedeckt. Das Harz wurde, vor dem Trocknen über Nacht in vacuo, mit Dimethylformamid (3×75 ml) und Dichlormethan (3×75 ml) gewaschen, was ein intermediäres Harz ergab (26,3 g, 81% Ausbeute).

[0117] Die t-Boc-Schutzgruppe wurde von dem intermediären Harz unter Verwendung des Advanced ChemTech 396 Multiple-Peptide-Synthesegeräts mit der folgenden Verfahrensweise entfernt. Das intermediäre Harz (0,05 mmol) wurde durch Waschen mit Dichlormethan (3×1 ml) gequollen, gefolgt von Abspaltung der t-Boc-Schutzgruppe mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (1,0 ml) für 10 Minuten (unter Schütteln), gefolgt von frischem Reagenz (1 ml) für 30 Minuten. Das Harz wurde dann mit Dichlormethan (3×1 ml), gefolgt von DMF (3×1 ml), dann 10% DIEA/Dimethylformamid (Vol./Vol.) (2×1 ml) und zum Schluss mit N-Methylpyrrolidon (3×1 ml) gewaschen, was Harz 4 ergab.

[0118] Synthese von 5. Harz 4 (554 mg, 0,36 mmol) wurde in eine mit einem Filter am Boden ausgestattete Nalgene-Injektionsspritze gefüllt und mit HOBT (110 mg, 0,72 mmol), HBTU (273 mg, 0,72 mmol) und DIEA (376 ml, 2,16 mmol) in 4 ml NMP (unter Schütteln) für 72 Stunden mit 2 (251 mg, 0,72 mmol) gekuppelt. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit NMP (3×4 ml) und Dichlormethan (3×4 ml) gewaschen, was Harz 5 lieferte.

[0119] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (6 ml) für 20 Min. von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlormethan (3×5 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3×5 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3×5 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurde Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (526 mg, 1,44 mmol) und 6 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3×5 ml) und Dichlormethan (3×5 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0120] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts aus Harz 6 (0,1 mmol) hergestellt. N^α-Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBT als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 einbrachte.

[0121] Synthesen von Verbindung 101. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Was-

ser (15 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 101 lieferte.
M + H = 617,3.

BEISPIEL 2

Synthese von Verbindung 102

[0122] Zwischenstufen 1 bis 4 wurden wie in Beispiel 1 hergestellt.

[0123] Synthese von 5. Harz 4 ($W_s = CF_3$) (1,2g, ,384 mmol) wurde in eine mit einem Filter am Boden ausgestattete Nalgene-Injektionsspritze gefüllt und mit HOBt (118 mg, 0,768 mmol), HBTU (291 mg, 0,768 mmol) und DIEA (401 ml, 2,3 mmol) in 4 ml NMP (unter Schütteln) für 72 Stunden mit 2 (267 mg, 0,768 mmol) gekuppelt. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit NMP (3 × 4 ml) und Dichlormethan (3 × 4 ml) gewaschen, was Harz 5 lieferte.

[0124] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (6 ml) für 20 Min. von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlormethan (3 × 5 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3 × 5 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3 × 5 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurden Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (562 mg, 1,54 mmol) und 8 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3 × 6 ml) und Dichlormethan (3 × 6 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0125] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. N_α -Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 ergab.

[0126] Synthesen von 102. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (15 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 102 lieferte.
M + H = 671,2.

BEISPIEL 3

Synthese von Verbindung 103

[0127] Synthese von 3 ($R_2 = Me$). Zu einer Lösung von 2 (350 mg, 0,001 mol) in 10 ml wasserfreiem DMF bei Raumtemperatur wurde portionsweise NaH (100 mg, ,0025 mol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 40 Minuten gerührt, dann wurde Methyljodid (0,175 ml, 0,0028 mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert, was 335 mg (89%) eines Öls lieferte, das direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde.

[0128] Zu einer Lösung des obigen Öls (335 mg, 0,0089 mol) in 8 ml Methanol bei Raumtemperatur wurden 2,2 ml 2N NaOH zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Methanol unter Vakuum entfernt wurde. Die so erhaltene wässrige Phase wurde mit Wasser verdünnt, dann mit 1N HCl langsam auf pH-Wert 3 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo konzentriert, was 300 mg (93%) von 3 ergab, das direkt für den nächsten Schritt verwendet wurde.

[0129] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (6 ml) für 20 Min. von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlor-

methan (3 × 5 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3 × 5 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3 × 5 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurde Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (606 mg, 1,66 mmol) und 10 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3 × 6 ml) und Dichlormethan (3 × 6 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0130] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. N_α-Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 ergab.

[0131] Synthesen von 103. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (15 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 103 lieferte.

M + H = 631,3.

BEISPIEL 4

Synthese von Verbindung 104

[0132] Zwischenstufen 1 bis 6 wurden wie in Beispiel 1 hergestellt.

[0133] Synthese von 7. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. 2-Hydroxynaphthoesäure wurde mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 7 ergab.

[0134] Synthesen von 104. Der Aldehyd wurde von dem Harz 7 abgespalten durch Behandlung mit 3 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (1,5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (4,5 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 104 lieferte.

M + H = 582,2.

BEISPIEL 5

Synthese von Verbindung 105

[0135] Zwischenstufen 1 bis 6 wurden wie in Beispiel 1 hergestellt.

[0136] Synthese von 7. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. 2-Hydroxy-4-nicotinsäure wurde mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 7 ergab.

[0137] Synthesen von 105. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 3 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (1,5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (4,5 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 105 lieferte.

M + H = 533,2.

BEISPIEL 6

Synthese von Verbindung 106

[0138] Zwischenstufen 1 bis 6 wurden wie in Beispiel 1 hergestellt.

[0139] Synthese von 7. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. 6-Hydroxynaphthoesäure wurde mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 7 ergab.

[0140] Synthesen von 106. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 3 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (1,5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (4,5 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 106 lieferte.

M + H = 582,2.

BEISPIEL 7

Synthese von Verbindung 107

[0141] Synthese von 2. Zu einer Lösung von Boc-S-Hydroxyanthranilsäure (1) (1,5 g, 5,8 mmol) in 45 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur wurde portionsweise Natriumhydrid (581 mg, 14,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt und für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. 3,4-Dichlorbenzylbromid (1,39 g, 5,8 mmol) wurde dann zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 1,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Eiswasser (40 ml) gequencht und vorsichtig mit 2N HCl auf pH-Wert 3 angesäuert. Extraktion mit Ethylacetat (100 ml), gefolgt von einer Wäsche mit Wasser (50 ml) und einer Salzlösung (40 ml) ergab, nach Trocknen (Na_2SO_4) und Konzentration in vacuo, einen festen Rückstand. Flash-Chromatographie (10% Methanol-90% Dichlormethan) des rohen Gemischs lieferte 1,37 g (57%) des gewünschten Produkts 2.

[0142] Synthese von 5. Harz 4 (1,0 g, 0,65 mmol) (aus Beispiel 1) wurde in eine mit einem Filter am Boden ausgestattete Nalgene-Injektionsspritze gefüllt und mit HOBt (199 mg, 1,3 mmol), HBTU (493 mg, 1,3 mmol) und DIEA (679 ml, 3,9 mmol) in 8 ml NMP (unter Schütteln) für 72 Stunden mit 2 (542 mg, 1,3 mmol) gekuppelt. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit NMP (3 × 8 ml) und Dichlormethan (3 × 8 ml) gewaschen, was Harz 5 lieferte.

[0143] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 25% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (10 ml) für 30 Min. von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlormethan (3 × 7 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3 × 7 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3 × 7 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurde Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (950 mg, 2,6 mmol) und 8 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3 × 7 ml) und Dichlormethan (3 × 7 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0144] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. N^α-Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 ergab.

[0145] Synthesen von 107. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (15 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/min eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 107 lieferte.

M + H = 685,1.

BEISPIEL 8

Synthese von Verbindung 108

[0146] Synthese von 5. Harz 4 (640 mg, 0,414 mmol) (aus Beispiel 1) wurde in eine mit einem Filter am Boden ausgestattete Nalgene-Injektionsspritze gefüllt und mit HOBt (126 mg, 0,828 mmol), HBTU (314 mg, 0,828 mmol) und DIEA (433 ml, 3,9 mmol) in 6 ml NMP (unter Schütteln) für 24 h mit 1 (wobei X, Y und Z Wasserstoffatome sind; 200 mg, 0,828 mmol) gekuppelt. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit NMP (3 × 5 ml) und Dichlormethan (3 × 5 ml) gewaschen, was Harz 5 lieferte.

[0147] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (6 ml) für 20 Min. von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlormethan (3 × 6 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3 × 6 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3 × 6 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurde Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (605 mg, 1,66 mmol) und 10 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3 × 7 ml) und Dichlormethan (3 × 7 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0148] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. N^α-Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 ergab.

[0149] Synthesen von 108. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (15 ml) verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/Minute eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 108 lieferte.

M + H = 511,3.

BEISPIEL 9

Synthese von Verbindung 109

[0150] Synthese von 5. Harz 4 (640 mg, 0,414 mmol) (aus Beispiel 1) wurde in eine mit einem Filter am Boden ausgestattete Nalgene-Injektionsspritze gefüllt und mit HOBt (126 mg, 0,828 mmol), HBTU (314 mg, 0,828 mmol) und DIEA (433 ml, 3,9 mmol) in 6 ml NMP (unter Schütteln) für 24 Stunden mit 1 (238 mg, 0,828 mmol) gekuppelt. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt und das Harz nacheinander mit NMP (3 × 5 ml) und Dichlormethan (3 × 5 ml) gewaschen, was Harz 5 lieferte.

[0151] Synthese von 6. Die t-Boc-Schutzgruppe wurde (in der Nalgene-Injektionsspritze) mit 50% (Vol./Vol.) TFA/Dichlormethan (6 ml) für 20 Minuten von dem Harz 5 entfernt (unter Schütteln). Das Harz wurde mit Dichlormethan (3 × 6 ml), gefolgt von 10% DIEA/Dichlormethan (3 × 6 ml) und zum Schluss mit Dichlormethan (3 × 6 ml) gewaschen. Zu dem so erhaltenen Harz wurde Fmoc-Valin-N-carbonsäureanhydrid (605 mg, 1,66 mmol) und 10 ml NMP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerüttelt und das Lösungsmittel wurde durch Absaugen entfernt. Das Harz 6 wurde nacheinander mit NMP (3 × 7 ml) und Dichlormethan (3 × 7 ml) gewaschen und direkt für den nächsten Schritt verwendet.

[0152] Synthese von 8. Diese Verbindung wurde aus Harz 6 (0,1 mmol) unter Verwendung eines Applied Biosystems Modell 433A-Peptidsynthesegeräts hergestellt. N^α-Fmoc-geschützte Aminosäure und Pyrazin-2-carbonsäure wurden nacheinander mit Standard-Kupplungszyklen, die HBTU mit HOBt als Kupplungsmittel in NMP verwenden, zu Harz 6 zugegeben, was Harz 8 ergab.

[0153] Synthesen von 109. Der Aldehyd wurde von dem Harz 8 abgespalten durch Behandlung mit 10 ml einer Lösung von THF/30% Formalin/AcOH/0,1N HCl 5:1:1:1 (Vol.:Vol.:Vol.:Vol.) für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Waschen des Harzes mit Spaltreagenz (5 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit Wasser (15 ml)

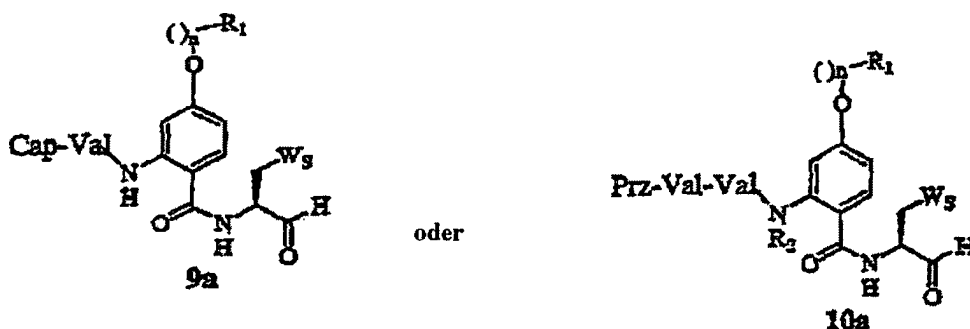
verdünnt und 5 ml von diesem Gemisch wurden mit RP-HPLC mit einer Waters DeltaPak 300 A C18-Säule (15 m, 30 × 300 mm) gereinigt, wobei mit einem linearen Acetonitrilgradient, der 0,1% TFA (Vol./Vol.) enthielt, über 45 Min. mit 20 ml/Minute eluiert wurde. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was 109 lieferte.

M + H = 561,3.

BEISPIEL 10

Synthese von para-Hydroxyanthranilsäurederivaten

[0154] Die Synthese von Verbindungen der Formeln:



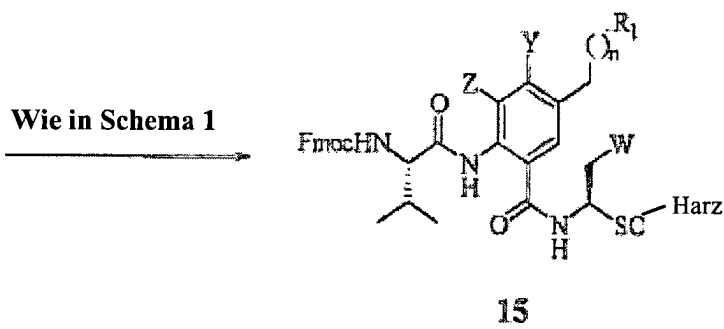
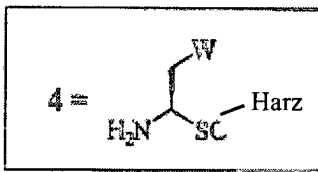
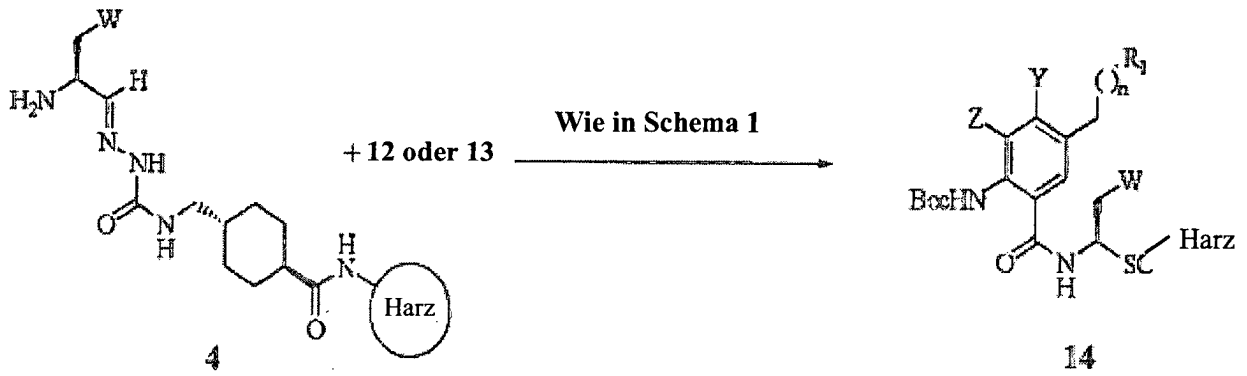
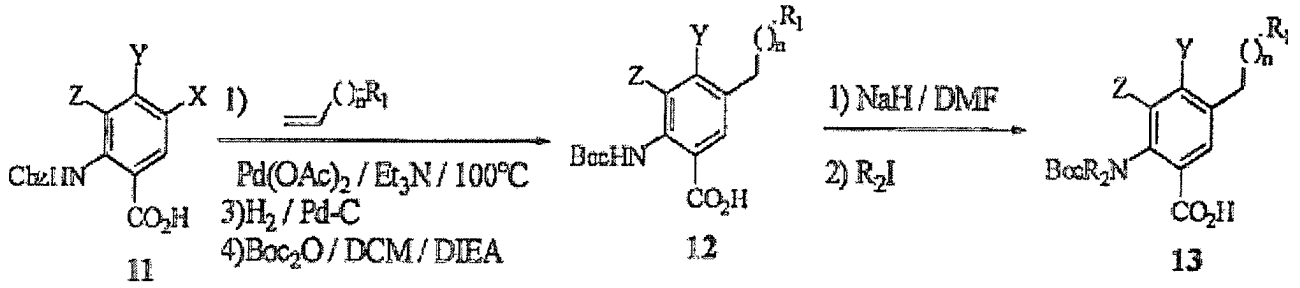
wird mit den in Schema 1 dargelegten Schritten, um 9 oder 10 und Zwischenstufe 1 herzustellen, die eine Hydroxygruppe bei Y und Wasserstoffatome bei X und Z enthalten, erreicht.

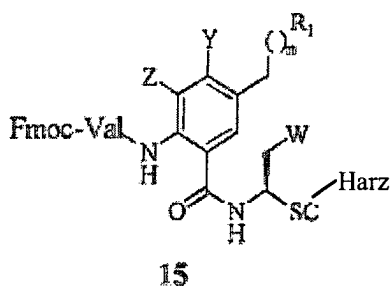
[0155] Synthese von 1. Diese Verbindung wird in drei Schritten aus 2-Nitro-4-aminobenzoesäure hergestellt. Diazotierung von 2-Nitro-4-aminobenzoesäure mit, beispielsweise, Natriumnitrit in 20%iger Schwefelsäure liefert 2-Nitro-4-hydroxybenzoesäure. Reduktion der 2-Nitro-4-hydroxybenzoesäure mit, beispielsweise, Zinn in konzentrierter Salzsäure liefert die gewünschte p-Hydroxyanthranilsäure. Die Aminogruppe wird dann geschützt, beispielsweise, durch Behandlung mit, beispielsweise, Boc-Anhydrid in Dichlormethan mit Diisopropylethylamin, was 1 ergibt.

BEISPIEL 11

[0156] Schema 2, nachstehend dargelegt, bildet den Syntheseweg, um alkyl-substituierte erfindungsgemäße Anthranilsäurederivate zu erhalten, ab.

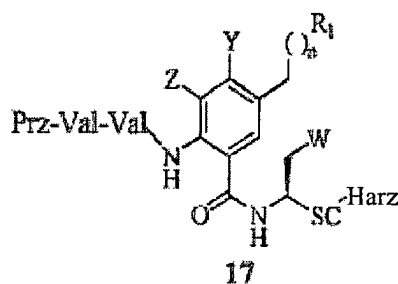
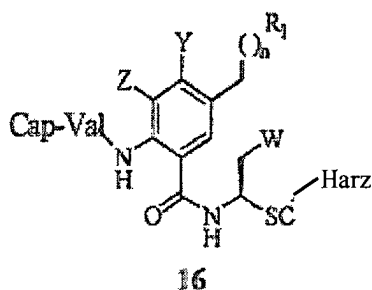
SCHEMA 2. Allgemeine Synthesen für die Anthranilsäuren





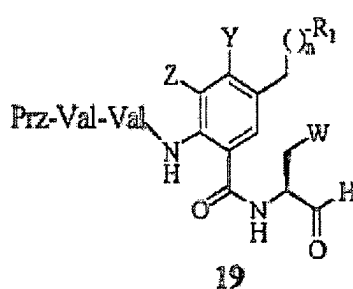
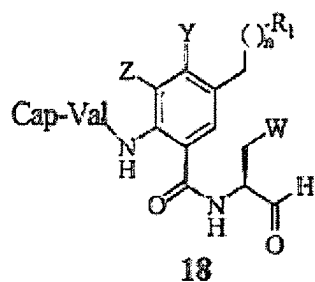
1) 25% Pip / DMF
2) CapCO₂H / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

1) 25% Pip / DMF
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBt / DIEA / NMP
3) 25% Pip / DMF
4) Pyr-OH / HBTU / HOBt / DIEA / NMP



THF / H₂CO / AcOH /
0.1N HCl

THF / H₂CO / AcOH /
0.1N HCl



[0157] Synthese von 12. Diese Verbindung wird in drei Schritten aus der Kupplung von 11 (wobei X Br ist; Y und Z H sind) mit Styrol in einer Heck-Reaktion, unter Verwendung von Palladiumacetat und Triethylamin, hergestellt. Nach Entschützen und Hydrierung der Doppelbindung mit Palladium-an-Kohle, gefolgt von Schützen der Aminogruppe als ein Carbamat mit Boc-Anhydrid in Dichlormethan und DIEA, wird Verbindung 12 erhalten.

[0158] Para-Alkyl-substituierte Anthranilsäurederivate werden gleichermaßen hergestellt unter Verwendung von 11, wobei Y Br ist und X und Z H sind, ähnlich zu dem in diesem Beispiel beschriebenen Verfahren.

Hemmung der HCV-NS3-Serinprotease

[0159] Soweit Verbindungen der Formel (I) fähig sind, die NS3-Serinprotease zu hemmen, sind sie von ersichtlichem klinischen Nutzen für die Behandlung von Viruskrankheiten, einschließlich HCV. Diese Tests sagen die Fähigkeit der Verbindungen, das HCV in vivo zu hemmen, voraus.

Peptide und Tests.

[0160] Die Peptide EDVVabuCSMSY (Abu bezeichnet – Aminobuttersäure), DEMEECSQHLPYI, ECTT-PCSGSWLRD und EDVV AbuC-p-nitroanilid wurden von der AnaSpec Inc. (San Jose, CA) gekauft.

[0161] Der Peptidgehalt der gereinigten, gefriergetrockneten Peptide und hauseigenen Peptide wurde durch quantitative Stickstoffanalyse bestimmt und die geeigneten Werte wurden beim Herstellen der Stamm-Peptid-lösungen (Galbreath) verwendet. Die pKa-Bestimmungen wurden von Robertson Microlit Laboratories, Inc. (Madison, NJ) durchgeführt.

[0162] HPLC-Spalttests wurden mit 25 nM bis 3,0 µM Enzym in 100 µl-Volumina bei 30 C, die 50 mM HEPES-KOH (pH-Wert 7,8), 100 mM NaCl, 20% Glycerol, 5 mM DTT und die geeignete Menge an Substrat (in DMSO) enthielten, mit oder ohne NS4A-Peptid durchgeführt, so dass die Endkonzentration von DMSO 4% nicht überschritt. Separate Kontrollversuche verifizierten, dass dieser Prozentsatz von DMSO die Enzymaktivität nicht beeinflusste. Spaltreaktionen wurden durch die Zugabe eines gleichen Volumens von einem Gemisch aus 10% TFA:Acetonitril (1:1) gequench und die Aktivität wurde an einer Umkehrphasen-HPLC-Säule (Rainin C18 Microsorb-MV, 5 mm, 4,6 × 250 mm; 0–50% Acetonitril, 0,1% TFA @ 3,33% Min) unter Verwendung eines Hewlett Packard 1050-Geräts mit Auto-Injektion und Diodenarray-Detektion bei 210 nm und 280 nm (wo geeignet) bewertet. Eluierte Peptid-Fragmente wurden gesammelt und durch Massenspektrometrie und N-terminale Sequenzanalyse identifiziert. Die Fragment-Identität und -Konzentration wurde ferner durch originale, synthetisierte Produkte verifiziert. Die Anfangsgeschwindigkeiten der Spaltung wurden bei < 20% Substratumwandlung bestimmt und die katalytischen Parameter wurden unter Annahme von Michaelis-Menten-Kinetik mit dem MultiFit-Programm (Day Computing, Cambridge, MA) bestimmt.

[0163] Spektrophotometrische Tests wurden in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen bei 30 C, unter Verwendung eines SpectraMax 250-Lesegeräts (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) mit kinetischer Befähigung durchgeführt. Spaltung des EDVV AbuC-p-Nitroanilid (5A-pNA)-Substrats wurde mit oder ohne NS4A in dem gleichen Puffer, der für die HPLC-Tests verwendet wurde, bei 30 C durchgeführt und die pNA-Freisetzung wurde bei 405 nm überwacht. Der Extinktionskoeffizient von p-Nitroanilin ist unabhängig vom pH-Wert bei Werten von 5,5 und darüber [Tuppy, H., et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 329, S. 278–288 (1962)]; Raybuck und Luong, unveröffentlichte Beobachtungen). Der Prozentsatz von DMSO überschritt in diesen Tests 4% nicht.

[0164] Die Bestimmung der pH-Wert-Abhängigkeit von V_{max} , K_m und V_{max}/K_m wurde unter Verwendung einer Reihe von Puffern mit konstanter Ionenstärke, die 50 mM MES, 25 mM Tris, 25 mM Ethanolamin und 0,1 M NaCl enthielten, durchgeführt [Morrison, J.F. und Stone, R.F., Biochemistry, 27, S. 5499–5506 (1988)]. Der Wendepunkt für log V-Daten wurde durch Einfügen der Daten in die Gleichung:

$$\log v = \log[V_{max}/(1 + H/K_a)]$$

nach der nichtlinearen Kleinste-Quadrate-Methode berechnet [Dixon, M. und Webb, E.C. Enzymes; Academic Press: New York; Bd., S. 138–164 (1979)]. Die Wendepunkte für log (V/K)-Daten wurden durch Einfügen der Daten in die Gleichung:

$$\log v = \log[V_{max}/(1 + H/K_a + K_b/H)]$$

nach der nichtlinearen Kleinste-Quadrate-Methode berechnet [Dixon, M. und Webb, E.C. Enzymes; Academic Press: New York; Bd., S. 138–164 (1979)]. Das Programm KineTic (BioKin Ltd) wurde in beiden Fällen verwendet.

[0165] Die kinetischen Konstanten für die durch schnelles Gleichgewicht geregelte Bisubstrat-Reaktion wurden aus den Daten von Geschwindigkeit vs. [4A], [EDW AbuC-pNA] durch Einfügen nach der nicht-linearen

Kleinste-Quadrate-Methode in Gleichung 1 [Morrison, J.F. Biochim. Biophys. Acta., 185, S. 269–286 (1969)], wie in dem Text beschrieben, bestimmt. K_{ii} - und K_{is} -Werte für die Peptidylinhibitoren wurden aus den Daten von Geschwindigkeit vs. [Inhibitor], [Substrat] und dem Einfügen in die Gleichung für gemischte Hemmung:

$$\text{Geschwindigkeit} = V_{\max} [S] / \{K_m (1 + [I]/K_{is}) + [S](1 + [I]/K_{ii})\}$$

bestimmt. Das handelsübliche Program KinetAsyst (State College, PA) wurde für beide Verfahrensweisen verwendet. Die K_i -Werte wurden aus Geschwindigkeit vs. [Inhibitor]-Diagrammen durch Einfügen der Daten nach einer nicht-linearen Kleinste-Quadrate-Methode in die Gleichung von Morrison für festbindende kompetitive Hemmung berechnet [Morrison, J.F. Biochim. Biophys. Acta., 185, S. 269–286 (1969)]. Das KineTic-Programm (BioKin Ltd) wurde für diese Verfahrensweise verwendet.

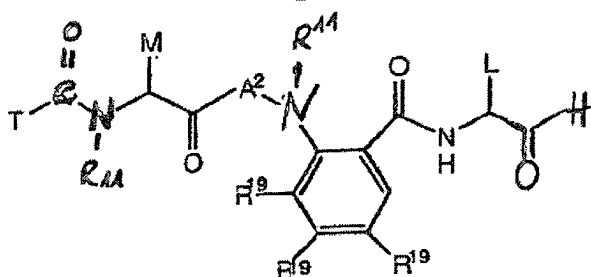
[0166] Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt. Die K_i -Werte werden in μM ausgedrückt. Kategorie „A“ zeigt $< 1 \mu\text{M}$ -Hemmung an; Kategorie „B“ zeigt $1\text{--}100 \mu\text{M}$ -Hemmung an; Kategorie „C“ zeigt $> 100 \mu\text{M}$ -Hemmung an. Die Bezeichnung „ND“ zeigt an, dass die Verbindung nicht getestet wurde.

Tabelle 2. Daten der Enzymhemmung für Verbindungen 1–9.

Verbindung	K_i	Verbindung	K_i	Verbindung	K_i
101	B	104	B	107	B
102	B	105	B	108	ND
103	B	106	B	109	ND

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

L Alkyl ist, wobei jeder Wasserstoff gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist; jedes M unabhängig Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl ist, wobei jedes Alkylkohlenstoffatom durch ein Heteroatom ersetzt sein kann welches unabhängig ausgewählt ist aus O oder S, und wobei ein oder mehrere Wasserstoffe an M gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste J ersetzt sind;

J Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Oxo, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Alkanoylamino, Aroylamino, Aralkanoylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxamidoalkyl, Halogen, Heteroaryl, Cyano, Nitro, Formyl, Acyl, Sulfonyl oder Sulfonylamido ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffe gegebenenfalls mit 1–3 Resten J^1 ersetzt sind; und

J^1 Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Oxo, Hydroxy, Amino, Alkanoylamino, Aroylamino, Carboxy, Carboxyalkyl, Carboxamidoalkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Formyl, Sulfonyl oder Sulfonylamido ist;

R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist;

jeder Rest R^{19} unabhängig H oder R^{21} -Aryl ist, oder 2 benachbarte Reste R^{19} aneinander gebunden sein können um einen 5–7 gliedrigen aromatischen Ring zu bilden; wobei jeder einzelne oder mehrere Wasserstoffe an Rest R^{19} gegebenenfalls mit 1 bis 4 unabhängig gewählten Resten J substituiert ist;

jeder Rest R^{21} unabhängig C_1 - C_3 -geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder O- $(C_1$ - $C_3)$ -geradkettiges oder verzweigtes Alkyl ist;

A² eine Bindung oder -N(R¹¹)-C(H)(M)-C(O)- ist;

T -R¹² oder -Alkyl-R¹² ist; wobei

jeder Rest R¹² unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Cycloalkylidenyl oder Heterocycloalkylidenyl und gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten J substituiert ist wobei J wie obenstehend definiert ist; mit der Maßgabe, dass jedes Stickstoff- oder Schwefelatom in einer oxidierten Form vorliegen kann und jedes Stickstoffatom in einer quartärnisierten Form vorliegen kann.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei J ausgewählt ist aus Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aryl, Aralkyl, Aralkoxy, Halogen, Heteroaryl, Cyano, Amino, Nitro, Heterocyclyl, Acyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkylamino, Hydroxy, Heterocyclylalkyl, Aralkanoylamino, Aroylamino, Alkanoylamino, Formyl oder Keto.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei J ausgewählt ist aus t-Butyl, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Carboxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Isoxazolyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Dialkylamino, Morpholinylmethyl, Phenacetylamino oder Acylamino.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei jedes J¹ unabhängig ausgewählt ist aus Alkoxy, Alkyl, Halogen oder Aryl.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei jedes J¹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁-C₃-Alkoxy, Chlor, C₁-C₃-Alkyl oder Phenyl.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei L ausgewählt ist aus Trihalogenmethyl, oder Alkyl substituiert mit Trihalogenmethyl.

7. Verbindung gemäß Anspruch 6, wobei L -CH₂CH₃ oder -CH₂CF₃ ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei jedes M unabhängig ausgewählt ist aus Isopropyl, Propyl, Methyl, Pyridylmethyl, Benzyl, Naphthylmethyl, Phenyl, Imidazolylmethyl, Thiophenylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenethyl, Benzylthiomethyl oder Benzyloxyethyl.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, wobei jedes M Isopropyl ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei ein Rest R¹⁹ R²¹-Aryl ist und die anderen zwei Reste R¹⁹ Wasserstoff sind, oder zwei Reste R¹⁹ aneinander gebunden sind um einen aromatischen Ring zu bilden und der andere Rest R¹⁹ H ist.

11. Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei ein Rest R¹⁹ -O-(C₁-C₃)-Alkylaryl ist.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei ein Rest R¹⁹ -O-Benzyl ist.

13. Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei die beiden Reste R¹⁹, welche aneinander gebunden sind, einen 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden.

14. Verbindung gemäß Anspruch 13, wobei die beiden Reste R¹⁹, welche aneinander gebunden sind, Phenyl bilden.

15. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R¹⁸ -N(H)- oder -N(CH₃)- ist.

16. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei A² eine Bindung oder N(H)-C(H)(M)-C(O)- ist, wobei M Isopropyl ist.

17. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei V -NH- ist.

18. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R¹² Aryl oder Heteroaryl ist und gegebenenfalls mit 1–3 Resten J substituiert ist.

19. Verbindung gemäß Anspruch 18, wobei R¹² Naphthyl, Pyrazinyl, oder Pyridyl ist, wobei jeder Einzelne gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe substituiert ist.

20. Pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzung umfassend:

- a) eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–19 in einer Menge die wirksam ist um HCV NS3-Protease zu inhibieren; und
b) einen pharmazeutisch geeigneten Träger.

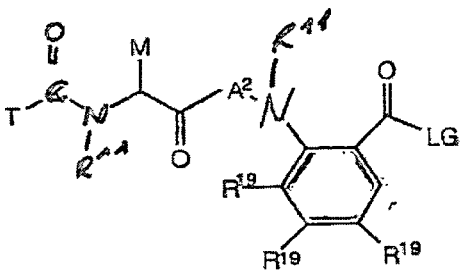
21. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–19 oder einem Arzneimittel gemäß Anspruch 20 bei der Herstellung eines Medikamentes für die Inhibierung der Serin-Protease-Aktivität in einem Patienten.

22. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei die Serin-Protease HCV NS3-Protease ist.

23. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–19 oder einem Arzneimittel gemäß Anspruch 20 bei der Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Vorbeugung einer viralen Hepatitis C-Infektion in einem Patienten.

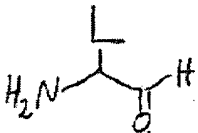
24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1–19 umfassend den Schritt des:

Umsetzens einer Verbindung der Formel (II):



wobei LG OH oder eine geeignete Abgangsgruppe ist und die anderen Substituenten wie obenstehend definiert sind;

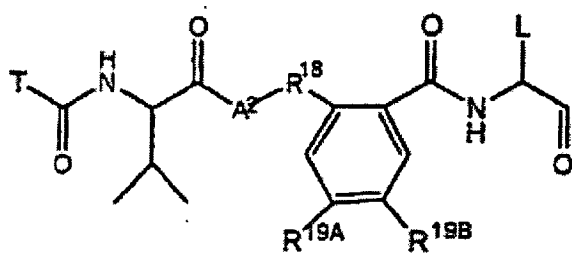
mit einer Verbindung der Formel (III):



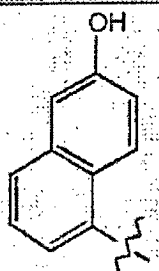
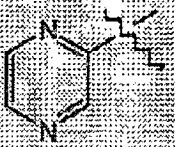
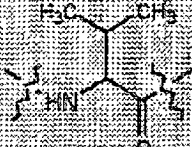
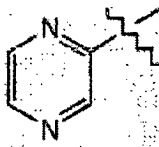
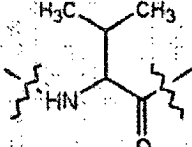
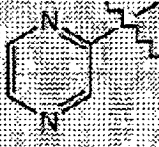
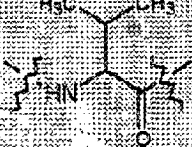
wobei die NH₂ Gruppe gegebenenfalls geschützt ist und die Variablen wie in den Ansprüchen 1–19 definiert sind;

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, wobei die Verbindung der Formel (II) oder die Verbindung der Formel (III) gegebenenfalls an ein Harz gebunden ist.

25. Verbindung der Formel gemäß dem Anspruch 1:



Verbindung	T	A ^c	R ¹⁸	R ^{19A}	R ^{19B}	L
101			-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
102			-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CF ₃
103			-N(CH ₃)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
104		Bindung	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
105		Bindung	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃

Verbindung	T	A	R ¹⁰	R ^{10A}	R ^{10B}	L
106		I	-N(H)-	H	O-Benzyl	-CH ₂ CH ₃
107			-N(H)-	H	O-3,4-Dichlorbenzyl	-CH ₂ CH ₃
108			-N(H)-	H	H	-CH ₂ CH ₃
109			-N(H)-	binden aneinander, um einen benzokondensierten Ring zu bilden		-CH ₂ CH ₃

Es folgt kein Blatt Zeichnungen