

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/089421 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 307/32, A61K 31/341, A61P 31/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03981

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. April 2003 (16.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 17 518.7 19. April 2002 (19.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WUNBERG, Tobias [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 66, 40724 Hilden (DE). BETZ, Ulrich [DE/DE]; Im Johannistal 11, 42119 Wuppertal (DE). BAUMEISTER, Judith [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277 Wuppertal (DE). JENSEN, Axel [DE/DE]; Hügelstr. 62, 42553 Velbert (DE). NIKOLIC, Susanne [DE/DE]; Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE). REEFSCHLÄGER, Jürgen [DE/DE]; Nedderlandsweg 45, 26125 Oldenburg (DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). ZUMPE, Franz [DE/DE]; Hansastr. 20, 42109 Wuppertal (DE). GROSSER, Rolf [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). KLEYMANN, Gerald [DE/DE]; Leopoldshöhenstr. 7, 32107 Bad Salzuflen (DE). BENDER, Wolfgang [DE/DE]; Kaulbachstr. 12, 42113 Wuppertal (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). HEWLETT, Guy [GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTIVIRAL LACTONE-UREAS

(54) Bezeichnung: ANTIVIRALE LACTON-HARNSTOFFE

(57) Abstract: The invention relates to lactones and to a method for their production, in addition to their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, particularly to their use as anti-viral agents in particular against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Lactone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.



WO 03/089421 A1

ANTIVIRALE LACTON-HARNSTOFFE

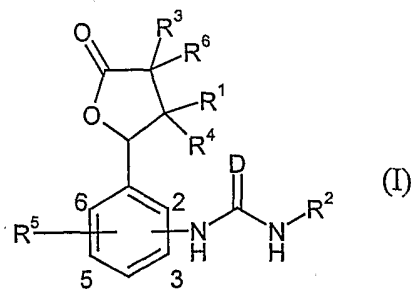
Die Erfindung betrifft Lactone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

Es beschreiben A. Martinez, A. Castro, C. Gil, C. Perez: "Recent Strategies in the Development of New Human Cytomegalovirus Inhibitors", Med. Res. Rev. 2001, 21(3), 227-244 und A. Castro, A. Martinez: "Patent focus on antiviral agents: June-November 2000", Exp. Opin. Ther. Pat. 2001, 11(2), 165-176 antiviral wirkende Mittel. Es kann aber regelmässig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Lactone antiviral wirksam sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

der Rest $-\text{NHC(D)NHR}^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

5

R^1 für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, Amino und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylamino,

10

oder

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, Amino und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylamino,

15

R^2 für $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl oder $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylamino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylaminocarbonyl und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,

20

R^3 für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, Amino und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylamino,

25

30 oder

5 R^3 und R^6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

10 R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

15 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

20 R^6 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

und

R^1 , R^3 , R^4 und R^6 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft
30 deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus

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

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch
5 Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumar-
15 säure, Maleinsäure und Benzoesäure.

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

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

30

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

5 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkoxy-carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

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

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, 15 Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

20 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

30 Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 10, bevorzugt 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Adamantyl.

5

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

10 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige,
15 monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

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

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

wobei

25

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

30

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

5 R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

10 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

15 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

20 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

und

25 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

30 wobei

der Rest $-\text{NHC(D)NHR}^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

5 R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht,

R^2 für Phenyl oder Adamantyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,

10

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl steht,

15 R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

und

R^6 für Wasserstoff steht.

20

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

25 der Rest $-\text{NHC(D)NHR}^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

30

R^5 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

5

R^5 für Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht und über die Position 6 an den Aromaten gebunden ist.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

10

wobei

D für Sauerstoff steht.

15

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

R^1 für Methyl steht.

20

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

25

R^2 für Adamantyl oder Phenyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und Methyl.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

30

wobei

R³ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

5

wobei

R⁴ für Methyl steht.

10 Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

R⁴ für Benzyl steht.

15

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

20 R⁶ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel (I),

wobei

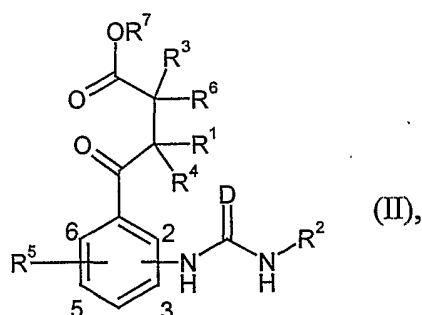
25

R¹ und R⁴ für Methyl stehen.

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

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass nach Verfahren [A] Verbindungen der Formel



10

in welcher

-NHC(D)NHR² über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

15

D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, und

R⁷ für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

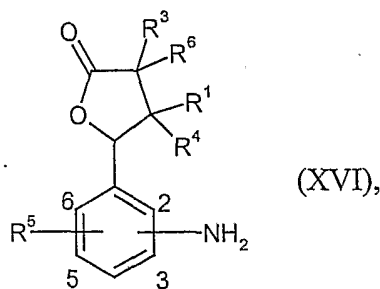
20

mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden

oder

dass nach Verfahren [B] Verbindungen der Formel

25

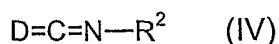


in welcher

$-NH_2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

5 R^1, R^3, R^4, R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

10 D und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im allgemeinen in einem Lösungsmittel,
 15 bevorzugt in einem Temperaturbereich von $-10^\circ C$ bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether,
 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-
 20 glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-
 Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid,
 Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methanol, Diethylether
 oder Gemische aus Methanol und Diethylether oder Ethanol und Tetrahydrofuran.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Tetra-butylammoniumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, bevorzugt Natriumborhydrid.

5

Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Ethylacetat.

15

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

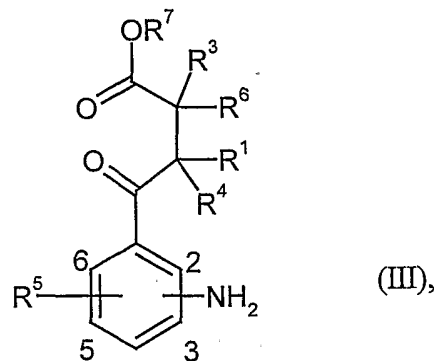
20

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

25

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

- 14 -



in welcher

5 NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

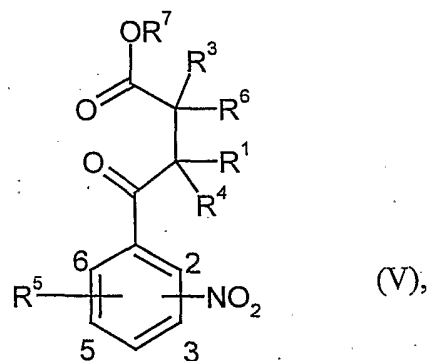
R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen nach den in Verfahren [B] beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der Formel (III) können hergestellt werden, indem Verbindungen
15 der Formel



in welcher

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

reduziert werden, z.B. mit Zinn(II)-chlorid, Zinn in Salzsäure oder Wasserstoff mit Palladium auf Kohle.

10

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

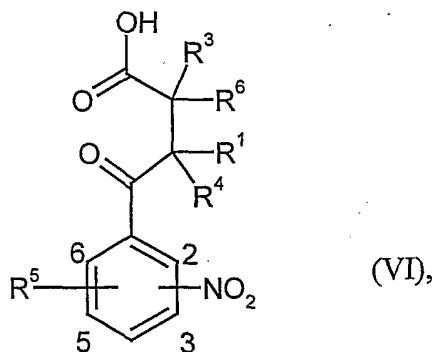
15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Ethylacetat oder Pyridin, bevorzugt sind Ethanol, iso-Propanol, Ethylacetat oder im Falle von Zinndichlorid in

20

Dimethylformamid, Ethanol oder Dioxan.

Die Verbindungen der Formel (V) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



25

in welcher

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

5

R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

10



in welcher

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden.

15

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln oder in Verbindungen der Formel (VII), gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Ethylacetat oder Pyridin, bevorzugt sind Ethanol oder Methanol.

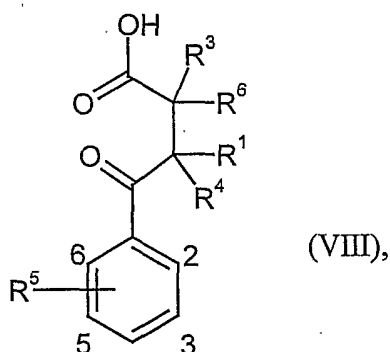
25

Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bevorzugt ist Schwefelsäure.

30

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

Die Verbindungen der Formel (VI) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

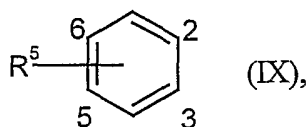
5

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 0°C bei Normaldruck, umgesetzt werden.

10

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



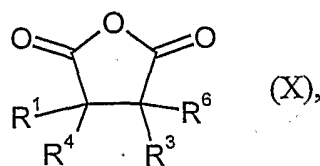
15

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

20 mit Verbindungen der Formel

- 18 -



in welcher

- 5 R¹, R³, R⁴ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan.

15

20

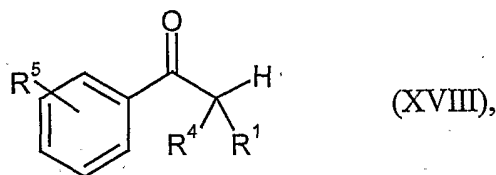
Lewis-Säuren sind beispielsweise Aluminiumtrichlorid oder Titan-tetrachlorid, bevorzugt ist Aluminiumtrichlorid.

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

25

In einem alternativen Syntheseverfahren können Verbindungen der Formel (VIII) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

- 19 -

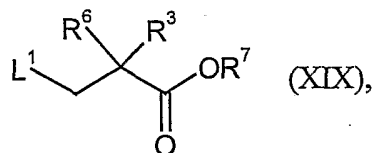


in welcher

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

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher

10

R^3 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, und

L^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

15

umgesetzt und anschließend durch Verseifung der Estergruppe ($-C(=O)OR^7$) nach dem Fachmann bekannten Methoden in Verbindungen der Formel (VIII) (Säure) überführt werden.

20

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol.

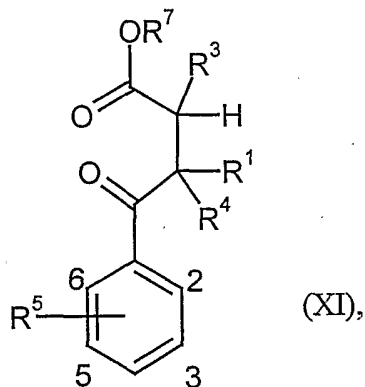
Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) und (XIX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (für (XVIII) vgl. M.R. Schneider, H. Ball, J. Med. Chem. 1986, 29, 75-79).

In einem alternativen Syntheseverfahren können Verbindungen der Formel (Va), welches Verbindungen der Formel (V) sind, in denen

R^6 für Wasserstoff steht,

hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

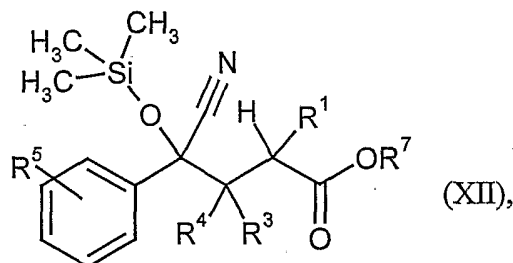


in welcher

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

nach dem für die Herstellung der Verbindungen der Formel (VI) beschriebenen Verfahren umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (XI) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

5

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt werden.

10 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

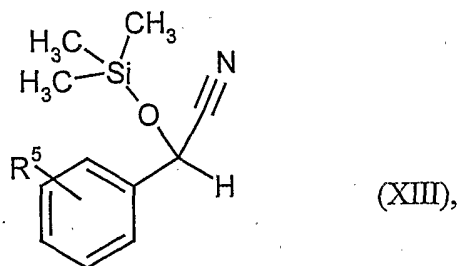
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

15

20

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

- 22 -

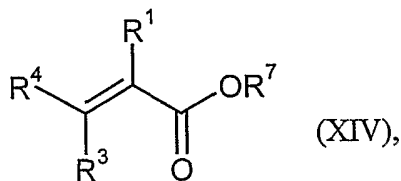


in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

5

mit Verbindungen der Formel (XIV),



in welcher

10

R^1 , R^3 , R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, Hexan, Heptan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt sind Diethylether, Tetrahydrofuran, Heptan und/oder Ethylbenzol.

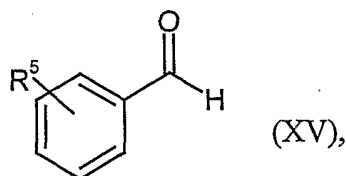
20

Basen sind beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natrium-
5 hydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Lithiumdiisopropylamid.

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

10

Die Verbindungen der Formel (XIII) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



15 in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Trimethylsilylcyanid und Zinkiodid umgesetzt werden.

20

Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck.

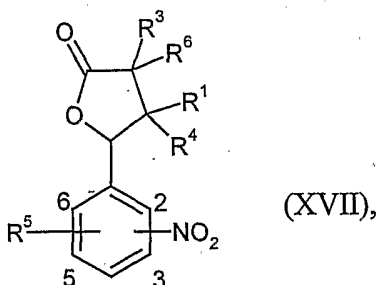
25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclo-

hexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

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

Die Verbindungen der Formel (XVI) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



10

in welcher

–NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

15

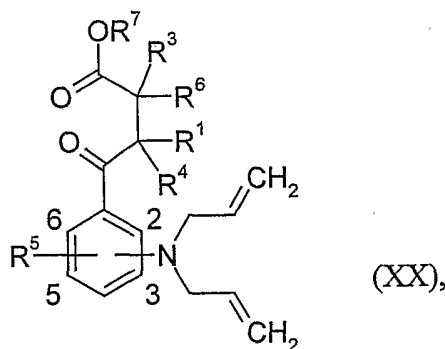
R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert werden, z.B. mit Zinn(II)-chlorid oder Zinn in Salzsäure.

- 20 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen nach den für die Verbindungen der Formel (III) beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der Formel (XVII) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (V) nach den in Verfahren [A] beschriebenen Bedingungen
25 umgesetzt werden.

In einem alternativen Syntheseverfahren können Verbindungen der Formel (III) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5

in welcher

N-Diallyl über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

10

R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 1,3-Dimethylbarbitursäure, Triphenylphosphin und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) umgesetzt werden.

15

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck.

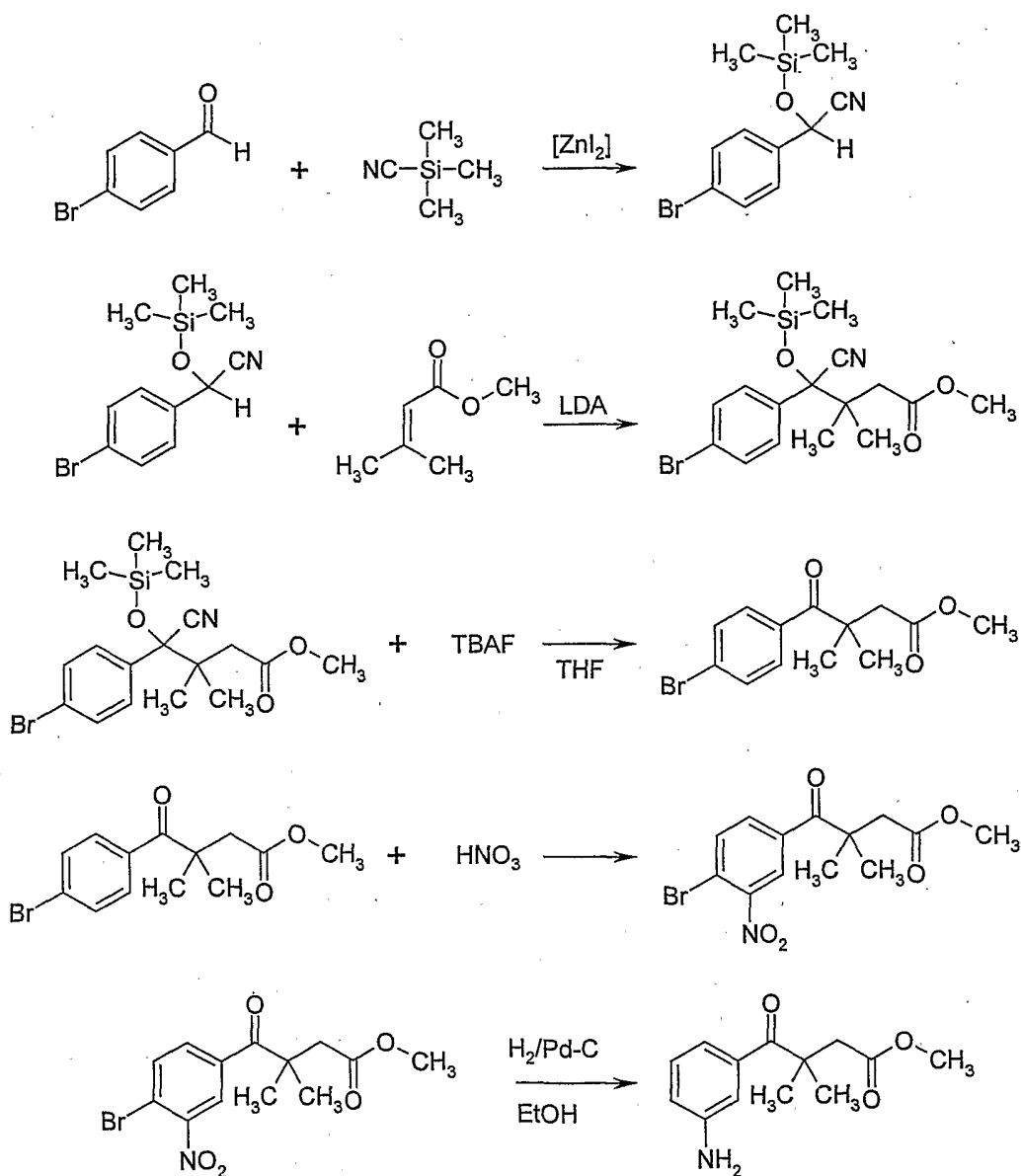
20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid oder Gemische aus diesen Lösungsmitteln, bevorzugt Dimethylformamid, Toluol oder ein Gemisch aus Dimethylformamid und Toluol.

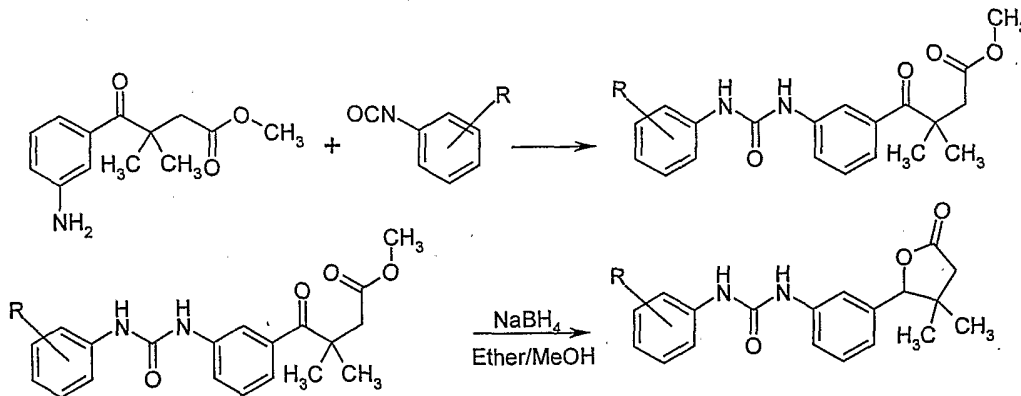
Die Verbindungen der Formel (XX) lassen sich nach dem für die Formel (VIII) beschriebenen alternativen Syntheseverfahren oder bekannten Verfahren aus den entsprechenden *N,N*-Diallylamino-substituierten Edukten synthetisieren.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

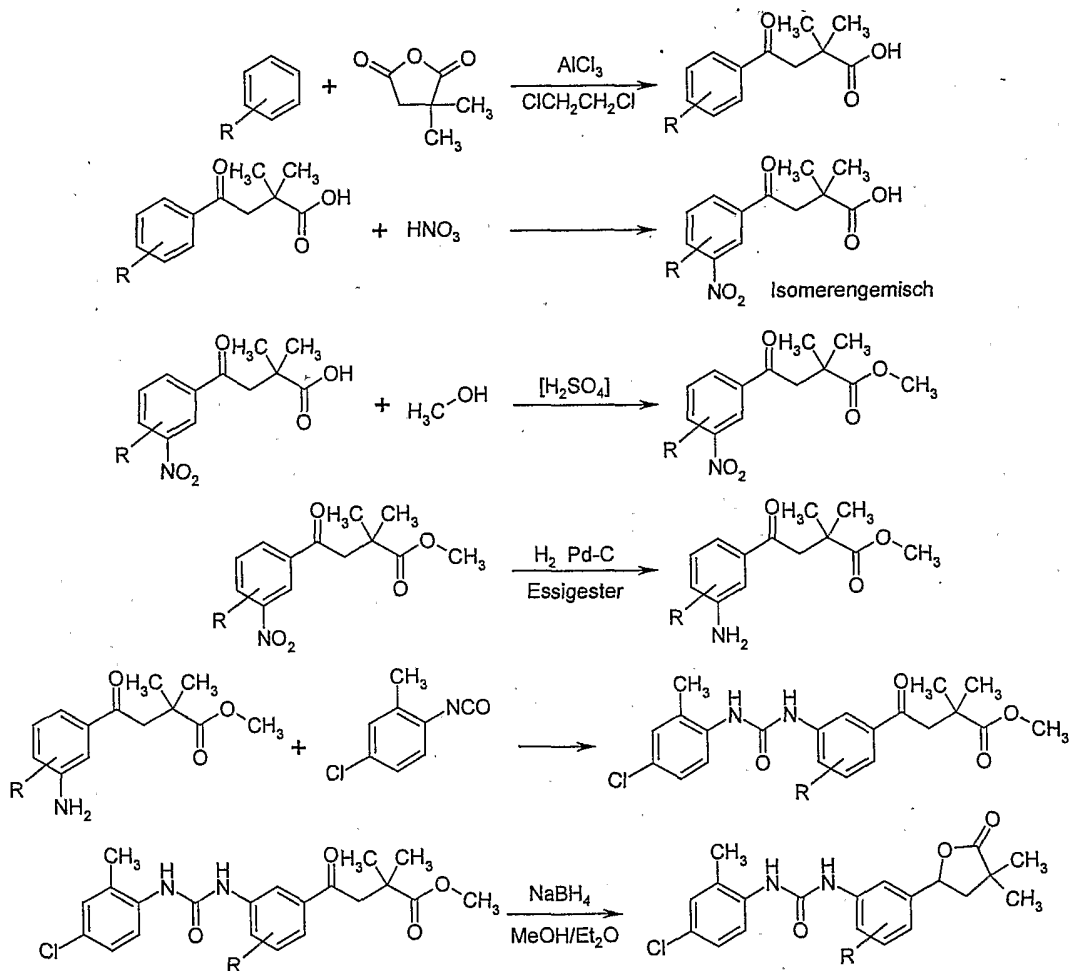
Syntheschema 1: Grundkörpersynthese



Syntheschema 2: Synthese der β -Dimethylactone



Syntheschema 3: Synthese der α -Dimethylactone



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes viridae, insbesondere von Erkrankungen, die durch humane Cytomegaloviren hervorgerufen werden, geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen aufgrund ihrer Eigenschaften wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Cytomegalovirus-Infektionen und dadurch hervorgerufenen Erkrankungen dar. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.

- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, topisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikations-

formen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

5 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

10

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

15

20

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

25

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

30

muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 5 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:**HPLC-Parameter:****5 Methode 1:**

Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min 10 %A → 6.5 min 10 %A

10 Methode 2:

Säule: Packungsmaterial KBD 6371 (250*20); Temperatur: 23°C; Eluent: Essigsäure-ethylester; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester.

Methode 3:

15 Säule: Packungsmaterial 6371 (250*20); Temperatur: 23°C; Eluent: Essigsäure-ethylester; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester/Tetrahydrofuran (1:1 (v/v)).

LCMS-Parameter:**20 Methode 4:**

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent: A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

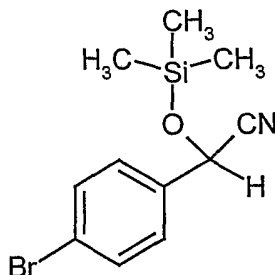
25

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

(4-Bromphenyl)-[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril

5



Nach einer Vorschrift von K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, G. Wehner, Chem. Ber. 1979, 112, 2045-2061 werden unter einer Argonatmosphäre 2.73 g (27.5 mmol) Trimethylsilylcyanid mit einer kleinen Spatelspitze Zinkiodid als Katalysator versetzt und auf 60°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 4.23 g (25 mmol) 4-Brombenzaldehyd als Feststoff portionsweise zugegeben. Daraufhin wird die Temperatur auf 95°C erhöht und 8 Stunden gehalten. Reinigung erfolgt danach durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum (220-230°C). Es werden 6.11 g (85 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

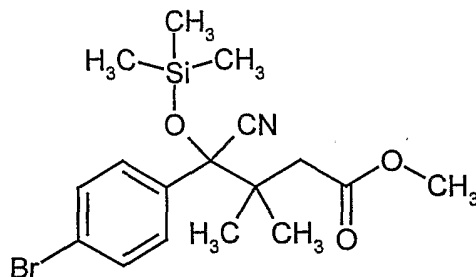
15

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.88$ min

MS (ESIpos): $m/z = 306$ ($M+Na$)⁺

Beispiel 2A

4-(4-Bromphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[trimethylsilyl]oxy]butansäuremethylester



5

Nach einer Vorschrift von S. Hünig, G. Wehner, Chem. Ber. 1980, 113, 302-323 werden 6 g (21.11 mmol) (4-Bromphenyl)-[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril unter einer Argonatmosphäre in 21 ml trockenem Diethylether gelöst und die erhaltene Lösung auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 20 min werden 11.1 ml (22.2 mmol) einer 2 molaren Lithiumdiisopropylamidlösung zugetropft. Nach 30 min wird tropfenweise mit einer Lösung von 2.48 g (21.11 mmol) 3-Methyl-2-butensäuremethylester in 2 ml trockenem Diethylether versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung im Kühlbad innerhalb von 4-5 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Danach werden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 9.48 g Rohprodukt, das ohne weitere Aufreinigung für die nächste Synthese verwendet wird.

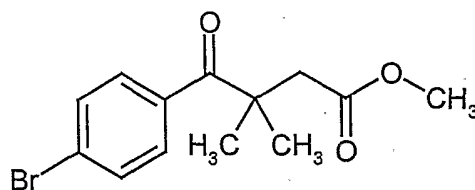
15

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.72$ minMS (EI): $m/z = 397$ (M)⁺

20

Beispiel 3A

4-(4-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



5

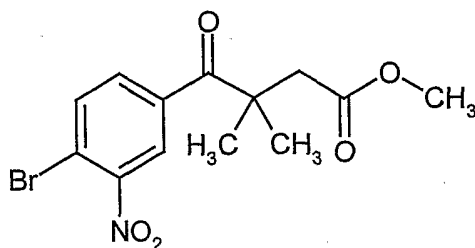
Unter einer Argonatmosphäre werden 8.65 g 4-(4-Bromphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[trimethylsilyl]oxybutansäuremethylester (Rohprodukt) in 87 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 21.7 ml (21.7 mmol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung langsam zutropft. Nach 4.5 Stunden bei 0°C wird mit 75 ml Wasser versetzt und 3x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15), wobei 4.25 g (57 % d. Th. über 2 Stufen) Produkt erhalten werden.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.84$ minMS (EI): $m/z = 298$ (M)⁺**Beispiel 4A**

20

4-(4-Brom-3-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



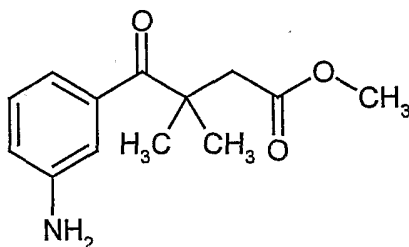
Unter Argon werden 6 ml rauchende Salpetersäure auf -30°C abgekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit 3.71 g (12.4 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester versetzt. Man rührt noch 1 Stunde bei -30°C bevor man auf Eis gießt und 3x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Es werden 2.83 g (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.75$ min

MS (DCI): $m/z = 361$ ($M + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 5A

4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



15

0.85 g (2.46 mmol) 4-(4-Brom-3-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden in 12 ml entgastem Ethanol gelöst, mit 131 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und so lange unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis Reaktionskontrolle mit Hilfe analytischer HPLC vollständigen Umsatz anzeigt. Es wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Lösungsmittels erhält man 0.52 g (83 % d. Th.) Produkt, das als Rohprodukt für die weitere Synthesen verwendet wird.

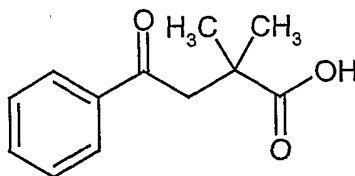
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.35$ min

MS (ESIpos): $m/z = 236$ ($M + \text{H}$)⁺

25

Beispiel 6A

4-Phenyl-2,2-dimethyl-4-oxobutansäure



5

In einer Argonatmosphäre werden 23.8 g (178.4 mmol) Aluminiumtrichlorid mit 100 ml 1,2-Dichlorethan versetzt und die erhaltene Suspension im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 10 g (78 mmol) 3,3-Dimethyldihydro-2,5-furandion tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 10 min bei 10 0°C gerührt und anschließend mit 5.81 g (74.3 mmol) Benzol versetzt. Das Kühlbad wird entfernt und man lässt 5 Stunden bei RT rühren. Dann wird vorsichtig mit Eis hydrolysiert und der ausgefallene Niederschlag durch Zugabe von wenig konz. Salzsäure wieder in Lösung gebracht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3x 15 mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Einengen der Lösung fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen wird. Nach Trocknung im Vakuum werden 12.6 g (82 % d. Th.) Produkt erhalten.

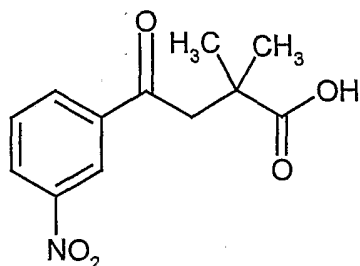
Fp.: 174°C

20

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ minMS (DCI): $m/z = 207$ (M+H)⁺**Beispiel 7A**

4-(3-Nitrophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutansäure

- 39 -



Unter einer Argonatmosphäre werden 50 ml rauchende Salpetersäure auf -30°C abgekühlt und dann langsam portionsweise insgesamt 18.05 g (87.5 mmol) 4-Phenyl-
 5 2,2-dimethyl-4-oxobutansäure zugegeben. Nach beendeter Zugabe lässt man noch
 30 min bei -30°C rühren und gießt dann vorsichtig auf Eis. Dabei fällt ein farbloser
 Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum ge-
 trocknet wird. Es werden 21.6 g (67 % d. Th.) Produkt als Regioisomerengemisch er-
 halten (m-Produkt zu 70 % enthalten).

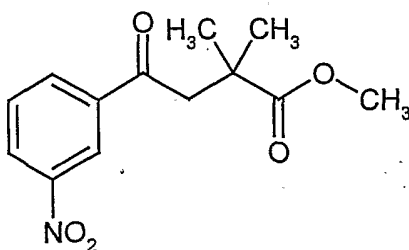
10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.10$ min

MS (DCI): $m/z = 269$ ($M + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 8A

4-(3-Nitrophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester

15



1.5 g (6 mmol) 4-(3-Nitrophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutansäure (Regioisomeren-
 20 gemisch) werden in 10 ml Methanol gelöst und mit einigen Tropfen konz. Schwefel-
 säure versetzt. Es wird so lange zum Rückfluss erhitzt bis DC-Kontrolle voll-
 ständigen Umsatz anzeigt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand in
 Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter
 Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Trocknung erfolgt über

- 40 -

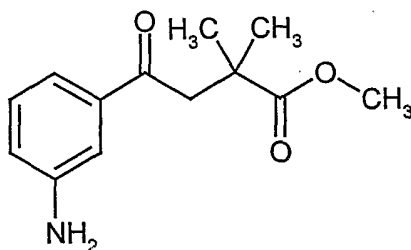
Magnesiumsulfat. Nach Filtration und Einengen erfolgt die Reinigung säulen-
chromatographisch (Kieselgel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:2). Es werden
620 mg (33 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.24$ min

5 MS (DCI): $m/z = 266$ (M+H)⁺

Beispiel 9A

4-(3-Aminophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



10

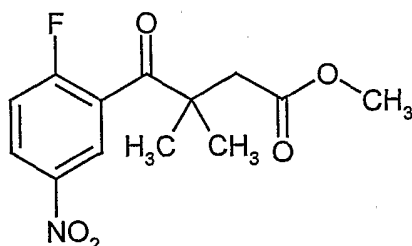
619 mg (2.33 mmol) 4-(3-Nitrophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester
werden in 10 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 124 mg Palladium auf Aktivkohle
(10 %) versetzt und dann in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis DC-Kontrolle
15 vollständige Umsetzung anzeigt (ca. 5 Stunden). Danach wird über Celite abfiltriert,
das Filtrat eingengt und aus Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3 kristallisiert. Der
Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 152 mg
(23 % d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.38$ min

20 MS (DCI): $m/z = 236$ (M+H)⁺

Beispiel 10A

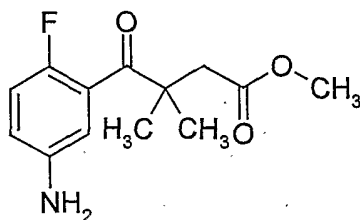
4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



5 3 g (11.14 mmol) 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure werden zusammen mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure und 15 ml Methanol über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Daraufhin wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase 1x mit Wasser und
10 1x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, dann filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet. Es werden 2.85 g (90 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.62$ minMS (DCI): $m/z = 301$ ($M + NH_4$)⁺**Beispiel 11A**

4-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



2:85 g (10 mmol) 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden in 15 ml Ethanol gelöst. Nach Evakuieren und Etablierung einer Schutzgasatmosphäre werden 535 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) zugegeben. Anschließend wird so lange unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis DC-
20 Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt (ca. 3 Stunden). Es wird über Celite abfiltriert und eingengt. So werden 1.9 g (75 % d. Th.) Produkt erhalten, das als Rohprodukt eingesetzt wird.

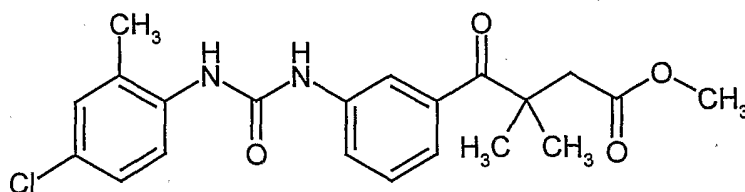
Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Synthese der Harnstoffe

1 Äquivalent 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester wird in
5 Essigsäureethylester gelöst (0.1-0.25 M Lösung) und mit 1.1 Äquivalenten des ent-
sprechenden Isocyanates versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur
über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung kann mit gesättigter Ammoniumchlorid-
lösung gewaschen werden. Die organische Phase wird daraufhin über Magnesium-
sulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels kann die
10 Reinigung durch Umkristallisation, säulenchromatographisch (Kieselgel: Cyclo-
hexan/Essigsäureethylester 7:3) oder durch präparative RP-HPLC vorgenommen
werden.

Die Beispiele 12A bis 21A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A herge-
15 stellt.

Beispiel 12A

4-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-
20 oxobutansäuremethylester



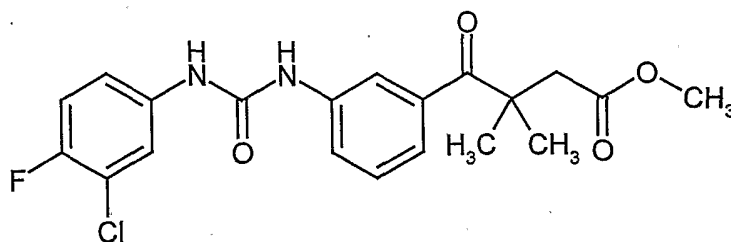
Ausgehend von 0.51 g (2.17 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutan-
säure-methylester werden mit 0.4 g (2.39 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat
25 nach Kristallisation 0.71 g (76 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺

Beispiel 13A

4-[3-({[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



5

Ausgehend von 156 mg (0.66 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 125 mg (0.73 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat 164 mg (61 % d. Th.) Produkt erhalten.

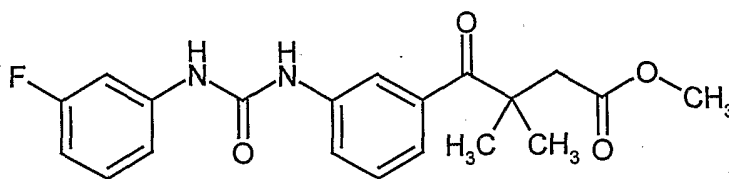
10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺

Beispiel 14A

4-[3-({[(3-Fluorphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester

15



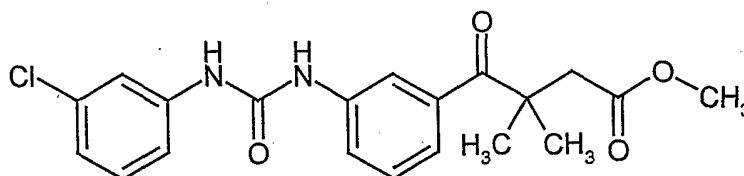
20 Ausgehend von 156 mg (0.66 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 100 mg (0.73 mmol) 3-Fluorphenylisocyanat 162 mg (65 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.56$ min

MS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺

Beispiel 15A

4-[3-({[(3-Chlorphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester



5

Ausgehend von 156 mg (0.66 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 112 mg (0.73 mmol) 3-Chlorphenylisocyanat 197 mg (76 % d. Th.) Produkt erhalten.

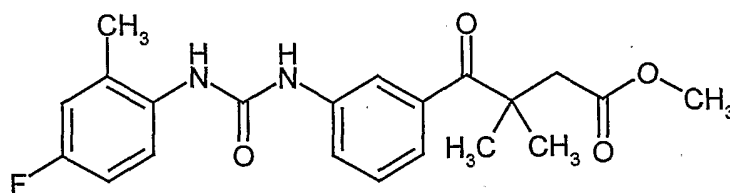
10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.72$ min

MS (ESIpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺

Beispiel 16A

4-[3-({[(4-Fluor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester

15



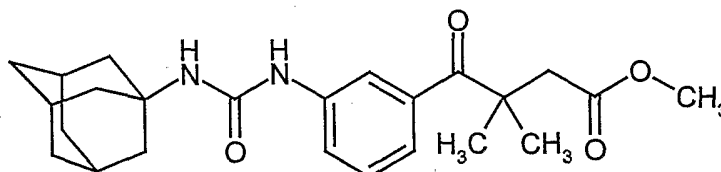
20 Ausgehend von 156 mg (0.66 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 110 mg (0.73 mmol) 4-Fluor-2-methylphenylisocyanat 178 mg (70 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.52$ min

MS (ESIpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺

Beispiel 17A

4-[3-({[(1-Adamantyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutan-
säure-methylester



5

110 mg (0.47 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester
werden in einer Mischung aus 1 ml THF und 1 ml DMF gelöst, mit 91.2 mg
(0.51 mmol) Adamantylisocyanat versetzt und 72 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach
10 Entfernung des Lösungsmittels wird in DMSO aufgenommen und mittels RP-HPLC
gereinigt. Dabei werden 54.5 mg (28 % d. Th.) Produkt erhalten.

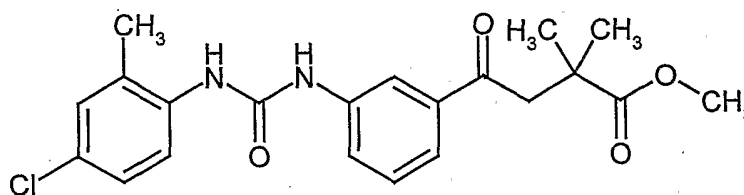
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.05$ min

MS (ESIpos): $m/z = 413$ (M+H)⁺

15

Beispiel 18A

4-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-
oxobutansäuremethylester



20

Ausgehend von 150 mg (0.64 mmol) 4-(3-Aminophenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobutan-
säure-methylester werden mit 117.5 mg (0.70 mmol) 4-Chlor-2-methylphenyl-
isocyanat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese der Harnstoffe
52.6 mg (20 % d. Th.) Produkt erhalten.

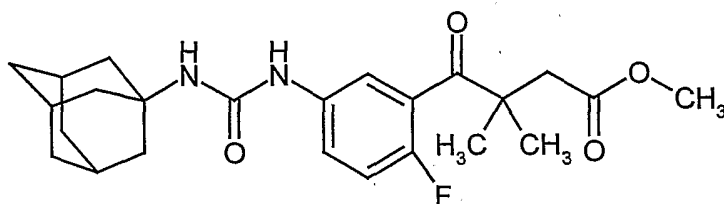
25

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 403 (M+H)^+$

Beispiel 19A

4-[2-Fluor-5-({[1-adamantylamino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxo-
5 butan-säuremethylester



10 100 mg (0.39 mmol) 4-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-
methylester werden zusammen mit 77 mg (0.43 mmol) 1-Adamantylisocyanat in
2 ml DMF bei 50°C über Nacht gerührt. Die Reinigung erfolgt direkt mittels RP-
HPLC. Es werden 76.7 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.

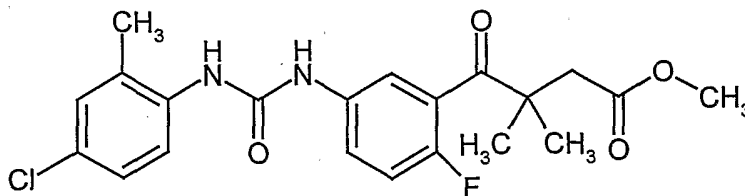
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.16 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 431 (M+H)^+$

15

Beispiel 20A

4-[2-Fluor-5-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-di-
20 methyl-4-oxobutansäuremethylester



20

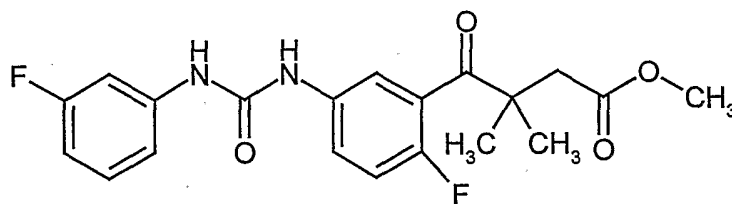
Ausgehend von 100 mg (0.39 mmol) 4-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-
oxobutan-säuremethylester werden mit 73 mg (0.43 mmol) 4-Chlor-2-methylphenyl-
isocyanat 118 mg (71 % d. Th.) Produkt erhalten.

25 HPLC (Methode 1): $R_t = 5.03 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 421 (M+H)^+$

Beispiel 21A

4-[2-Fluor-5-({[(3-fluorphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutan-säuremethylester



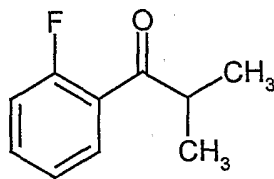
Ausgehend von 100 mg (0.39 mmol) 4-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutan-säuremethylester werden mit 59.6 mg (0.43 mmol) 3-Fluorphenylisocyanat 97.4 mg (51 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.82$ min

MS (ESIpos): $m/z = 391 (M+H)^+$

15 **Beispiel 22A**

1-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1-propanon

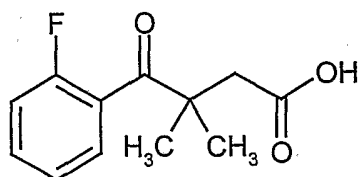


20 In 50 ml Diethylether werden 5.10 g 2-Fluorbenzonnitril vorgelegt und bei 0°C mit 25.27 ml 2-Propylmagnesiumchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden bei 0°C 60 ml 10 proz. Salzsäure zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Es wird mit Diethylether extrahiert und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 9/1) die Zielverbindung in einer Ausbeute von 67.9 % (4.8 g) erhalten.

- 48 -

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.5$ minMS (DCI/ NH_3): $m/z = 184$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺**Beispiel 23A**

5 4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



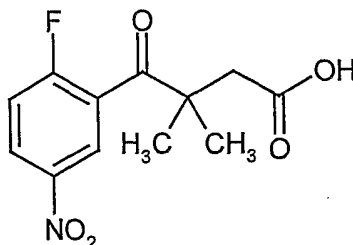
10 In Tetrahydrofuran werden 1.75 g 1-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1-propanon gelöst und mit 13.00 ml Lithiumhexamethyldisilazid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 3.77 g Iodessigsäureethylester zugetropft. Nach vier Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 50 ml 20 proz. Natronlauge zugegeben und über Nacht gerührt. Es wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand

15 Phase mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester und Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird die organische Phase abgetrennt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Diisopropyl-ether das Produkt in einer Ausbeute von 30 % (0.6 g) erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.1$ min20 MS (DCI/ MH_3): $m/z = 242$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 24A

4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



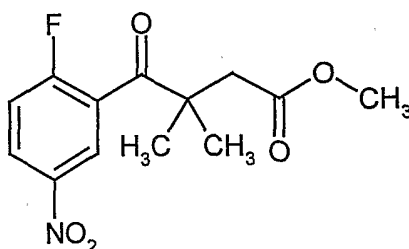
5

In 25 ml Schwefelsäure werden 10.0 g 4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure vorgelegt und bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Gemisch aus 13 ml konz. Schwefelsäure und 3.4 ml konz. Salpetersäure zugetropft. Nach 60 min wird mit 400 ml Eiswasser versetzt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Dabei werden

10 12 g (quantitativ) Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.0\text{ min}$ MS (DCI/ NH_3): $m/z = 287\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$ **Beispiel 25A**

15 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



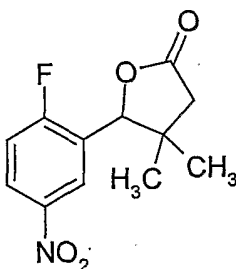
In 140 ml Methanol werden 12 g 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure gelöst und mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 7 Stunden unter Rückfluß wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen werden 12.5 g (99 %) der Zielverbindung erhalten.

20

- 50 -

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.55$ minMS (DCI/ NH_3): $m/z = 301$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺**Beispiel 26A**

5 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2(3H)-furan



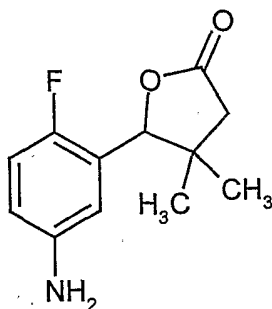
10 In 40 ml Methanol/Diethylether werden 4.53 g 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester bei -20°C mit 0.73 g Natriumborhydrid versetzt. Nach DC-Kontrolle wird mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Es werden Essigsäureethylester und Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Nach Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 40 ml Dichlormethan gelöst

15 und bei Raumtemperatur mit 1.85 ml TFA versetzt. Nach 30 min wird mit Wasser und 10 proz. Natriumacetat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird durch Umkristallisation aus Diethylether/n-Pentan das Zielprodukt in einer Ausbeute von 3.2 g (79 %) erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min20 MS (ESI): $m/z = 254$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Beispiel 27A

5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furanon



5

In 90 ml Ethanol werden 3.55 g 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furan bei Raumtemperatur mit 18.28 g Zinn und 75 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach einer Stunde Rühren unter Rückfluß wird das Lösungsmittel abdestilliert, mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt. Es wird über Celite abgesaugt und die organische Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat kristallisiert das Produkt in einer Ausbeute von 2.97 g (95 %) aus der Lösung aus.

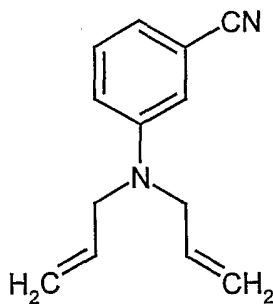
10

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.4$ minMS (ESI): $m/z = 224$ (M+H)⁺

15

Beispiel 28A

3-Diallylaminobenzonitril



20

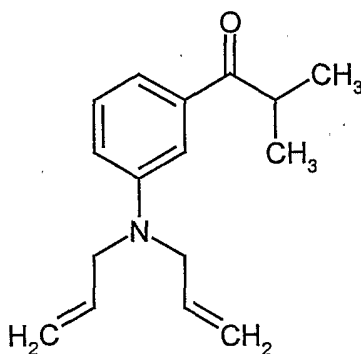
50 g (423.23 mmol) 3-Aminobenzonitril werden in 1 l trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung werden innerhalb 1 Stunde 221.2 ml (1270 mmol) N,N-Diisopropylamin und 183.1 ml (2116 mmol) Allylbromid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird zum Rückfluss erhitzt und 60 Stunden bei Rückfluss gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in einer Mischung aus Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird 3x mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach erneutem Einengen wird der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte filtriert. Es werden 80 g (95 % d. Th.) Produkt erhalten, das ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt wird.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 199$ (M+H)⁺

15 Beispiel 29A

1-[3-(Diallylamino)phenyl]-2-methyl-1-propanon



20 Unter einer Argonatmosphäre werden 80 g (403.5 mmol) 3-Diallylaminobenzonitril in 800 ml trockenem Diethylether gelöst. Bei Raumtemperatur werden 404 ml (807 mmol) 2-Propylmagnesiumchlorid als 2 molare Lösung in Diethylether zuge-
tropft. Nach beendeter Zugabe wird zum Sieden erhitzt und über Nacht unter Rück-
fluss gerührt. Man lässt abkühlen und tropft dann unter Eiskühlung langsam 250 ml
25 einer 10%igen Salzsäure zu. Man lässt noch 30 min rühren und extrahiert dann die

wässrige Phase 3x mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird im Hochvakuum getrocknet und man erhält 76.7 g (75 % d. Th.) Rohprodukt, das ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wird.

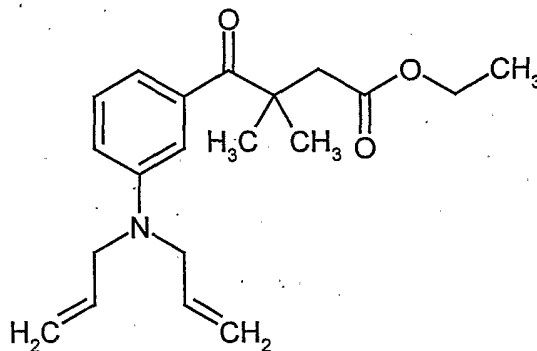
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.63$ min

MS (DCI): $m/z = 244$ (M+H)⁺

Beispiel 30A

4-(3-Diallylaminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäureethylester

10



15

Die zur Durchführung dieser Reaktion benötigte LDA-Lösung wird frisch bereitet. Dazu werden unter einer Argonatmosphäre 21.4 ml (153 mmol) Diisopropylamin in 25 ml trockenem THF gelöst und auf -20°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 61.2 ml (153 mmol) n-Butyllithium als 2.5 molare Lösung zugetropft. Die erhaltene Lösung wird dann unter Erwärmen auf 0°C noch 30 min gerührt. Ebenfalls unter einer Argonatmosphäre werden 12.4 g (51 mmol) 1-[3-(Diallylamino)phenyl]-2-methyl-1-propanon in 10 ml trockenem THF gelöst. Nach Abkühlung auf -78°C wird die frisch bereitete LDA-Lösung langsam zugetropft. Es wird noch 1 Stunde bei -78°C gerührt bevor 43.6 g (204 mmol) Iodessigsäureethylester, gelöst in 30 ml THF, zugetropft werden. Unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird dann mit 1N Salzsäure hydrolysiert und das Produkt 3x mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungs-

25

- 54 -

mittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Petrol-
ether/Essigsäureethylester 95:5). Es werden 7.23 g (37 % d. Th.) Produkt erhalten.

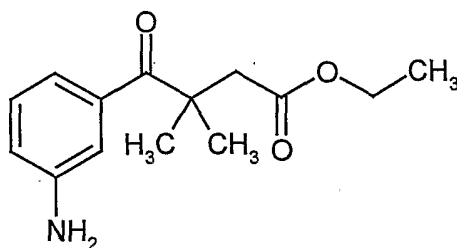
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESIpos): $m/z = 330$ (M+H)⁺

5

Beispiel 31A

4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäureethylester



10

Unter Argon werden 8.27 g (53 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure, 204 mg
(0.18 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 185 mg (0.71 mmol) Tri-
phenylphosphin in einem Gemisch aus 30 ml Toluol und 10 ml DMF gelöst. Diese
Katalysatorlösung wird zu einer Lösung von 2.91 g (8.83 mmol) 4-(3-Diallylamino-
phenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-ethylester in 30 ml Toluol gegeben. Man lässt
bei 80°C über Nacht rühren, verdampft dann das Toluol, nimmt den Rückstand in
Essigsäureethylester auf und wäscht 2x mit gesättigter Natriumcarbonatlösung. Die
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.
Unter der Annahme einer kompletten Umsetzung erhält man das Rohprodukt, das
ohne weitere Aufreinigung für die weitere Synthese verwendet wird.

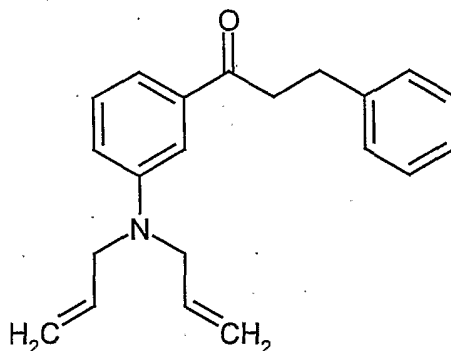
20

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.69$ min

MS (DCI): $m/z = 250$ (M+H)⁺

Beispiel 32A

1-[3-(Diallylamino)phenyl]-3-phenyl-1-propanon



5

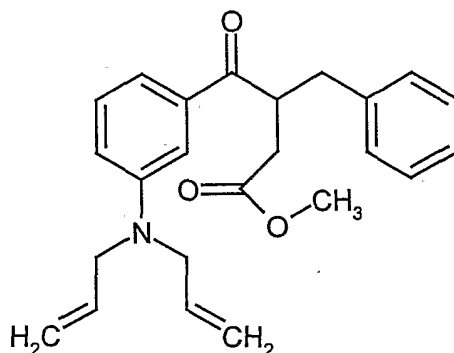
Unter einer Argonatmosphäre werden 5 g (25.22 mmol) 3-Diallylaminobenzonitril in 50 ml trockenem Diethylether gelöst. Bei Raumtemperatur werden anschließend 25.22 ml (50.44 mmol) 2-Phenylethylmagnesiumchlorid als 2 molare Lösung in Diethylether zugetropft. Die Mischung wird 9 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 20%iger Salzsäure vorsichtig hydrolysiert. Nach 30 min rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden daraufhin über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Methylchlorid/Petrolether 5:1). Es werden 3.53 g (46 % d. Th.) Produkt erhalten.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.30$ minMS (DCI): $m/z = 306$ ($M+H$)⁺

Beispiel 33A

3-Benzyl-4-[3-(diallylamino)phenyl]-4-oxobutansäuremethylester



5

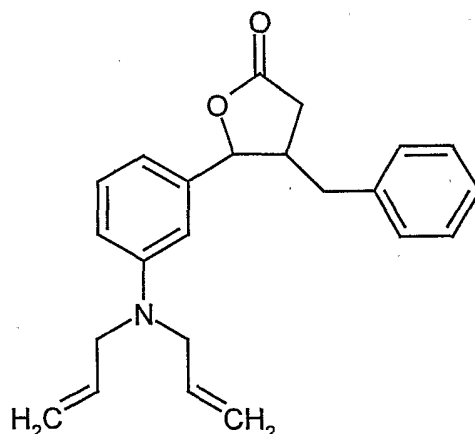
Unter einer Argonatmosphäre wird aus 1.15 g (11.38 mmol) Diisopropylamin und 4.55 ml einer 2.5 molaren n-Butyllithiumlösung in 15 ml trockenem THF eine frische LDA-Lösung hergestellt. Zwischenzeitlich werden 3.16 g (10.35 mmol) unter einer Argonatmosphäre in 30 ml THF gelöst und die erhaltene Lösung auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird bei -78°C die frisch bereitete LDA-Lösung langsam zugetropft. Man lässt noch eine Stunde bei -78°C rühren bevor 4.75 g (31 mmol) Bromessigsäuremethylester in 15 ml THF zugetropft werden. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen und noch 4 Stunden bei RT rühren. Dann wird mit 14 ml 1 N Salzsäure, 70 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch 3x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rückstandes säulenchromatographisch (Kieselgel: Cyclohexan/Methylenchlorid 2:1 dann 1:1 und schließlich mit reinem Methylenchlorid). Es werden 1.17 g (28 % d. Th.) Produkt erhalten.

20

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.11 \text{ min}$ MS (ESIpos): $m/z = 378 \text{ (M+H)}^+$

Beispiel 34A

4-Benzyl-5-[3-(diallylamino)phenyl]dihydro-2(3H)-furanon



5

823.4 mg (2.18 mmol) 3-Benzyl-4-[3-(diallylamino)phenyl]-4-oxobutansäuremethylester werden in 4 ml Methanol und 4 ml Diethylether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 90.8 mg (2.4 mmol) festes Natriumborhydrid zugegeben. Man lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt die Reaktionsmischung über

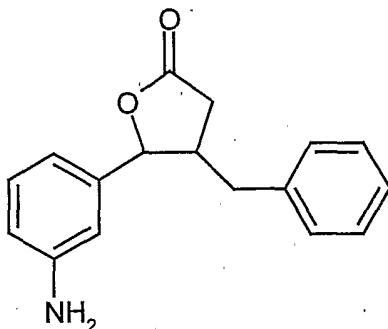
10 Nacht. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand mit 1 N Salzsäure, Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die wässrige Phase wird noch 2x mit Essigsäureethylester extrahiert und dann die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels RP-HPLC. Dabei werden

15 383.2 mg (49 % d. Th.) Produkt als Diastereomergemisch erhalten, das nicht in die Diastereomeren aufgetrennt wird.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.52$ minMS (ESIpos): $m/z = 348$ (M+H)⁺

Beispiel 35A

5-(3-Aminophenyl)-4-benzyl-dihydro-2(3H)-furanon



5

433 mg (1.25 mmol) 4-Benzyl-5-[3-(diallylamino)phenyl]dihydro-2(3H)-furanon werden in 2 ml trockenem THF gelöst und mit einer Lösung von 14.4 mg (0.01 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 584 mg (3.74 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure in 2 ml THF versetzt. Es wird für 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Da der Umsatz noch nicht vollständig ist, werden nochmals 14 mg Palladium-Katalysator zugegeben und für weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Daraufhin wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester gelöst und die organische Phase 3x mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeeengt und getrocknet. Dabei werden 487 mg (93 % d. Th.) Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung für die nächsten Synthesen verwendet wird.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.67$ minMS (DCI): $m/z = 285$ ($M + NH_4^+$)

20

Ausführungsbeispiele

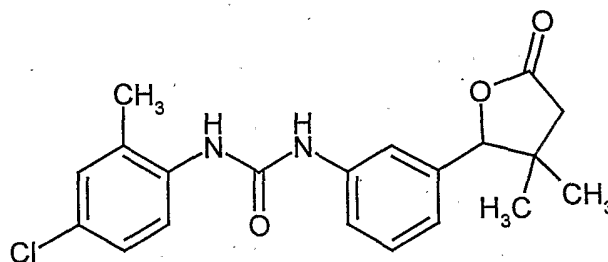
Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Synthese der Lactone

Analog zu einer Vorschrift von A. L. Gutman, K. Zuobi, T. Bravdo, J. Org. Chem. 1990, 55, 3546-3552 wird 1 Äquivalent der umzusetzenden 4-Oxo-Verbindung in einer 1:1-Mischung aus Diethylether und Methanol gelöst. Die Mischung wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und dann mit 1 Äquivalent festem Natriumborhydrid versetzt (Bei größeren Ansätzen wird das Natriumborhydrid in Wasser gelöst). Man lässt so lange bei 0°C rühren bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt, gibt dann 1N Salzsäure zu, verdünnt mit Wasser und extrahiert anschließend 3x mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden daraufhin mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand durch präparative RP-HPLC gereinigt.

Die Beispiele 1 bis 10 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B hergestellt.

Beispiel 1

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]-harnstoff



Ausgehend von 650 mg (1.61 mmol) 4-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]-carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 62 mg (1.61 mmol) Natriumborhydrid in 0.22 ml Wasser 426 mg (71 % d. Th.) Produkt erhalten.

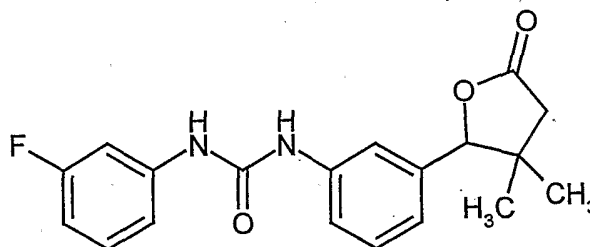
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min

- 60 -

MS (ESIpos): $m/z = 373 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): $\delta = 0.63$ (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)

5

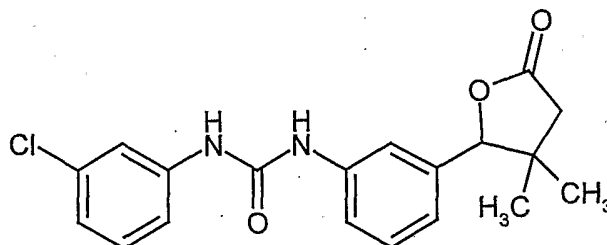
Beispiel 2*N*-(3-Fluorphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]harnstoff

10

Ausgehend von 142 mg (0.38 mmol) 4-[3-({[(3-Fluorphenyl)-amino]carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 14 mg (0.38 mmol) Natriumborhydrid 104 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.58$ min

15

MS (ESIpos): $m/z = 343 (M+H)^+$ **Beispiel 3***N*-(3-Chlorphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]harnstoff

20

Ausgehend von 170 mg (0.44 mmol) 4-[3-({[(3-Chlorphenyl)-amino]carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 17 mg (0.44 mmol) Natriumborhydrid 119 mg (76 % d. Th.) erhalten.

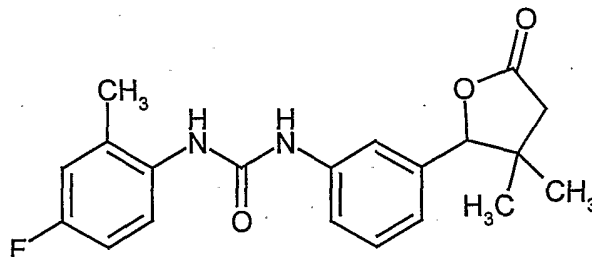
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.41$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 359$ (M+H)⁺

Beispiel 4

N-(4-Fluor-2-methylphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]-harnstoff

10



Ausgehend von 154 mg (0.40 mmol) 4-[3-({[(4-Fluor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 15 mg (0.40 mmol) Natriumborhydrid 85 mg (60 % d. Th.) Produkt erhalten.

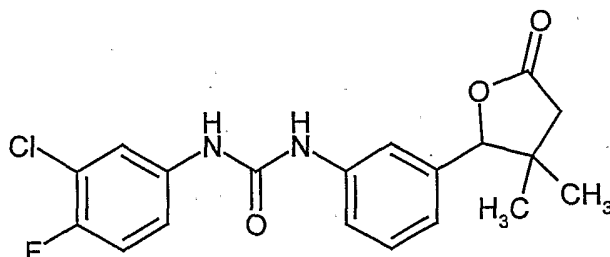
15

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.38$ min

MS (ESIpos): $m/z = 357$ (M+H)⁺

Beispiel 5

20 *N*-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]-harnstoff



Ausgehend von 153 mg (0.38 mmol) 4-[3-({[(3-Chlor-4-fluormethylphenyl)amino]-carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden mit 14 mg (0.38 mmol) Natriumborhydrid 81 mg (57 % d. Th.) Produkt erhalten.

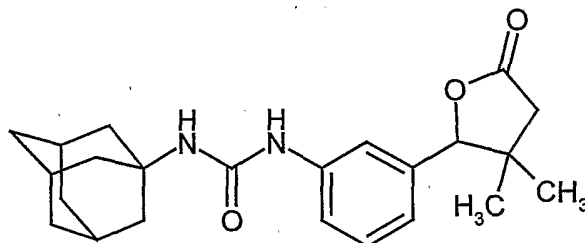
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

Beispiel 6

N-(1-Adamantyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]-harnstoff

10



Ausgehend von 47.3 mg (0.11 mmol) 4-[3-({[(1-Adamantyl)-amino]carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 4.5 mg (0.11 mmol) Natriumborhydrid 36.5 mg (83% d. Th.) Produkt erhalten.

15

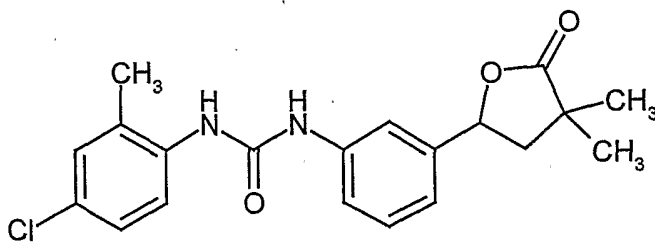
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 383$ (M+H)⁺

Beispiel 7

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[3-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)phenyl]-harnstoff

20



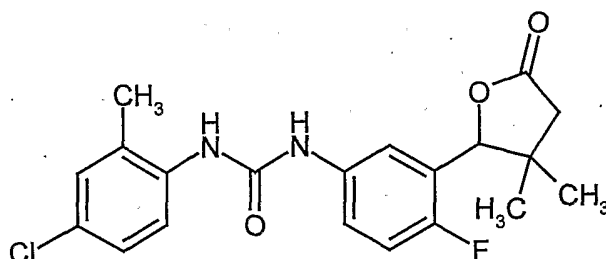
Ausgehend von 52.6 mg (0.13 mmol) 4-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 5 mg (0.13 mmol) Natriumborhydrid 20.5 mg (42 % d. Th.) Produkt erhalten.

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min

MS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺

Beispiel 8

10 *N*-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]harnstoff



15 Ausgehend von 117 mg (0.28 mmol) 4-[2-Fluor-5-({[(4-chlor-2-methylphenyl)-amino]carbonyl}amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 10.5 mg (0.28 mmol) Natriumborhydrid 40.7 mg (37 % d. Th.) Produkt erhalten.

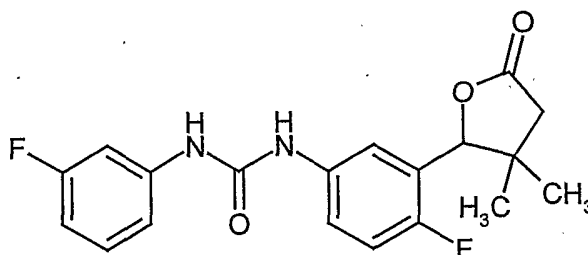
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.88$ min

MS (ESIpos): $m/z = 391$ (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 0.74$ (s, 3H), 1.21 (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)

Beispiel 9

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]-*N'*-(3-fluorphenyl)-harnstoff



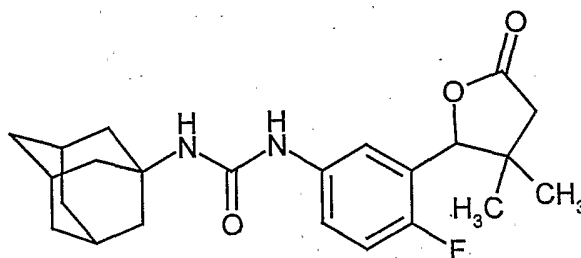
5

Ausgehend von 97 mg (0.20 mmol) 4-[2-Fluor-5-({[(3-fluorphenyl)amino]carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 7.5 mg (0.20 mmol) Natriumborhydrid 40 mg (56 % d. Th.) Produkt erhalten.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.67$ minMS (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺**Beispiel 10**

N-(1-Adamantyl)-*N'*-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]-harnstoff

15



20

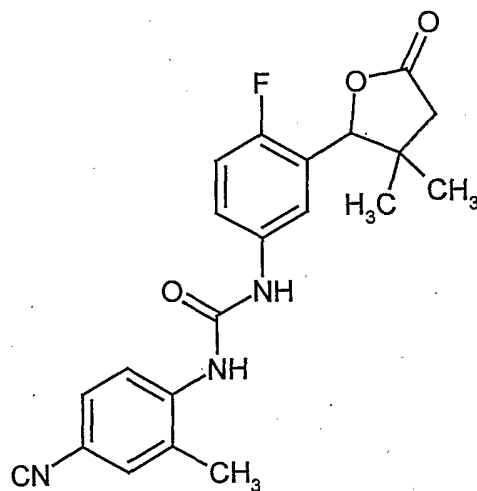
Ausgehend von 63 mg (0.15 mmol) 4-[2-Fluor-5-({[1-adamantylamino]carbonyl}-amino)phenyl]-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden mit 5.5 mg (0.15 mmol) Natriumborhydrid 10.5 mg (18 % d. Th.) Produkt erhalten.

- 65 -

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 0.72 (s, 3H), 1.92 (d, 3H), 1.63 (s_{br}, 6H), 1.92 (s_{br}, 6H), 2.02 (s_{br}, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H).

5 **Beispiel 11**

N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]harnstoff



10

In 20 ml Dichlormethan werden 0.67 g 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furanon mit 0.57 g 4-Isocyanato-2-methylbenzonnitril unter Rückfluß eine Stunde gerührt und anschließend über Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3/1; 2/1) gereinigt. Es werden 1.02 g (89 %) der Zielverbindung erhalten.

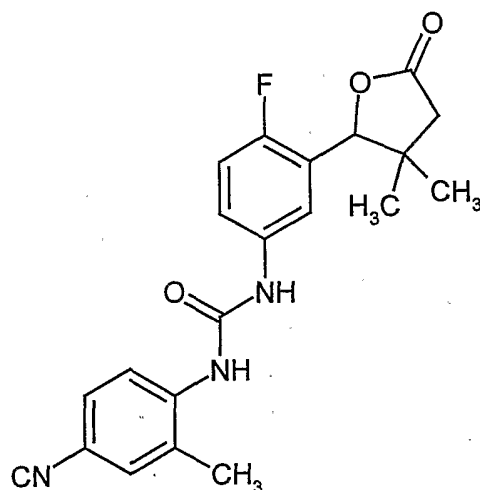
15

HPLC (Methode 1): R_t = 4.6 min

MS (ESI): m/z = 382 (M+H)⁺

Beispiel 12

N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]harnstoff



5

Nach chromatographischer Enantiomerentrennung von Verbindung des Beispiels 11 (Methode 2) werden 154 mg (31 %) des Enantiomers B erhalten.

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.62$ min

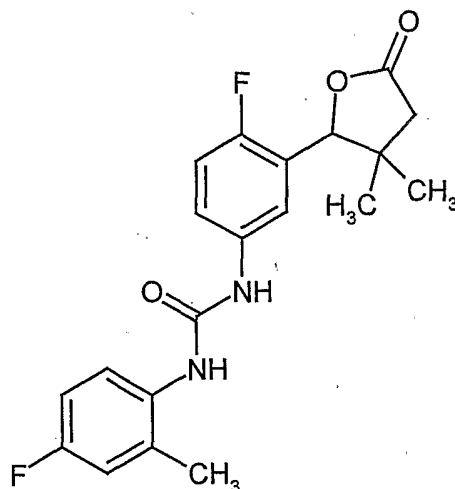
10 MS (ESI): $m/z = 382$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13

N-(4-Fluor-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorphenyl]harnstoff

15

- 67 -



5 In 10 ml Dichlormethan werden 0.67 g 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyldi-
hydro-2(3H)-furanon gelöst und mit 0.54 g 4-Fluor-2-methylphenylisocyanat ver-
setzt. Nach einer Stunde unter Rückfluß kristallisiert das Produkt durch Zugabe von
10 ml Diethylether aus und wird nach Trocknen in einer Ausbeute von 1.1 g (98 %) erhalten.

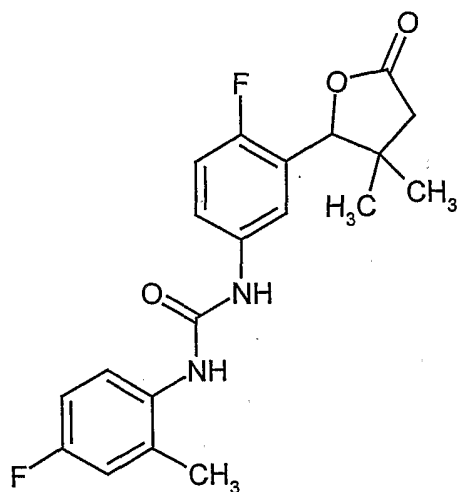
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.6$ min

MS (ESI): $m/z = 375$ (M+H)⁺

10

Beispiel 14

N-(4-Fluor-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxotetrahydro-2-furanyl)-4-fluorophenyl]harnstoff



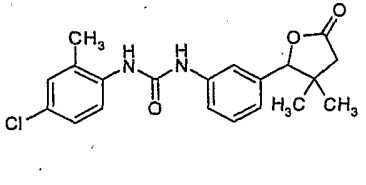
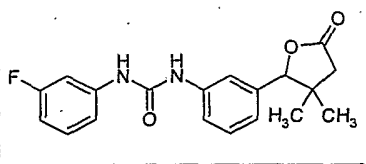
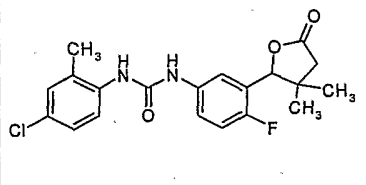
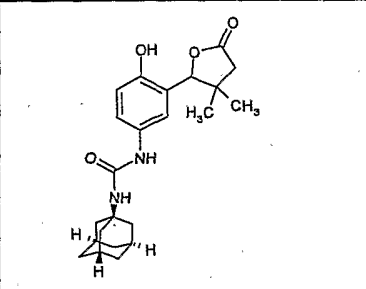
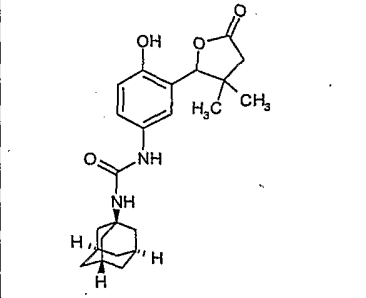
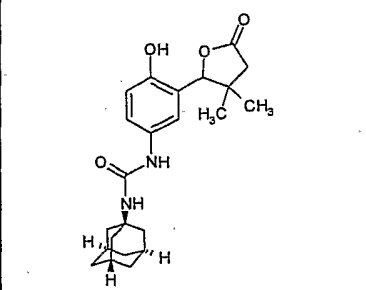
Nach chromatographischer Enantiomerentrennung von Verbindung des Beispiels 13 (Methode 3) werden 157 mg (31 %) des Enantiomers B erhalten.

5 HPLC (Methode 2): $R_t = 4.5$ min

MS (ESI): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

Die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele werden analog der oben aufgeführten Beispiele hergestellt.

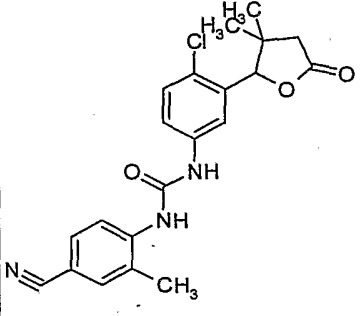
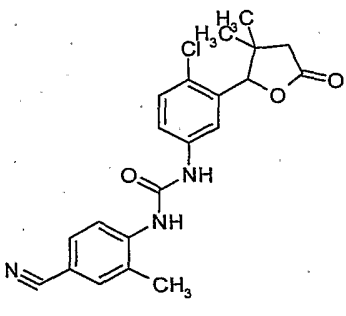
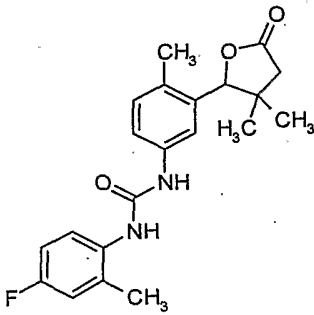
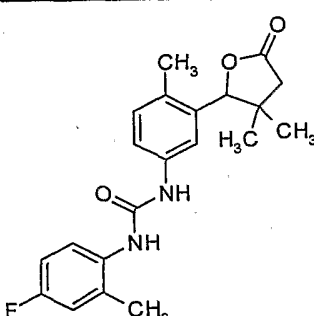
- 69 -

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
15		372,85	(-)-Enantiomer von (Beispiel 1)	4,81	373	1
16		342,47	Enantiomer A von (Beispiel 2)	4,58	343	1
17		390,84	Enantiomer B von (Beispiel 8)	4,89	391	1
18		398,50	Racemat	4,56	399	1
19		398,50	Enantiomer A von (Beispiel 18)	3,40	399	4
20		398,50	Enantiomer B von (Beispiel 18)	3,40	399	4

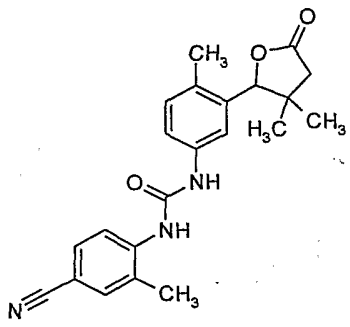
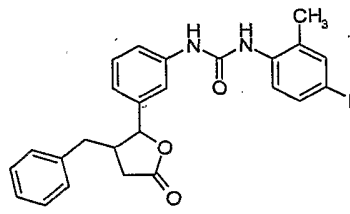
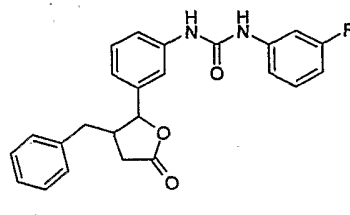
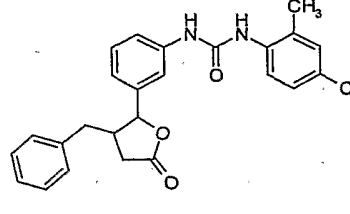
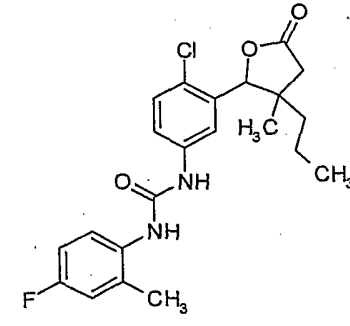
Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
21		374,82	Racemat	4,21	375	1
22		374,82	Enantiomer A von (Beispiel 21)	3,13	375	4
23		374,82	Enantiomer B von (Beispiel 21)	3,12	375	4
24		388,85	Racemat	4,38	389	1
25		388,85	Enantiomer A von (Beispiel 24)	3,20	389	4

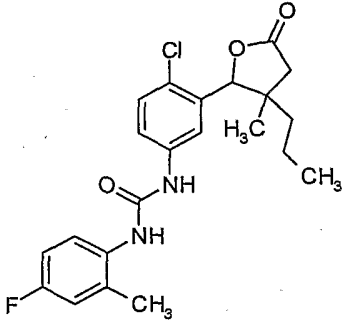
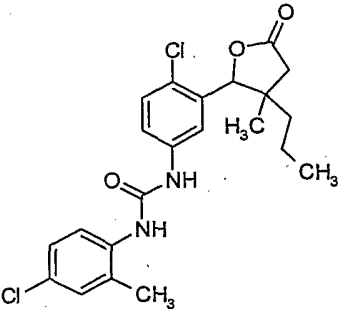
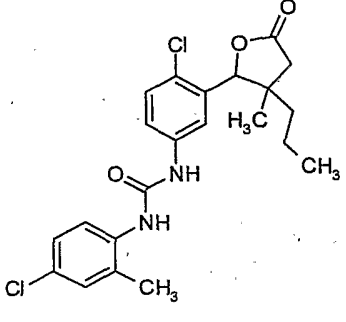
Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
26		388,85	Enantiomer B von (Beispiel 24)	3,20	389	4
27		372,39	Racemat	4,13	373	1
28		372,39	Enantiomer A von (Beispiel 27)	2,94	373	4
29		372,39	Enantiomer B von (Beispiel 27)	2,94	373	4

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
30		407,30	Racemat	5,04	407	1
31		407,30	Enantiomer B von (Beispiel 30)	4,98	407	1
32		390,84	Racemat	4,8	391	1
33		390,84	Enantiomer B von (Beispiel 32)	4,75	391	1
34		363,42	Racemat	4,52	364	1

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
35		397,86	Racemat	4,82	398	1
36		397,86	Enantiomer B von (Beispiel 35)	4,78	398	1
37		370,42	Racemat	4,58	371	1
38		370,42	Enantiomer B von (Beispiel 37)	4,56	371	1

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
39		386,88	Racemat	4,82	387	1
40		386,88	Enantiomer B von (Beispiel 39)	4,79	387	1
41		411,26	Racemat	4,97	411	1
42		377,44	Racemat	4,64	378	1

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
43		377,44	Enantiomer B von (Beispiel 42)	4,67	378	1
44		418,47	Racemat	4,71	419	1
45		404,44	Racemat	4,73	405	1
46		434,92	Racemat	4,92	435	1
47		418,89	Racemat	5,09	419	1

Beispiel	Struktur	MW	Isomer	HPLC oder LCMS Rt [min]	MS ESI [M+H] ⁺	HPLC oder LCMS Methode
48		418,89	Enantiomer B von (Beispiel 47)	5,09	DCI: 436 [M+NH ₄] ⁺	1
49		435,35	Racemat	5,55	435	1
50		435,35	Enantiomer B von (Beispiel 49)	5,55	435	1

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethyl-
sulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Refe-
10 renzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM
DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppel-
bestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der
96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl
15 Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen
(humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in
die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-
Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte
20 Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzent-
rationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂
inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopatho-
gener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von
Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest.
25 gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten
mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell
ausgewertet.

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehan-
30 delten Zellkontrolle keine sichtbaren cytopastatischen Effekte auf die Zellen erkennbar
sind;

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in μM , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

5

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

10

Beispiel Nr.	NHDF CC_{50} [μM]	HCMV EC_{50} [μM]	SI HCMV
1	20	0,014	1429
3	6	0,037	160
6	21	0,26	81
8	9	0,007	1286
11	27	0,017	1588
15	25	0,0115	2174
24	35	0,006	5833
30	7	0,02	350
34	31	0,028	1107
46	11	0,07	157

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm DavisSmith, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphatgepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. 12-13 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden

die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 7 oder 15 oder 30 oder 60 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5%-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

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

10

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

Herstellung:

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

15

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

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

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

25

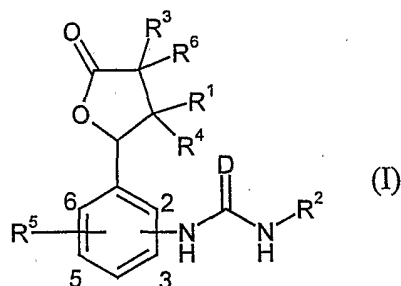
Herstellung:

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

30

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

10

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

15

oder

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

20

25

5
15
20

R^2 für C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl und C_1 - C_6 -Alkyl,

10

R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

oder

15
20

R^3 und R^6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

25

R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

30

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

5

und

R¹, R³, R⁴ und R⁶ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

15

D für Sauerstoff steht,

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

20

R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

25

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

30

R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

5

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

und

10

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

20

D für Sauerstoff steht,

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht,

25

R² für Phenyl oder Adamantyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

R³ für Wasserstoff steht,

30

R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

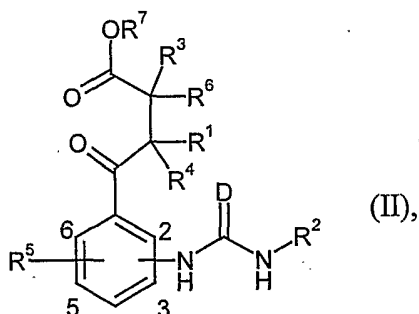
und

5 R^6 für Wasserstoff steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.
- 10 5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^5 für Wasserstoff steht.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^5 für Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht und über die Position 6 an den Aromaten gebunden ist.
- 15 7. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei D für Sauerstoff steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^1 für Methyl steht.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^2 für Adamantyl oder
20 Phenyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und Methyl.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^3 für Wasserstoff steht.
- 25 11. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^4 für Methyl steht.
12. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^4 für Benzyl steht.
- 30 13. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^6 für Wasserstoff steht.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^1 und R^4 für Methyl stehen.
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass nach Verfahren [A] Verbindungen der Formel

5



in welcher

10 $-NHC(D)NHR^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

D, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

15

R^7 für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

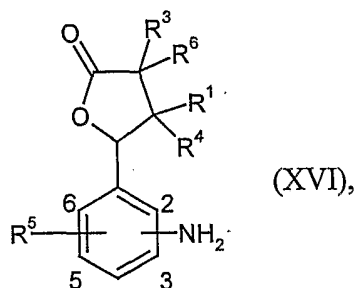
mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden

20

oder

dass nach Verfahren [B] Verbindungen der Formel

- 88 -

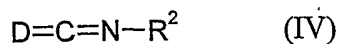


in welcher

5 -NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der Formel



in welcher

D und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

umgesetzt werden.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder
Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

20

17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der An-
sprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch ver-
träglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

- 89 -

18. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- 5 19. Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- 10 20. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D307/32 A61K31/341 A61P31/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 34238 A (AMERICAN HOME PROD) 15 June 2000 (2000-06-15) claims ---	1,16-20
A	WO 98 45259 A (MARTINEZ IRUJO JUAN J ;MONGE ANTONIO (ES); FONT MARIA (ES); SANTIA) 15 October 1998 (1998-10-15) claims --- -/--	1,16-20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2003

Date of mailing of the international search report

29/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat| Application No
PCT/EP 03/03981

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CASTRO A ET AL: "NOVEL AGENTS FOR THE TREATMENT OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 2, 2000, pages 165-177, XP001145677 ISSN: 1354-3776 cited in the application the whole document -----	1,16-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/03981

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 16, 19 and 20 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internationa	Application No
PCT/EP 03/03981	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0034238	A	15-06-2000	AU 1934500 A	26-06-2000
			BG 105583 A	31-12-2001
			BR 9916086 A	04-09-2001
			CA 2351403 A1	15-06-2000
			CN 1332725 T	23-01-2002
			CZ 20011957 A3	17-10-2001
			EP 1137632 A1	04-10-2001
			HU 0104763 A2	29-04-2002
			JP 2002531545 T	24-09-2002
			NO 20012838 A	08-08-2001
			PL 348178 A1	06-05-2002
			SK 7702001 A3	04-04-2002
			TR 200101597 T2	22-10-2001
			WO 0034238 A1	15-06-2000
			US 6201013 B1	13-03-2001
			WO 9845259	A
AU 6783698 A	30-10-1998			
DE 69811062 D1	06-03-2003			
DE 69811062 T2	17-07-2003			
DK 973735 T3	23-06-2003			
EP 1148048 A2	24-10-2001			
EP 0973735 A2	26-01-2000			
JP 2001519808 T	23-10-2001			
US 5958983 A	28-09-1999			
WO 9845259 A2	15-10-1998			
US 6147116 A	14-11-2000			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 03/03981

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D307/32 A61K31/341 A61P31/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 34238 A (AMERICAN HOME PROD) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Ansprüche ---	1,16-20
A	WO 98 45259 A (MARTINEZ IRUJO JUAN J ;MONGE ANTONIO (ES); FONT MARIA (ES); SANTIA) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) Ansprüche --- -/--	1,16-20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. Juli 2003	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 29/08/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 03/03981

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CASTRO A ET AL: "NOVEL AGENTS FOR THE TREATMENT OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 10, Nr. 2, 2000, Seiten 165-177, XP001145677 ISSN: 1354-3776 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,16-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03981

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 16,19,20 sich auf ein Verfahren zur
Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche
durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der
Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatio Aktenzeichen
PCT/EP 03/03981

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0034238	A	15-06-2000	AU 1934500 A	26-06-2000
			BG 105583 A	31-12-2001
			BR 9916086 A	04-09-2001
			CA 2351403 A1	15-06-2000
			CN 1332725 T	23-01-2002
			CZ 20011957 A3	17-10-2001
			EP 1137632 A1	04-10-2001
			HU 0104763 A2	29-04-2002
			JP 2002531545 T	24-09-2002
			NO 20012838 A	08-08-2001
			PL 348178 A1	06-05-2002
			SK 7702001 A3	04-04-2002
			TR 200101597 T2	22-10-2001
			WO 0034238 A1	15-06-2000
US 6201013 B1	13-03-2001			
WO 9845259	A	15-10-1998	AT 231839 T	15-02-2003
			AU 6783698 A	30-10-1998
			DE 69811062 D1	06-03-2003
			DE 69811062 T2	17-07-2003
			DK 973735 T3	23-06-2003
			EP 1148048 A2	24-10-2001
			EP 0973735 A2	26-01-2000
			JP 2001519808 T	23-10-2001
			US 5958983 A	28-09-1999
			WO 9845259 A2	15-10-1998
US 6147116 A	14-11-2000			