



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 24 577 T2 2007.09.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 326 610 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 24 577.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/42565**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 994 068.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/055079**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **18.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/44 (2006.01)**

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 215/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

239679 P 12.10.2000 US

(73) Patentinhaber:

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ANTHONY, Neville, J., Rahway, NJ 07065-0907, US;
GOMEZ, Robert, P., Rahway, NJ 07065-0907, US;
BENNETT, Jennifer, J., Rahway, NJ 07065-0907,
US; YOUNG, Steven, D., Rahway, NJ 07065-0907,
US**

(54) Bezeichnung: **AZA- UND POLYAZA-NAPHTHALENYLCARBONSÄUREAMIDE ALS HIV-INTEGRASE-HEMMER**

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

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

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Aza- und Polyazanaphthalenyl-carboxamide und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, worin der Carboxamido-Stickstoff einen Teil eines heterocyclischen Ringsystems darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Synthese der Verbindungen und Salze davon und ihre Verwendung als Inhibitoren des HIV-Interase-Enzyms. Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen 7-Carboxamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine, Chinoline und Chinoxaline ein, worin der Carboxamido-Stickstoff einen Teil eines gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings darstellt, der optional an einen Phenylring oder einen zweiten heterocyclischen Ring kondensiert ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutisch verträglichen Salze davon sind bei der Prävention oder Behandlung der HIV-Infektion und zur Behandlung von AIDS nützlich.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Ein als Human Immunodeficiency Virus (HIV) bezeichnetes Retrovirus stellt den ätiologischen Erreger der komplexen Krankheit dar, der die progressive Destruktion des Immunsystems (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) und Degeneration des zentralen und peripheren Nervensystems einschließt. Dieses Virus war zuvor als LAV, HTLV-III oder ARV bekannt. Ein gemeinsames Merkmal der Retrovirus-Replikation stellt die Insertion durch viral codierte Integrase von proviraler DNA in das Genom der Wirtszelle, einen erforderlichen Schritt bei der HIV-Replikation in humanen T-lymphoiden und monocytoiden Zellen, dar. Es wird angenommen, dass die Integration durch Integrase in drei Schritten vermittelt wird: Assemblieren eines stabilen Nukleoprotein-Komplexes mit viralen DNA-Sequenzen; Spaltung von zwei Nukleotiden von den 3'-Termini der linearen proviralen DNA; kovalente Verbindung der recessed 3'-OH-Termini der proviralen DNA an einem versetzten Schnitt, der an der Targetstelle des Wirts vorgenommen wird. Der vierte Schritt im Vorgang kann die Reparatursynthese der sich ergebenden Lücke durch zelluläre Enzyme erreicht werden.

[0003] Die Nukleotidsequenzierung von HIV zeigt die Anwesenheit eines pol-Gens in einem offenen Leserahmen [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277 (1985)]. Die Aminosäuresequenz-Homologie stellt Belege bereit, dass die pol-Sequenz für die reverse Transkriptase, Integrase und eine HIV-Protease codiert [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. Es wurde gezeigt, dass alle drei Enzyme für die HIV-Replikation wesentlich sind.

[0004] Es ist bekannt, dass einige Virustatika, die als Inhibitoren der HIV-Replikation wirken, wirksame Mittel in der Behandlung von AIDS und ähnlichen Erkrankungen darstellen, einschließlich der Inhibitoren der reversen Transkriptase, wie zum Beispiel Azidothymidin (AZT) und Efavirenz und Protease-Inhibitoren, wie zum Beispiel Indinavir und Nelfinavir. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der HIV-Integrase und Inhibitoren der HIV-Replikation dar.

[0005] Die folgenden Literaturhinweise sind als Hintergrund von Interesse:
Die Chemical Abstracts Nr. 33-2525 offenbaren die Herstellung von 5-Chloro-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carbonsäureamid aus dem entsprechenden Methylester.

[0006] Der Derwent Abstract Nr. 97-048296 stellt einen Abstract von der veröffentlichten Japanischen Patentanmeldung Nr. 08301849 dar. Der Abstract offenbart bestimmte heterocyclische Carboxamid-Derivate. Es wird gesagt, dass die Derivate als Tachykinin-Rezeptorinhibitoren nützlich sind. Spezifisch offenbart ist N-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl-1,2-dihydro-N,2-dimethyl-1-oxo-4-pyrrolidino-3-isochinolin-carboxamid.

[0007] WO 98/13350 offenbart bestimmte Chinolin-Derivate, welche den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor inhibieren. Der Literaturhinweis offenbart auch bestimmte 1,8-Naphthyridin-Derivate; d. h. die Beispiele 53 bzw. 54 beschreiben Präparate aus 2-Acetamido-5-(2-fluoro-5-hydroxy-4-methylanilino)-1,8-naphthyridin und 2-Amino-5-(2-fluoro-5-hydroxy-4-methylanilino)-1,8-naphthyridin.

[0008] WO 99/32450 offenbart 4-Hydroxychinolin-2-carboxamid-Derivate, die zur Anwendung in der Behandlung von Herpesvirusinfektionen vorgeschlagen werden.

[0009] WO-98/11073 offenbart 8-Hydroxychinolin-7-carboxamide, die zur Anwendung in der Behandlung von Herpesvirusinfektionen vorgeschlagen werden.

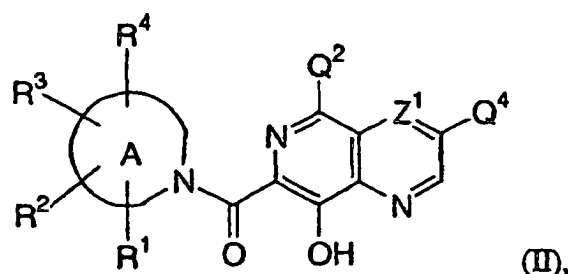
[0010] US-A-3945995 (Sumitomo Chemical Company Limited) offenbart Penicillin-Derivate, die als antimikrobielle Mittel nützlich sind.

[0011] WO-A-9811073 (Pharmacia & Upjohn Company) offenbart 8-Hydroxy-7-substituierte Chinoline als Virustatika, insbesondere zur Behandlung von Herpesviren.

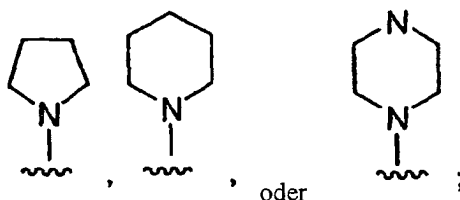
[0012] WO-A-9915526 (SmithKline Beecham plc) offenbart N-(Naphthyridinyl)-N'-phenyl-Harnstoffe/-Thioharnstoffe zur Behandlung einer Reihe von ZNS-Erkrankungen, einschließlich der mit AIDS assoziierten neurologischen Defizite.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aza- und Polyazanaphthalenyl-carboxamide, worin der Carboxamido-Stickstoff einen Teil eines heterocyclischen Ringsystems darstellt. Diese Verbindungen sind bei der Inhibition der HIV-Integrase, der Prävention einer Infektion mit HIV, der Behandlung einer Infektion mit HIV und bei der Prävention, Behandlung und der Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS und/oder ARC, entweder als Verbindungen, pharmazeutisch verträgliche Salze oder Hydrate (gegebenenfalls), Bestandteile pharmazeutischer Zusammensetzungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Virustatika gegen HIV/AIDS, Antiinfektiosa, Immunmodulatoren, Antibiotika oder Vakzinen nützlich. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist insbesondere eine Verbindung der Formel II:



worin A



darstellt, worin „“ den Anlagerungspunkt bezeichnet;

Z' für CH steht;

Q² Folgendes darstellt:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl,
- (3) -C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (9) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂-CO₂R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂-SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₄-Alkyl-N(R^a)₂,
- (14) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,
- (15) -SO₂R^a,
- (16) -N(R^a)SO₂R^a,
- (17) -C₂₋₃-Alkynyl,
- (18) -C≡C-CH₂N(R^a)₂,

- (19) $-C\equiv C-CH_2OR^a$
- (20) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-SR^a$,
- (21) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,
- (22) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)_2$,
- (23) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (24) $-R^k$,
- (25) $-C_{1-4}-Alkyl$, substituiert mit R^k ,
- (26) $-C_{1-4}-Fluoralkyl$, substituiert mit R^k ,
- (27) $-C_{2-5}-Alkenyl-R^k$,
- (28) $-C_{2-5}-Alkynyl-R^k$,
- (29) $-O-R^k$,
- (30) $-O-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,
- (31) $-S(O)_n-R^k$,
- (32) $-N(R^c)-R^k$,
- (33) $-N(R^c)-C_{1-4}-Alkyl$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppe(n),
- (34) $-N(R^c)-C_{1-4}-Alkyl-OR^k$,
- (35) $-C(=O)N-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,
- (36) $-C\equiv C-CH_2SR^a$ oder
- (37) $-C\equiv C-CH_2SO_2R^a$;

Q⁴ Folgendes darstellt:

- (1) -H;

jedes von R^1 und R^2 unabhängig Folgendes darstellt:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}-Alkyl$,
- (3) $-C_{1-4}-Fluoralkyl$,
- (4) $-O-C_{1-4}-Alkyl$,
- (5) $-O-C_{1-4}-Fluoralkyl$,
- (6) -OH,
- (7) Halogen,
- (8) -CN,
- (9) $-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,
- (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
- (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
- (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
- (13) $-N(R^a)_2$,
- (14) $-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)_2$,
- (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
- (16) $-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-SO_2R^a$,
- (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (19) $-O-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,
- (20) $-O-C_{1-4}-Alkyl-SR^a$,
- (21) $-O-C_{1-4}-Alkyl-NH-CO_2R^a$,
- (22) $-O-C_{2-4}-Alkyl-N(R^a)_2$,
- (23) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-SR^a$,
- (24) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,
- (25) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)_2$,
- (26) $-N(R^a)-C_{1-4}-Alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (27) $-R^k$,
- (28) $-C_{1-4}-Alkyl$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppe(n),
- (29) $-C_{1-4}-Fluoralkyl$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppe(n),
- (30) $-O-R^k$,
- (31) $-O-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,
- (32) $-S(O)_n-R^k$,
- (33) $-S(O)_n-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,
- (34) $-O-C_{1-4}-Alkyl-OR^k$,
- (35) $-O-C_{1-4}-Alkyl-O-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,
- (36) $-O-C_{1-4}-Alkyl-SR^k$ oder

(37) $-C_{0-4}$ -Alkyl-N(R^b)(R^k),

jedes von R³ und R⁴ unabhängig Folgendes darstellt:

- (1) -H,
- (2) Halogen,
- (3) -CN,
- (4) -OH,
- (5) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (6) $-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (7) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (8) $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (9) $-C_{1-4}$ -Alkyl-OR^a,
- (10) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl-OR^a,
- (11) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl-SR^a,
- (12) $-O-C_{1-4}$ -Alkyl-NH-CO₂R^a oder
- (13) $-O-C_{2-4}$ -Alkyl-N(R^a)₂;

jedes R^a unabhängig -H oder $-C_{1-4}$ -Alkyl darstellt;

jedes R^b unabhängig Folgendes darstellt:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ -Fluoralkyl,
- (4) -R^k,
- (5) $-C_{1-4}$ -Alkyl-R^k,
- (6) -S(O)_nR^k oder
- (7) -C(=O)-R^k;

jedes R^c unabhängig Folgendes darstellt:

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ -Alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit -N(R^a)₂ oder
- (4) $-C_{1-4}$ -Alkylphenyl, worin das Phenyl optional mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Fluoralkyl, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, $-O-C_{1-4}$ -Fluoralkyl, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, -CN und -OH; jedes R^k unabhängig Folgendes darstellt:

(1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl and Naphthyl, worin Aryl unsubstituiert oder mit von 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) $-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (c) $-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (d) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,
- (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:
 - (i) Halogen,
 - (ii) C_{1-6} -Alkyl,
 - (iii) C_{1-6} -Fluoralkyl und
 - (iv) -OH,
- (k) -N(R^a)₂,
- (l) $-C_{1-6}$ -Alkyl-N(R^a)₂,
- (m) -R^t,
- (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
- (q) $-(CH-)_{0-3}C(=O)R^a$;

(2) $-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausge-

wählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) -C₁₋₆-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (h) Phenyl und
- (j) -OH;

(3) -C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 5 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) -C₁₋₆-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (d) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -CN und
- (g) -OH;

(4) einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der von 1 bis 4 Heteroatom(e) enthält, das/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, worin der heteroaromatische Ring unsubstituiert oder am Stickstoff oder Kohlenstoff mit von 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) -C₁₋₆-Alkyl,
- (c) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (d) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) Phenyl,
- (g) -S-C₁₋₆-Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,
- (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:
 - (i) Halogen,
 - (ii) -C₁₋₆-Alkyl,
 - (iii) -C₁₋₆-Fluoralkyl und
 - (iv) -OH,
 - (k) -N(R^a)₂,
 - (l) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
 - (m) -R^t,
 - (n) Oxo,
 - (o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
 - (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;

(5) einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der 1 oder 2 Heteroatom(e) enthält, das/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder mit von 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) -C₁₋₄-Alkyl,
- (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
- (d) -C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
- (f) -CN,
- (g) Oxo,
- (h) Phenyl,
- (i) Benzyl,
- (j) Phenylethyl,
- (k) -OH,

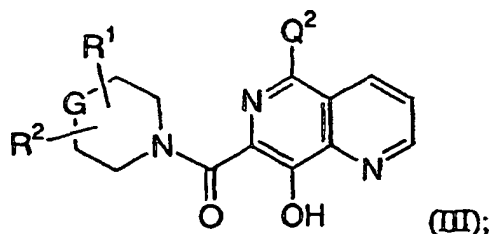
- (l) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (m) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (n) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (o) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$,
- (p) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (q) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (r) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (s) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^t$,
- (t) $-\text{R}^t$,
- (u) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^t$ und
- (v) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^t$ oder

(6) einen 8- bis 10-gliedrigen heterobicyclischen Ring, der von 1 bis 4 Heteroatom(e) enthält, das/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, worin der heterobicyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder mit von 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen,
- (b) $-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,
- (d) $-\text{C}_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (e) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Fluoralkyl,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $=\text{O}$ und
- (h) $-\text{OH}$;

R^t Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heteromonocyclischen Ring darstellt, der von 1 bis 4 Stickstoffatom(e) enthält, worin der heteromonocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und worin das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist, wobei 1 oder 2 Substituent(en) unabhängig ausgewählt ist/sind aus Halogen, Oxo, C_{1-4} -Alkyl und $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl; und n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 darstellt; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0014] Eine erfindungsgemäße zweite Klasse stellt die Verbindungen der Formel III dar:



worin G Folgendes darstellt:

- (1) NH optional substituiert durch entweder R^1 oder R^2 ,
- (2) CH_2 optional substituiert durch entweder R^1 und R^2 oder sowohl R^1 als auch R^2 , oder
- (3) $-\text{S}(\text{O})_n$, worin n eine ganze Zahl gleich 0, 1 oder 2 darstellt;

Q^2 Folgendes darstellt:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) Methyl,
- (3) Ethyl,
- (4) $-\text{CF}_3$,
- (5) Methoxy,
- (6) Ethoxy
- (7) $-\text{OCF}_3$
- (8) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ and $-\text{Br}$,
- (9) $-\text{CN}$,
- (10) $-\text{CH}_2\text{OH}$,
- (11) $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
- (12) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CO}_2\text{CH}_3$,
- (13) $-\text{SR}^a$,

- (14) $-N(R^a)_2$,
- (15) $-SO_2R^a$,
- (16) $-C\equiv C-CH_2OR^a$
- (17) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}SR^a$,
- (18) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
- (19) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (20) $-N(R^a)-(CH_2)(R^a)-C(R^a)=O$,
- (21) $-R^k$,
- (22) $-(CH_2)_{1-4}R^k$,
- (23) $-C\equiv C-CH_2R^k$,
- (24) $-O-R^k$,
- (25) $-S-R^k$,
- (26) $-SO_2-R^k$,
- (27) $-N(R^c)-R^k$,
- (28) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}H$, substituiert mit einer oder zwei R^k -Gruppe(n),
- (29) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
- (30) $-C(=O)N-(CH_2)_{1-4}R^k$,
- (31) $-C\equiv C-CH_2SR^a$ oder
- (32) $-C\equiv C-CH_2SO_2R^a$;

jedes von R^1 und R^2 unabhängig Folgendes darstellt:

- (1) $-H$,
- (2) Methyl,
- (3) Ethyl,
- (4) $-CF_3$,
- (5) Methoxy,
- (6) Ethoxy
- (7) $-OCF_3$
- (8) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-CH_2OR^a$,
- (11) $-CO_2R^a$,
- (12) $-SR^a$,
- (13) $-N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (15) $-SO_2-R^a$,
- (16) $-(CH_2)_{1-2}-N(R^a)C(R^a)=O$,
- (17) $-R^k$,
- (18) $-(CH_2)_{1-3}H$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppe(n),
- (19) $-O-R^k$ oder
- (20) $-O-(CH_2)_{1-3}R^k$;

jedes R^a unabhängig $-H$ oder $-C_{1-4}$ -Alkyl darstellt;

jedes R^c unabhängig $-H$, $-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)$, darstellt;

jedes R^k unabhängig Folgendes darstellt:

[0015] (1) Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 4 Substituenten ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-CH_3$,
- (h) $-CN$,
- (i) $-OH$,
- (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:
 - (i) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,

- (ii) Methyl,
- (iii) $-\text{CF}_3$ und
- (iv) $-\text{OH}$,
- (k) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (l) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (m) $-\text{R}^t$,
- (p) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, und
- (q) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

(2) $-\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (b) Methyl,
- (c) $-\text{CF}_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-\text{OCF}_3$,
- (f) $-\text{CN}$,
- (h) Phenyl und
- (j) $-\text{OH}$;

(3) einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, worin der heteroaromatische Ring unsubstituiert oder am Stickstoff oder Kohlenstoff mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (b) Methyl,
- (c) $-\text{CF}_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-\text{OCF}_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,
- (h) $-\text{CN}$,
- (i) $-\text{OH}$,
- (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit von 1 bis 3 Substituenten, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:
 - (i) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
 - (ii) Methyl,
 - (iii) $-\text{CF}_3$ und
 - (iv) $-\text{OH}$,
 - (k) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 - (l) $-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 - (m) $-\text{R}^t$,
 - (n) Oxo,
 - (o) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ und
 - (p) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

(4) einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isooxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrazolidinyl, worin der heterocyclische Ring unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ und $-\text{Br}$,
- (b) Methyl,
- (c) $-\text{CF}_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-\text{OCF}_3$,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $=\text{O}$,
- (h) Phenyl,
- (i) Benzyl,
- (j) Phenylethyl,

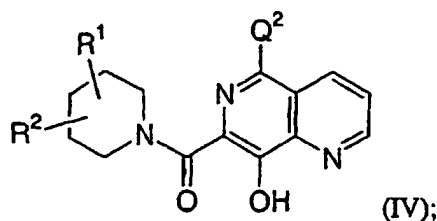
- (k) -OH,
- (l) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (m) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (n) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (o) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$,
- (p) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- (q) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (r) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
- (s) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^t$,
- (t) $-\text{R}^t$,
- (u) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^t$ und
- (v) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^t$; und

(5) einen 8- bis 10-gliedrigen heterobicyclischen Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, worin der bicyclische Ring unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) $-\text{CF}_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-\text{OCF}_3$,
- (f) $-\text{CN}$,
- (g) $=\text{O}$ und
- (h) $-\text{OH}$; und

R^t ausgewählt ist aus Pynolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyll, Piperidinyl, Piperazinyl, Pynolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyradizinyll; wobei jedwedee eine davon unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, der/die unabhängig ausgewählt ist/sind aus -F, -Cl, -Br, Oxo, Methyl und Methoxy; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0016] Eine erfindungsgemäße Unterklasse stellt Verbindungen der Formel (IV) dar:



worin jede der Variablen wie in der erfindungsgemäßen dritten Klasse definiert ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0017] Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen schließen Verbindungen ein, die ausgewählt sind aus:
 7-[(3-Phenylpynolidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol;
 7-[(3-Benzylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol;
 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0018] Andere erfindungsgemäße Ausführungsformen schließen Verbindungen der Formel (II), (III) oder (IV) ein, worin jede Variable unabhängig wie in einer/einem der vorangehenden Ausführungsformen, Klassen, Unterklassen oder Aspekte definiert ist.

[0019] Andere erfindungsgemäße Ausführungsformen schließen die folgenden ein:

- (a) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der wie vorstehend definierten Formel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
- (b) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), weiter umfassend mindestens ein Virustatikum, das aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus HIV-Protease-Inhibitoren, nicht-nukleosidalen HIV-reversen

Transkriptase-Inhibitoren und nukleosidalen HIV-reversen Transkriptase-Inhibitoren.

(c) Eine wie vorstehend definierte Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Inhibition der HIV-Integrase bei einem Patienten mit einem Bedarf daran.

Noch andere erfindungsgemäße Ausführungsformen schließen die folgenden ein:

(d) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die das durch Kombinieren (z. B. Mischen) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) hergestellte Produkt umfasst und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

(e) Eine Kombination, die zur Inhibition der HIV-Integrase, zur Behandlung oder Prävention einer Infektion mit HIV oder zur Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS nützlich ist, bei der es sich um eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) und eine therapeutisch wirksame Menge eines Mittels zur Behandlung der HIV-Infektion/von AIDS handelt, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Virustatika gegen HIV/AIDS, Immunmodulatoren und Antiinfektiosa.

(f) Die Kombination von (1), worin das Mittel zur Behandlung der HIV-Infektion/von AIDS ein Virustatikum darstellt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus HIV-Protease-Inhibitoren, nicht-nukleosidalen HIV-reversen Transkriptase-Inhibitoren und nukleosidalen HIV-reversen Transkriptase-Inhibitoren besteht.

[0020] Zusätzliche erfindungsgemäße Ausführungsformen schließen die pharmazeutischen Zusammensetzungen ein, die in (a)–(c) vorstehend ersichtlich sind und die Zusammensetzungen und Kombinationen, die in (d)–(f) ersichtlich sind, worin die darin eingesetzte Verbindung eine Verbindung von einer/einem der Ausführungsformen, Klassen, Unterklassen oder Aspekte der vorstehend beschriebenen Verbindungen darstellt. In allen diesen Ausführungsformen kann die Verbindung optional in der Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes angewendet werden.

[0021] Wie hierin verwendet, versteht man unter dem Begriff „C₁₋₆-Alkyl“ (oder „C₁-C₆-Alkyl“) lineare oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit von 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), und er schließt alle die Hexylalkyl- und Pentylalkyl-Isomeren ebenso wie n-, iso-, sek- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl ein. Unter „C₁₋₄-Alkyl“ versteht man n-, iso-, sek- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl.

[0022] Unter dem Begriff „C₀“, wie er in Ausdrücken, wie zum Beispiel „C₀₋₆-Alkyl“ eingesetzt wird, versteht man eine direkte kovalente Bindung.

[0023] Unter dem Begriff „C₂₋₅-Alkenyl“ (oder „C₂-C₅-Alkenyl“) versteht man lineare oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit von 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, und er schließt alle die Pentenyl-Isomeren ebenso wie 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, Isobutenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl und Ethenyl (oder Vinyl) ein. Ähnliche Begriffe, wie zum Beispiel „C₂₋₃-Alkenyl“ weisen eine analoge Bedeutung auf.

[0024] Unter dem Begriff „C₂₋₅-Alkynyl“ (oder „C₂-C₅-Alkynyl“) versteht man lineare oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit von 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, und er schließt alle die Pentinyl-Isomeren ebenso wie 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl und Ethinyl (oder Acetylenyl) ein. Ähnliche Begriffe, wie zum Beispiel „C₂₋₃-Alkynyl“ weisen eine analoge Bedeutung auf.

[0025] Unter dem Begriff „C₃₋₇-Cycloalkyl“ (oder „C₃-C₇-Cycloalkyl“) versteht man einen cyclischen Ring von einem Alkan mit drei bis sieben Gesamtkohlenstoffen (d. h. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl). Der Begriff „C₃₋₆-Cycloalkyl“ verweist auf einen cyclischen Ring, der aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ausgewählt ist. Begriffe, wie zum Beispiel „C₃-C₅-Cycloalkyl“, weisen eine analoge Bedeutung auf.

[0026] Der Begriff „Halogen“ (oder „Halo“) verweist auf Fluor, Chlor, Brom und Iod (als Alternative Fluoro, Chloro, Bromo und Iodo).

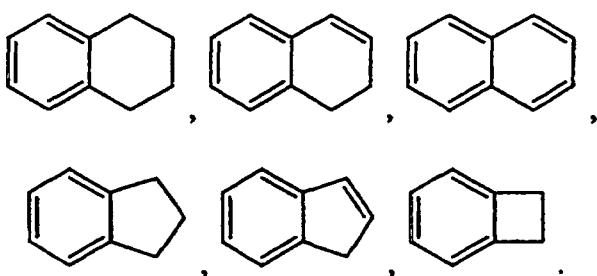
[0027] Unter dem Begriff „Thio“ (auch als auf „Thioxo“ verwiesen) versteht man zweiwertigen Schwefel, d. h. =S.

[0028] Unter dem Begriff „C₁₋₆-Haloalkyl“ (auf den als Alternative als auf „C₁-C₆-Haloalkyl“ oder „halogeniertes C₁-C₆-Alkyl“ verwiesen wird) versteht man eine lineare oder verzweigte C₁- bis C₆-Alkylgruppe, wie vorstehend definiert, mit einem oder mehr Halogen-Substituenten. Der Begriff „C₁₋₄-Haloalkyl“ weist eine analoge Bedeutung auf.

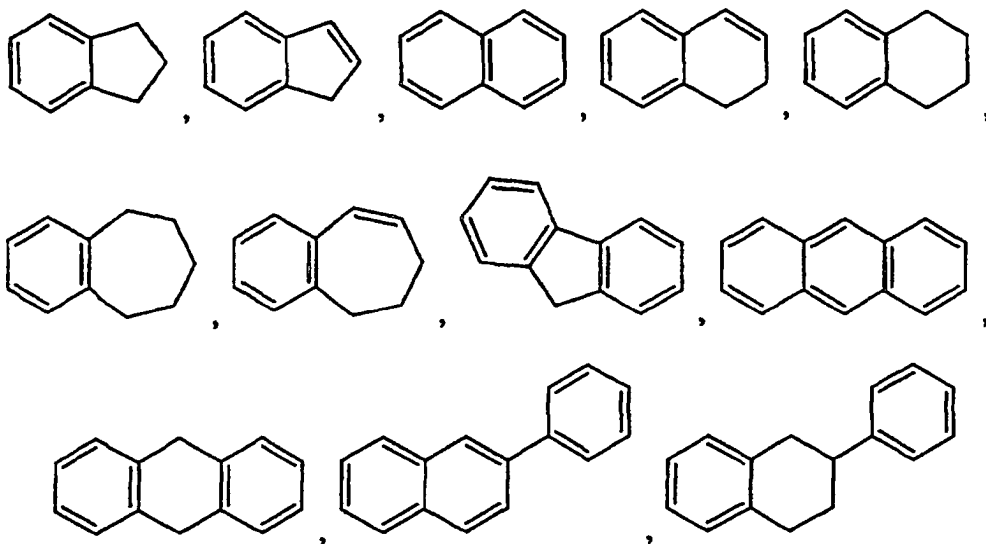
[0029] Unter dem Begriff „C₁₋₆-Fluoralkyl“ (auf den als Alternative als auf „C₁-C₆-Fluoralkyl“ oder „fluoriertes C₁-C₆-Alkyl“ verwiesen wird) versteht man eine lineare oder verzweigte C₁- bis C₆-Alkylgruppe, wie vorstehend

definiert, mit einem oder mehr Fluor-Substituenten. Der Begriff „C₁₋₄-Fluoralkyl" (oder „C₁-C₄-Fluoralkyl" oder „fluoriertes C₁-C₄-Alkyl") weist eine analoge Bedeutung auf. Repräsentative Beispiele geeigneter Fluoralkyle schließen die Reihe (CH₂)₀₋₄CF₃ (d. h. Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluor-n-propyl usw.), 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 3,3,3-Trifluorisopropyl, 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropyl und Perfluorhexyl ein.

[0030] Der Begriff „Carbocyclus" (und Variationen davon, wie zum Beispiel „carbocyclisch" oder „Carbocyclyl"), wie hierin verwendet, verweisen breitgefächert auf einen monocyclischen, gesättigten oder ungesättigten C₃- bis C₈-Ring oder ein bicyclisches C₇- bis C₁₂-Ringsystem, worin die Ringe unabhängig oder kondensiert sind und worin jeder Ring gesättigt oder ungesättigt ist. Der Carbocyclus kann an jedwedes Kohlenstoffatom angelagert werden, woraus sich eine stabile Verbindung ergibt. Die kondensierten bicyclischen Carbocyclen stellen ein Subset der Carbocyclen dar; d. h. der Begriff „kondensierter bicyclischer Carbocyclus" verweist im Allgemeinen auf ein bicyclisches C₇- bis C₁₀-Ringsystem, wobei jeder Ring gesättigt oder ungesättigt ist und zwei benachbarte Kohlenstoffatome von jedem der Ringe im Ringsystem geteilt werden. Ein Subset der kondensierten bicyclischen Carbocyclen stellt die kondensierten bicyclischen Carbocyclen dar, worin ein Ring einen Benzenring darstellt und der andere Ring gesättigt oder ungesättigt ist, mit einer Anlagerung über jedes Kohlenstoffatom, was in einer stabilen Verbindung resultiert. Repräsentative Beispiele dieses Subsets schließen die folgenden ein:



[0031] Wie hierin verwendet, versteht man unter dem Begriff „kondensiertes carbocyclisches Ringsystem" einen Carbocyclus wie vorstehend definiert, der an einen Phenylring kondensiert ist. Repräsentative Beispiele schließen die folgenden ein:



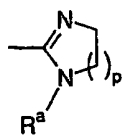
[0032] Unter dem Begriff „Aryl" versteht man aromatische mono- und polycarbocyclische Ringsysteme, worin die individuellen carbocyclischen Ringe in den Polyringssystemen über eine einzelne Bindung kondensiert oder aneinander angelagert werden können. Geeignete Arylgruppen schließen folgende ein, sind aber nicht beschränkt auf Phenyl, Naphthyl und Biphenylyl.

[0033] Unter dem Begriff „Heterocyclus" (und Variationen davon, wie zum Beispiel „heterocyclisch" oder „Heterocyclyl") versteht man breitgefächert einen 4- bis 8-gliedrigen monocyclischen Ring, ein 7- bis 12-gliedriges bicyclisches Ringsystem oder ein 11- bis 16-gliedriges tricyclisches Ringsystem, von denen jedweder Ring gesättigt oder ungesättigt ist, und das aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehr Heteroatom(en) besteht, das/die aus N, O und S ausgewählt ist/sind, und worin die Stickstoff und Schwefel-Heteroatome gegebenenfalls optional oxidiert werden können und das Stickstoffheteroatom optional quaternisiert werden kann. Der he-

terocyclische Ring kann an jedwedem Heteroatom oder Kohlenstoffatom angelagert werden, vorausgesetzt, dass die Anlagerung in der Herbeiführung einer stabilen Struktur resultiert. Wenn der heterocyclische Ring Substituenten aufweist, ist zur Kenntnis zu nehmen, dass die Substituenten an jedwedem Atom im Ring, ob ein Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom, angelagert werden können, vorausgesetzt, dass sich eine stabile chemische Struktur ergibt. Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen die folgenden ein: Piperidinyl, Piperazinyl, Azepinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolinyll, Pyridyl (oder Pyridinyl), Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolyl, Thiazolidinyl, Isothiazolyl, Chinoxazolinyll, Isothiazolidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Thiadazolyl, Benzopyranyl, Benzothiazolyl, Benzoazolyl, Furyl (oder Furanyl), Tetrahydrofuryl (oder Tetrahydrofuranyl), Tetrahydropuranyl, Thienyl (als Alternative Thiophenyl), Benzothiophenyl, Oxadiazolyl und Benzo-1,3-dioxacyclopentyl (als Alternative 1,3-Benzodioxolyl). Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen auch Tetrahydrothienyl, Tetrahydrodioxothienyl, Thiadiazinanyl, Dioxothiadiazinanyl, Thiazinanyl, Dioxothiazinanyl, Dioxothiazolidinyl und Isodioxothiazolidinyl ein. Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen auch die folgenden Bicyclen ein: Indolyl, Benzotriazolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl. Zusätzliche repräsentative Beispiele von Bicyclen schließen die folgenden ein: Phthalazinyl, Purinyl, 1,6-Naphthyridinyl, 1,8-Naphthyridinyl, Dihydroindolyl, Dihydroisoindolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, Benzazepinyl, Dihydrobenzazepinyl, Benzodiazepinyl, Dihydrobenzodiazepinyl und Tetrahydrobenzodiazepinyl. Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen auch die folgenden Tricyclen ein: Phenothiazinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Tetrahydro- β -carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl und Phenoxazinyl.

[0034] Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen auch die folgenden gesättigten Monocyclen ein: Hexahydropyrimidinyl, Thiazinanyl (z. B. 1,2-Thiazinanyl, als Alternative als Tetrahydro-1,2-thiazinyl bezeichnet), Thiazepanyl (z. B. 1,4-Thiazepanyl, als Alternative als Hexahydro-1,4-thiazepinyl bezeichnet), Azepanyl (als Alternative Hexahydroazepinyl), Thiadiazepanyl (z. B. 1,2,5-Thiadiazepanyl), Dithiazepanyl (z. B. 1,5,2-Dithiazepanyl), Diazepanyl (z. B. 1,4-Diazepanyl) und Thiadiazinanyl (z. B. 1,2,6-Thiadiazinanyl).

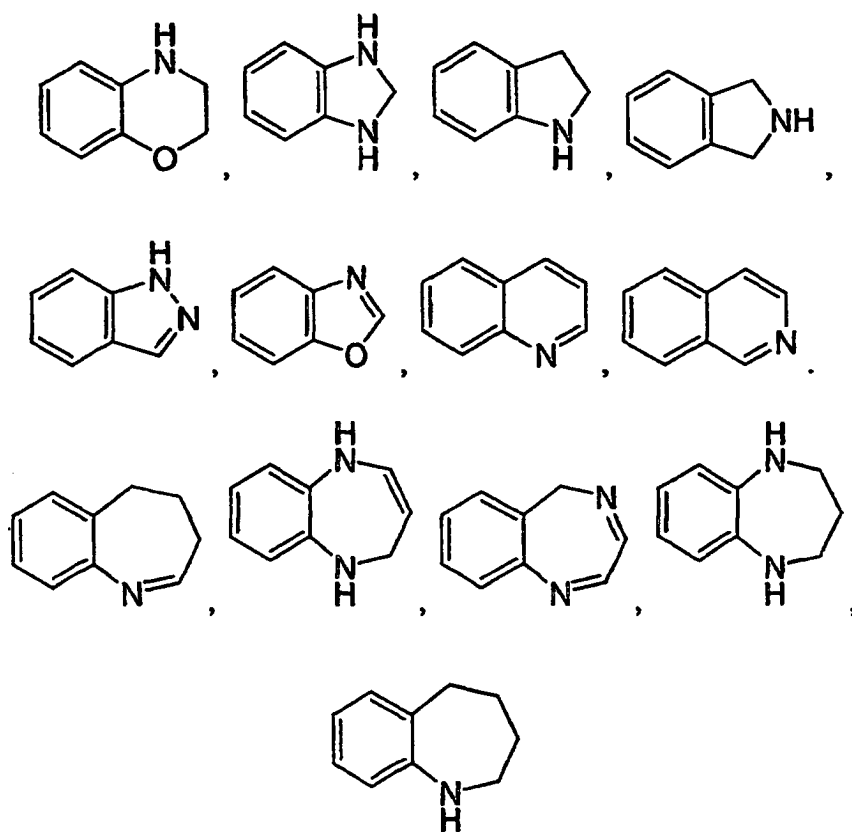
[0035] Ein repräsentativer ungesättigter Heterocyclen, optional substituiert, steht für:



worin p eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellt und R^a wie vorstehend definiert ist, und worin jeder Ringkohlenstoff optional und unabhängig mit -C₁₋₄-Alkyl substituiert ist.

[0036] Repräsentative Beispiele von Heterocyclen schließen auch die folgenden Bicyclen ein: Hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl (z. B. 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-pyrazolo[4,3c]pyridinyl), Hexahydropurinyl (z. B. 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-purinyl), Hexahydrooxazolo[3,4a]pyrazinyl und 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridinyl.

[0037] Kondensierte Ringheterocyclen bilden ein Subset von den Heterocyclen wie vorstehend definiert; z. B. versteht man unter dem Begriff „kondensierter bicyclischer Heterocyclus“ ein Heteroatomenthaltendes bicyclisches Ringsystem, wie im vorstehenden Abschnitt definiert, worin zwei benachbarte Atome von beiden Ringen geteilt werden. Ein Subset der kondensierten bicyclischen Heterocyclen ist der kondensierte bicyclische Heterocyclus, enthaltend Kohlenstoffatome und ein oder mehr Heteroatom(e), ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, worin ein Ring einen Benzenring darstellt und der andere einen gesättigten oder ungesättigten Heteroatom-enthaltenden Ring darstellt. Repräsentative Beispiele dieses Subsets schließen folgende ein, sind aber nicht darauf beschränkt:



[0038] Unter dem Begriff „Heteromonocyclus“ (und Variationen davon, wie zum Beispiel „Heteromonocyclyl“ oder „heteromonocyclisch“) versteht man einen 4- bis 8-gliedrigen monocyclischen Ring, der gesättigt oder ungesättigt ist und der aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehr Heteroatom(en) besteht, ausgewählt aus N, O und S und worin die Stickstoff- und Schwefelheteroatome gegebenenfalls optional oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls optional quaternisiert sein kann. Der heterocyclische Ring kann an jedwedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom angelagert werden, vorausgesetzt, dass die Anlagerung in der Herbeiführung einer stabilen Struktur resultiert. Repräsentative Beispiele von Monoheterocyclen sind vorstehend offenbart.

[0039] Heteroaromaten bilden ein anderes Subset von den wie vorstehend definierten Heterocyclen; d. h. dass man unter dem Begriff „Heteroaromat“ (als Alternative „Heteroaryl“) im Allgemeinen einen wie vorstehend definierten Heterocyclus versteht, worin das Ringsystem (ob mono- oder polycyclisch) ein aromatisches Ringsystem darstellt. Unter dem Begriff „heteroaromatischer Ring“ versteht man einen wie vorstehend definierten monocyclischen Heterocyclus, der einen aromatischen Heterocyclus darstellt. Repräsentative Beispiele von Heteroaromaten schließen Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Thienyl (oder Thiophenyl), Thiazolyl, Furanyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl und Thiadiazolyl ein.

[0040] Sofern nicht ausdrücklich gegenteilig vorgelegt, stellt ein „ungesättigter“ Ring einen teilweise oder vollständig ungesättigten Ring dar. Unter einem „ungesättigten monocyclischen C₆-Carbocyclus“ versteht man zum Beispiel ein Cyclohexen, Cyclohexadien und Benzen.

[0041] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Inhibition der HIV-Integrase nützlich sind, umfassend eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, und ein pharmazeutisch verträglicher Träger. Zur Behandlung von durch HIV ausgelöste Infektionen oder zur Behandlung von AIDS oder ARC nützliche pharmazeutische Zusammensetzungen sind auch erfindungsgemäß eingeschlossen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist außerdem eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Mittels zur Behandlung der HIV-Infektion oder von AIDS, ausgewählt aus:

- (1) einem zur Behandlung oder Prävention der HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS nützlichen Virustatikum (auf das hierin als auf ein Virustatikum gegen HIV/AIDS verwiesen wird),
- (2) einem Antiinfektiosum und

(3) einem Immunmodulator.

[0042] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung bei der (a) Inhibition der HIV-Protease, (b) Prävention oder der durch HIV ausgelösten Infektion oder der (c) Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC. Gegenstand der Erfindung ist auch die Anwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung wie vorstehend beschrieben, als ein Arzneimittel (a) zur Hemmung der HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung der von HIV ausgelösten Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiter die Anwendung von jedweden die HIV-Integrase inhibierenden erfindungsgemäßen Verbindungen, wie vorstehend beschrieben, in Kombination mit einem oder mehr HIV/AIDS-Behandlungsmittel(n), ausgewählt aus einem Virustatikum gegen HIV/AIDS, einem Antiinfektiosum und einem Immunmodulator als ein Arzneimittel zur (a) Inhibition von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer von HIV ausgelösten Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC, wobei das Arzneimittel eine wirksame Menge der HIV-Integrase-Inhibitorverbindung und eine wirksame Menge von einem oder mehr Behandlungsmittel(n) umfasst.

[0043] Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie vorstehend beschrieben, bei der Herstellung eines Arzneimittels zur (a) Inhibition der HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer von HIV ausgelösten Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC.

[0044] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiter die Anwendung von jedweden der die HIV-Integrase inhibierenden erfindungsgemäßen Verbindungen, wie vorstehend beschrieben, in Kombination mit einem oder mehr HIV/AIDS-Behandlungsmittel(n), ausgewählt aus einem Virustatikum gegen HIV/AIDS, einem Antiinfektiosum und einem Immunmodulator zur Herstellung eines Arzneimittels zur (a) Inhibition von HIV-Integrase, (b) Prävention oder Behandlung einer von HIV ausgelösten Infektion oder (c) Prävention, Behandlung oder Hinauszögerung des Ausbruchs von AIDS oder ARC, wobei das Arzneimittel eine wirksame Menge der HIV-Integrase-Inhibitorverbindung und eine wirksame Menge von einem oder mehr Behandlungsmittel(n) umfasst.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können asymmetrische Zentren aufweisen und sie können – außer, wenn spezifisch darauf hingewiesen wird – als Gemische von Stereoisomeren oder als individuelle Diastereomere oder Enantiomere auftreten, wobei alle erfindungsgemäßen isomeren Formen eingeschlossen sind.

[0046] Wenn jedwede Variable (z. B. R^a , R^b , R^c , R^k usw.) mehr als einmal in jedwedem Konstituenten oder in der Formel I oder in jedweder anderen Formel auftritt, die die erfindungsgemäßen Verbindungen veranschaulicht und beschreibt, dann ist ihre Definition bei jedem Auftreten von ihrer Definition bei jedem anderen Auftreten unabhängig. Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen sind auch nur zulässig, wenn solche Kombinationen in stabilen Verbindungen resultieren.

[0047] Der Begriff „substituiert“ (z. B. wie im „Phenylring, der unsubstituiert oder mit von 1 bis 5 Substituenten substituiert ist ...“) schließt eine Mono- und Polysubstitution durch einen benannten Substituenten in dem Ausmaß ein, dass eine solche einfache und mehrfache Substitution chemisch zulässig ist. Ein mit mehr als einem Substituenten substituierter Carbocyclus oder Heterocyclus kann zum Beispiel mehrfache Substituenten am gleichen Ringatom in dem Ausmaß aufweisen, in dem dies chemisch zulässig ist. Ein Ringschwefelatom in einem gesättigten Heterocyclus kann beispielsweise in der Regel mit 1 (-S(=O)-) oder 2 Oxogruppe(n) (-SO₂-) substituiert werden.

[0048] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Inhibition der HIV-Integrase, der Prävention oder Behandlung der Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) und der Behandlung sich anschließender pathologischer Zustände, wie zum Beispiel AIDS, nützlich. Die Behandlung von AIDS oder die Prävention oder Behandlung der Infektion mit HIV ist dergestalt definiert, dass sie die Behandlung vieler verschiedener Stadien der HIV-Infektion wie folgt einschließt, aber nicht beschränkt ist auf: AIDS, ARC (AIDS-related Complex), sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, und die faktische oder potenzielle Exposition gegenüber HIV. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zum Beispiel nützlich bei der Behandlung der von HIV ausgelösten Infektion nach einer vermutlichen Exposition gegenüber HIV in der Vergangenheit durch z. B. Bluttransfusion, Austausch von Körperflüssigkeiten, Bisse, einen versehentlichen Nadelstich oder Exposition gegenüber Patientenblut während eines chirurgischen Eingriffs.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Herstellung und Durchführung von Screening-As-

says auf antivirale Verbindungen nützlich. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zum Beispiel für die Isolierung von Enzym-Mutanten nützlich, bei denen es sich um ausgezeichnete Werkzeuge zum Screening nach wirksameren antiviralen Verbindungen handelt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überdies nützlich bei der Etablierung oder Bestimmung der Bindungsstelle von anderen Virustatika gegen die HIV-Integrase, z. B. durch kompetitive Inhibition. Folglich handelt es sich bei diesen erfindungsgemäßen Verbindungen um gewerbliche Produkte, die für diese Zwecke angeboten werden sollten.

[0050] Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die zur Inhibition der HIV-Integrase und bei der Behandlung von AIDS oder ARC nützlich ist.

[0051] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Form pharmazeutisch verträglicher Salze verabreicht werden. Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Salz“ soll alle verträglichen Salze, wie zum Beispiel folgende einschließen: Acetat, Lactobionat, Benzensulfonat, Laurat, Benzoat, Malat, Bicarbonat, Maleat, Bisulfat, Mandelat, Bitartrat, Mesylat, Borat, Methylbromid, Bromid, Methylnitrat, Calciumedetat, Methylsulfat, Camsylat, Mucat, Carbonat, Napsylat, Chlorid, Nitrat, Clavulanat, N-Methylglucamin, Citrat, Ammoniumsalz, Dihydrochlorid, Oleat, Edetat, Oxalat, Edisylat, Pamoat (Embonat), Estolat, Palmitat, Esylat, Pantothenat, Fumarat, Phosphat/Diphosphat, Gluceptat, Polygalacturonat, Gluconat, Salicylat, Glutamat, Stearat, Glykolyarsanilat, Sulfat, Hexylresorcinat, Subacetat, Hydrabamin, Succinat, Hydrobromid, Tannat, Hydrochlorid, Tartrat, Hydroxynaphthoat, Teoclat, Iodid, Tosylat, Isothionat, Triethiodid, Lactat, Panoat, Valerat und dergleichen, die als eine Arzneiform zur Modifikation der Löslichkeits- oder Hydrolyse-Charakteristika verwendet werden können oder in Formulierungen zur hinhaltenden Freisetzung oder in Prodrug-Formulierungen verwendet werden können. In Abhängigkeit von der jeweiligen Funktionalität der erfindungsgemäßen Verbindung schließen pharmazeutisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen die ein, die aus Kationen, wie zum Beispiel Natrium, Kalium, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium und Zink und aus Basen, wie zum Beispiel Ammoniak, Ethylendiamin, N-Methylglutamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Diethanolamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Tetramethylammoniumhydroxid gebildet werden können. Diese Salze können anhand von Standardverfahren, wie z. B. durch Reaktion einer freien Säure mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Base hergestellt werden. Wenn eine basische Gruppe vorliegt, wie zum Beispiel Amino, kann ein saures Salz, d. h. Hydrochlorid, Hydrobromid, Acetat, Pamoat und dergleichen als Arzneiform verwendet werden.

[0052] Auch im Fall, wenn eine Säure- (-COOH) oder Alkoholgruppe vorhanden ist, können pharmazeutisch verträgliche Ester, wie z. B. Acetat, Maleat, Pivaloyloxymethyl und dergleichen und die Ester, die im Stand der Technik zur Modifikation der Löslichkeits- oder Hydrolyse-Charakteristika zur Anwendung als Formulierungen zur hinhaltenden Freisetzung oder Prodrug-Formulierungen bekannt sind, eingesetzt werden.

[0053] Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen oral, parenteral (einschließlich subkutaner Injektionen, intravenöser, intramuskulärer, intrasternaler Injektions- oder Infusionsverfahren), durch einen Inhalationsspray oder rektal, in Formulierungen in Dosiereinheiten, die übliche nicht toxische, pharmazeutisch verträgliche Träger, Adjuvantien und Vehikel enthalten, verabreicht werden.

[0054] Unter dem Begriff „Verabreichung“ und Varianten davon (z. B. „Verabreichen“ einer Verbindung) in Bezug auf eine erfindungsgemäße Verbindung versteht man jeweils die Bereitstellung der Verbindung oder einer Prodrug der Verbindung an den behandlungsbedürftigen Patienten. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung oder Prodrug davon in Kombination mit einem oder mehr anderen Wirkstoff(en) (z. B. Virustatika, die zur Behandlung der HIV-Infektion oder AIDS nützlich sind) bereitgestellt wird, ist zur Kenntnis zu nehmen, dass „Verabreichung“ und ihre Varianten jeweils die gleichzeitige und sequenzielle Bereitstellung der Verbindung oder Prodrug davon oder andere Mittel einschließen.

[0055] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist folglich weiter die Bereitstellung eines Verfahrens zur Behandlung und einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung der HIV-Infektion und AIDS.

[0056] Die Behandlung beinhaltet die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutischen Träger und eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen behandlungsbedürftigen Patienten.

[0057] Wie hierin verwendet, soll der Begriff „Zusammensetzung“ ein Produkt enthalten, umfassend die spezifizierten Bestandteile in den spezifizierten Mengen ebenso wie jedwedes Produkt, das sich, direkt oder indi-

rekt, aus der Kombination der spezifizierten Bestandteile in den spezifizierten Mengen ergibt.

[0058] Unter „pharmazeutisch verträglich“ versteht man, dass der Träger, das Verdünnungsmittel oder der Hilfsstoff mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel sein müssen und für den Empfänger davon nicht schädlich sein dürfen.

[0059] Unter dem Begriff „Subjekt“ (als Alternative hierin als „Patient“ bezeichnet), versteht man, wie hierin verwendet, ein Tier, bevorzugt einen Säuger, am bevorzugtesten einen Menschen, das/der Gegenstand der Behandlung, Beobachtung oder des Experiments gewesen ist.

[0060] Unter dem Begriff „therapeutisch wirksame Menge“, wie hierin verwendet, versteht man die Menge des Wirkstoffs oder pharmazeutischen Mittels, das die biologische oder arzneiliche Response in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen auslöst, die von einem Forscher, Tierarzt, Arzt oder einem anderen Kliniker angestrebt wird, welche die Linderung der Symptome der zu behandelnden Krankheit einschließt.

[0061] Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können in der Form oral verabreichbarer Suspensionen oder Tabletten oder Kapseln, Nasensprays, steriler injizierbarer Präparate, zum Beispiel als sterile injizierbare wässrige oder ölhaltige Suspensionen oder Suppositorien, vorliegen.

[0062] Bei oraler Verabreichung als eine Suspension werden diese Zusammensetzungen gemäß den im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung überall bekannten Verfahren hergestellt und können mikrokristalline Cellulose zur Verleihung von Fülle, Alginsäure oder Natriumalginat als ein Suspensionsmittel, Methylcellulose als einen Viskositäts-Enhancer und Süßmittel/Geschmacksstoffe, die im Stand der Technik bekannt sind, hergestellt werden. Als Tabletten mit sofortiger Freisetzung können diese Zusammensetzungen mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Stärke, Magnesiumstearat und Lactose und/oder andere im Stand der Technik bekannte Hilfsmittel, Bindemittel, Extender, Zerfallsmittel, Verdünnungsmittel und Gleitmittel enthalten.

[0063] Bei Verabreichung durch ein Nasenaerosol oder Inhalation werden diese Zusammensetzungen gemäß den im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierungen überall bekannten Verfahren hergestellt und können als Lösungen in Kochsalzlösung, Einsetzen von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionsförderungsmitteln zur Förderung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenstoffen und/oder anderen Lösungsvermittlern oder Dispergiemitteln hergestellt werden.

[0064] Die injizierbaren Lösungen oder Suspensionen können, wie im Stand der Technik bekannt ist, unter Verwendung geeigneter nicht toxischer, parenteral verträglicher Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, wie zum Beispiel von Mannitol, 1,3-Butandiol, Wasser, Ringer-Lösung oder isotonischer Natriumchloridlösung oder geeigneten Dispergier- oder Benetzungs- und Suspensionsmitteln, wie zum Beispiel sterilen, blanden, fetten Ölen, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride und Fettsäuren, einschließlich Ölsäure, formuliert werden.

[0065] Bei rektaler Verabreichung in der Form von Suppositorien können diese Zusammensetzungen durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten nicht reizenden Hilfsstoff, wie zum Beispiel Kakaobutter, synthetischen Glyceridestern von Polyethylenglykolen, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest sind, sich aber in der Rektumhöhle zur Freisetzung des Arzneimittels verflüssigen und/oder auflösen, hergestellt werden.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Menschen in einem Dosierungsbereich von 0,1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht in aufgeteilten Dosen oral verabreicht werden. Bei einem bevorzugten Dosierungsbereich handelt es sich um 0,1 bis 200 mg/kg Körpergewicht, oral, in aufgeteilten Dosen. Ein anderer bevorzugter Dosierungsbereich liegt bei 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht, oral, in aufgeteilten Dosen. Zur oralen Verabreichung werden die Zusammensetzungen bevorzugt in der Form von Tabletten, enthaltend 1,0 bis 1000 mg des Wirkstoffs, insbesondere 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0 und 1000,0 mg des Wirkstoffs für die symptomatische Anpassung der Dosierung an den zu behandelnden Patienten bereitgestellt. Man sollte jedoch zur Kenntnis nehmen, dass die spezifische Dosis und Dosierungsfrequenz für den jeweiligen Patienten variiert werden kann und von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängt, einschließlich der Aktivität der eingesetzten spezifischen Verbindung, der metabolischen Stabilität und Wirkungsdauer dieser Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, der Ernährung, der Verabreichungsweise und -zeit, der Exkretionsrate, der Arzneimittelkombination, dem Schweregrad der jeweiligen Erkrankung und dem sich der Therapie unterziehenden Wirt.

[0067] Gegenstand der Erfindung sind auch Kombinationen der HIV-Integrase-Inhibitor-Verbindungen mit einem oder mehr in der Behandlung der HIV-Infektion oder von AIDS nützlichem/nützlichen Mittel(n). Diese erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Beispiel wirksam verabreicht werden, ob in Perioden vor der Exposition und/oder nach der Exposition, in Kombination mit wirksamen Mengen von Virustatika gegen IRV/AIDS, Immunmodulatoren, Antiinfektiosa oder Vakzinen, die zur Behandlung der HIV-Infektion oder AIDS nützlich sind, wie zum Beispiel die in der folgenden Tabelle.

VIRUSTATIKA

Arzneimittel-bezeichnung	Hersteller	Indikation
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverser Transkriptase-Inhibitor)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC, in Kombination mit AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Adefovir-Dipivoxil	Gilead Sciences	HIV-Infektion
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV-positiv, AIDS

Alpha-Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi-Sarkom, HIV, in Kombination mit Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Antikörper, der das pH-labile alpha-aberrante Interferon neutralisiert AR177	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
Beta-Fluoro-ddA BMS-232623 (CGP-73547)	Aronex Pharm Nat'l Cancer Institute Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC AIDS-assoziierte Erkrankungen HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	HIV-1-Infektion CMV-Retinitis, Herpes, Papillomavirus
Curdlan-Sulfat Cytomegalovirus- Immunglobulin Cytovene Ganciclovir	AJI Pharma USA MedImmune Syntex	HIV-Infektion CMV-Retinitis Sehkraft-bedrohende CMV periphere CMV- Retinitis
Delaviridin	Pharmacia-Upjohn	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Dextran-Sulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV- positiv, asymptomatisch
ddC	Hoffman-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Dideoxycytidin- ddI	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC; Kombination mit AZT/d4T
Dideoxyinosin Mozenavir (DMP-450) EL10	AVID (Camden, NJ) Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor) HIV-Infektion
Efavirenz (DMP 266)	DuPont (SUSTIVA®), Merck (STOCRIN®)	HTV-Infektion, AIDS, ARC

(-)-6-Chloro-4(S)- cyclopropylethynyl-4(S)- trifluoro-methyl-1,4- dihydro-2H-3,1-benzoxazin- 2-on,		(nicht-nukleosidaler RT- Inhibitor)
Famciclovir	SmithKline	Herpes zoster, Herpes simplex
FTC	Emory University	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverser Transkriptase-Inhibitor)
GS 840	Gilead	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverser Transkriptase- Inhibitor)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV-Infektion, AIDS, ARC (nicht-nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor)
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Rekombinantes humanes Interferon-beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC
Interferon-alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch, HIV-positiv, auch in Kombination mit AZT/ddI/ddC
„Compound A“	Merck	HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch, HIV- positiv
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV-Retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assozierte Erkrankungen
Lamivudin, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverser Transkriptase-Inhibitor); auch mit AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV-Infektion
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Nevirapin	Boehringer Ingelheim	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV-Inhibitor
Peptid T	Peninsula Labs	AIDS
Octapeptid- Sequenz	(Belmont, CA)	

Trinatrium- Phosphonoformiat PNU-140690	Astra Pharm. Products, Inc Pharmacia Upjohn	CMV-Retinitis, HIV-Infektion, andere CMV-Infektionen HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Probucol RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston TX)	HIV-Infektion, AIDS HIV-Infektion, AIDS, ARC
Ritonavir (ABT-538)	Abbott	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Saquinavir	Hoffmann-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Stavudin; d4T Didehydrodeoxy- thymidin	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	genitale HSV- und CMV- Infektionen
Virazol Ribavirin VX-478	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA) Vertex	asymptomatisch, HIV- positiv, LAS, ARC HIV-Infektion, AIDS, ARC
Zalcitabin	Hoffmann-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC, mit AZT
Zidovudin; AZT	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC, Kaposi-Sarkom, in Kombination mit anderen Therapien (reverser Transkriptase-Inhibitor)
ABT-378; Lopinavir	Abbott	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
ABT-378/r; enthält Lopinavir und Ritonavir; Kaletra	Abbott	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
JE2147/AG1776	Agouron	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
T-20	Trimeris	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Fusionsinhibitor)
T-1249	Trimeris	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Fusionsinhibitor)
Atazanavir (BMS 232632)	Bristol-Myers-Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
PRO 542	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Attachment-Inhibitor)
PRO 140	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (CCR5-Corezeptor-Inhibitor)

TAK-779	Takeda	HIV-Infektion, AIDS, ARC (injizierbarer CCR5-Rezeptor-Antagonist)
DPC 681 und DPC 684	DuPont	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitoren)
DPC 961 und DPC 083	DuPont	HIV-Infektion AIDS, ARC (nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren)
Trizivir (enthält Abacavir, Lamivudin und Zidovudin)	GlaxoSmithKline	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverse Transkriptase-Inhibitoren)
Tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim (erworben von Pharmacia & Upjohn)	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)
Tenofovir Disoproxil Fumarat	Gilead	HIV-Infektion, AIDS, ARC (reverser Transkriptase-Inhibitor)
TMC-120 und TMC-125	Tibotec	HIV-Infektionen, AIDS, ARC (nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren)
TMC-126	Tibotec	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Protease-Inhibitor)

IMMUNMODULATOREN

Arzneimittel-bezeichnung	Hersteller	Indikation
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimin	Pharmacia Upjohn	fortgeschrittene AIDS-Erkrankung
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246, 738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi-Sarkom
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	blockiert die HIV-Fusion mit CD4+-Zellen
Gamma-Interferon	Genentech	ARC, in Kombination mit TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)
Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierender Faktor	Genetics Institute Sandoz	AIDS

Granulozyten- Makrophagen-Kolonien- stimulierender Faktor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
Granulozyten- Makrophagen-Kolonien- stimulierender Faktor	Schering-Plough	AIDS, in Kombination mit AZT
HIV-Core-Partikel- Immunstimulans	Rorer	seropositives HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, in Kombination mit AZT
IL-2 Interleukin-2	Hoffman-La Roche Immunex	AIDS, ARC, HIV, in Kombination mit AZT
IL-2 Interleukin-2 (Aldesleukin)	Chiron	AIDS, Erhöhung der CD4- Zellzahlen
Immunglobulin intravenös (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	pädiatrische AIDS- Erkrankung, in Kombination mit AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi- Sarkom, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC, PGL
Imuthiol-Diethyl- Dithiocarbamat	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2- Interferon	Schering Plough	Kaposi-Sarkom mit AZT, AIDS
Methionin-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE Muramyltripeptid	Ciba-Geigy Corp.	Kaposi-Sarkom
Granulozyten- Kolonien-stimulierender Faktor	Amgen	AIDS, in Kombination mit AZT
Remune rCD4 Rekombinante lösliche humane CD4	Immune Response Corp. Genentech	Immuntherapeutikum AIDS, ARC
rCD4-IgG- Hybride Rekombinante lösliche humane CD4	Biogen	AIDS, ARC

Interferon- alfa-2a	Hoffmann-La Roche	Kaposi-Sarkom, AIDS, ARC, in Kombination mit AZT
SK&F106528 Lösliches T4	SmithKline	HIV-Infektion
Thymopentin	Immunobiology Research Institute	HIV-Infektion
Tumor-Nekrose- Faktor; TNF	Genentech	ARC, in Kombination mit Gamma-Interferon
Etanercept	Immunex Corp (Enbrel®)	rheumatoide Arthritis
Infliximab	Centocor (Remicade®)	rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn

ANTIINFEKTIOSA

Arzneimittel-bezeichnung	Hersteller	Indikation
Clindamycin mit Primaquin	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Kryptokokken-Meningitis, Candidose
Pastille Nystatin-Pastillen	Squibb Corp.	Prävention der Candidose der Mundschleimhaut
Ornidyl, Eflornithin	Merrell Dow	PCP
Pentamidin Isethionat (i.m. und i.v.)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP-Behandlung
Trimethoprim Trimethoprim/Sulfa-		antibakteriell antibakteriell
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP-Behandlung
Pentamidin-Isethionat zur Inhalation	Fisons Corporation	PCP-Prophylaxe
Spiramycin	Rhone-Poulenc	Kryptosporidiose mit Diarrhoe
Itraconazol- R51211	Janssen Pharm.	Histoplasmose; Kryptokokken- Meningitis
Trimetrexat	Warner-Lambert	PCP

ANDERE

Arzneimittelbezeichnung	Hersteller	Indikation
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi-Sarkom
Rekombinantes humanes Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	mit der AZT-Therapie assoziierte schwere Anämie
Rekombinantes humanes Wachstumshormon	Serono	AIDS-bedingte Auszehrung, Kachexie

Leukotrien-B4-Rezeptor-Antagonist	-	HIV-Infektion
Megestrolacetat	Bristol-Myers Squibb	Behandlung der mit AIDS-assoziierten Anorexie
Lösliches CD4-Protein und Derivate	-	HIV-Infektion
Testosteron	Alza, SmithKline	AIDS-bedingte Auszehrung
Totale enterale Ernährung	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDS-bedingte Diarrhoe und Malabsorption,

[0068] Man sollte zur Kenntnis nehmen, dass der Umfang der Kombinationen dieser erfindungsgemäßen Verbindungen mit Virustatika gegen HIV/AIDS, Immunmodulatoren, Antiinfektiosa oder Vakzinen nicht auf die Liste in der vorstehenden Tabelle beschränkt ist, sondern im Prinzip jedwede Kombination in jedweder pharmazeutischen Zusammensetzung, die zur Behandlung der HIV-Infektion oder von AIDS nützlich ist, einschließt. Bei Einsatz in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen werden die Virustatika gegen HIV/AIDS und andere Mittel in der Regel in ihren üblichen Dosierungsbereichen und – regimen, wie im Stand der Technik berichtet, einschließlich der im Physicians' Desk Reference, 54. Auflage, Medical Economics Company, 2000, beschriebenen Dosierungen eingesetzt. Die Dosierungsbereiche für eine erfindungsgemäße Verbindung in diesen Kombinationen sind die gleichen wie die, die unmittelbar vor der Tabelle vorgelegt wurden.

[0069] Bevorzugte Kombinationen stellen simultane oder sequenzielle Behandlungen einer erfindungsgemäßen Verbindung und einen Inhibitor der HIV-Protease und/oder einem nicht-nukleosidalen HIV-reversen Transkriptase-Inhibitor dar. Eine optionale vierte Komponente in der Kombination stellt einen nukleosidalen HIV-reversen Transkriptase-Inhibitor, wie zum Beispiel AZT, 3TC, ddC oder ddI, dar. Ein bevorzugter Inhibitor der HIV-Protease stellt das Sulfatsalz von Indinavir dar, das N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridyl-methyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)-piperazinyl))-pentanamidethanolat darstellt und gemäß US 5413999 synthetisiert wird. Indinavir wird im Allgemeinen in einer Dosierung von 800 mg dreimal täglich verabreicht. Andere bevorzugte Protease-Inhibitoren stellen Nelfinavir und Ritonavir dar. Ein anderer bevorzugter Inhibitor der HIV-Protease stellt Saquinavir dar, das in einer Dosierung von 600 oder 1200 mg dreimal täglich verabreicht wird. Einen noch anderen bevorzugten Protease-Inhibitor stellt „Compound A“ dar, bei der es sich um N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanlylmethyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinyl))pentanamid handelt, die bevorzugt als das Sulfatsalz verabreicht wird. „Compound A“ kann, wie in US 5646148 beschrieben ist, hergestellt werden. Bevorzugte nicht-nukleosidale HIV-reverse Transkriptase-Inhibitoren schließen Efavirenz ein. Die Herstellung von ddC, ddI und AZT wird auch in EPO 0,484,071 beschrieben. Diese Kombinationen können unerwartete Wirkungen auf die Einschränkung der Ausbreitung und das Ausmaß der HIV-Infektion ausüben. Bevorzugte Kombinationen schließen eine erfindungsgemäße Verbindung mit dem Folgenden ein: (1) Indinavir mit Efavirenz und optional AZT und/oder 3TC und/oder ddI und/oder ddC; (2) Indinavir und jedwedes von AZT und/oder ddI und/oder ddC und/oder 3TC, insbesondere Indinavir und AZT und 3TC; (3) Stavudin und 3TC und/oder Zidovudin; (4) Zidovudin und Lamivudin und 141 W94 und 1592U89; (5) Zidovudin und Lamivudin.

[0070] Eine andere bevorzugte Kombination stellt eine erfindungsgemäße Verbindung mit Indinavir und „Compound A“ und optional mit einem oder mehr von Efavirenz, AZT, 3TC, ddI und ddC dar. In einer Ausführungsform dieser Kombination liegt das Gewichtsverhältnis von Indinavir zu „Compound A“ bei von ca. 1:1 bis ca. 1:2, worin die Menge von eingesetztem Indinavir im Bereich von ca. 200 bis ca. 1000 mg liegt. Indinavir und „Compound A“ können gleichzeitig oder sequenziell in einer von beiden Reihenfolgen von ein- bis dreimal täglich verabreicht werden.

[0071] In solchen Kombinationen können die erfindungsgemäße Verbindung und andere Wirkstoffe zusammen oder getrennt verabreicht werden. Außerdem kann die Verabreichung von einem Mittel vor der, gleichzeitig mit der oder anschließend an die Verabreichung von (einem) anderen Mittel(n) erfolgen.

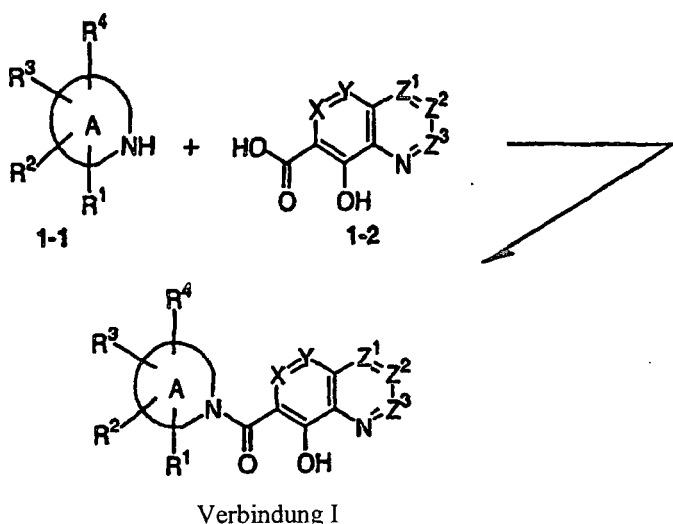
[0072] Die in der vorliegenden Beschreibung verwendeten Abkürzungen, insbesondere in den Schemata und Beispielen, stellen die folgenden dar:

DEAD	= Diethylazodicarboxylat
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMPU	= 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EDC	= 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ES-MS	= Elektrospray-Massenspektrometrie
Et	= Ethyl
FAB MS	= Beschuss mit schnellen Atomen-Massenspektrometrie
HPLC	= Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazolhydrat
HPLC	= Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i-Pr	= Isopropyl
Me	= Methyl
MsCl	= Methansulfonylchlorid (oder Mesylchlorid)
NBS	= N-Bromsuccinimid
NIS	= N-Iodsuccinimid
NMR	= magnetische Kernresonanz
Ph	= Phenyl
PMBCl	= p-Methoxybenzylchlorid
NMR	= magnetische Kernresonanz
Rt und RT	= Raumtemperatur
TFA	= Tifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran

[0073] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ohne weiteres gemäß den folgenden Reaktionsschemata und Beispielen oder Modifikationen davon unter Verwendung von ohne weiteres erhältlichen Ausgangsmaterialien, Reagenzien und üblichen Syntheseverfahren hergestellt werden. In diesen Reaktionen ist es auch möglich, dass man Gebrauch von Varianten machen kann, die selbst dem Durchschnittsfachmann bekannt sind, aber nicht in größerem Detail erwähnt sind. Überdies werden vom Durchschnittsfachmann angesichts der folgenden Reaktionsschemata und Beispiele andere Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen ohne weiteres erkannt werden. Sofern nicht anderweitig angezeigt wird, sind alle Variablen wie vorstehend definiert.

[0074] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Kopplung geeigneter (Poly)azanaphthenylcarbonsäuren (oder Säurederivate, wie zum Beispiel Säurehalogenide oder -ester) mit den entsprechenden Aminen, wie durch das folgende allgemeine Schema dargestellt ist, hergestellt werden:

In den folgenden Schemata steht Q² für H, steht Q⁵ für H, steht Z² für CQ⁴, steht Z³ für CH, steht X für N und steht Y für CQ².



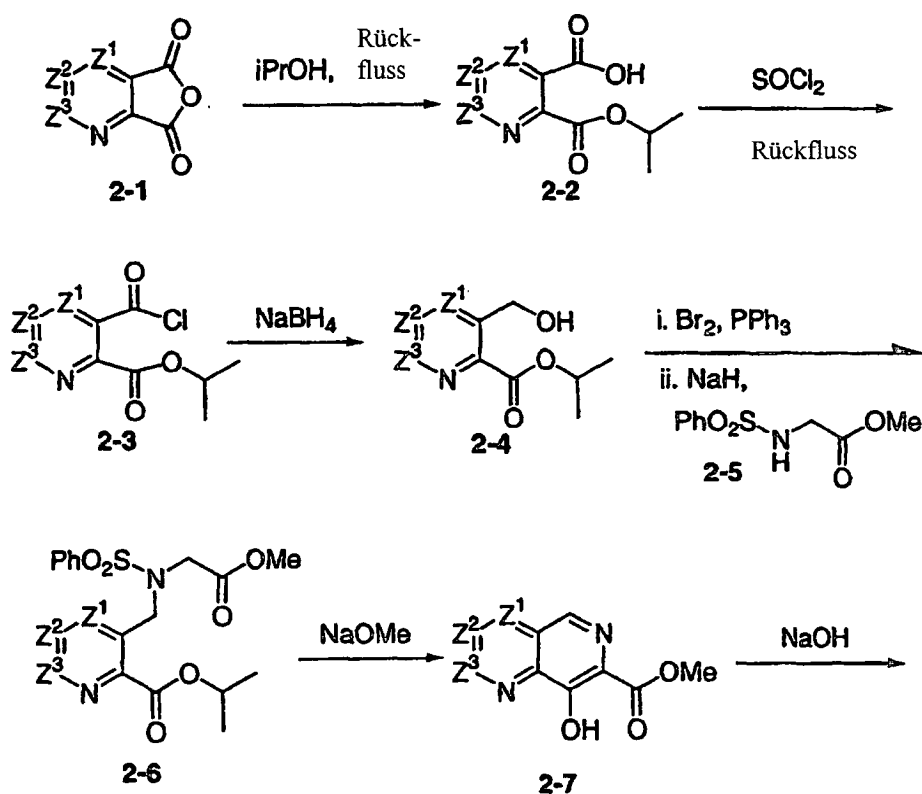
[0075] Verfahren zur Kopplung von Carbonsäuren mit Aminen zur Bildung von Carboxamiden sind überall im Stand der Technik bekannt. Geeignete Verfahren sind zum Beispiel in Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Auflage, John Wiley & Sons, 1985, S. 370–376, beschrieben. Amine der Formel 1-1 können unter Verwendung der in Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc, 1989, S.

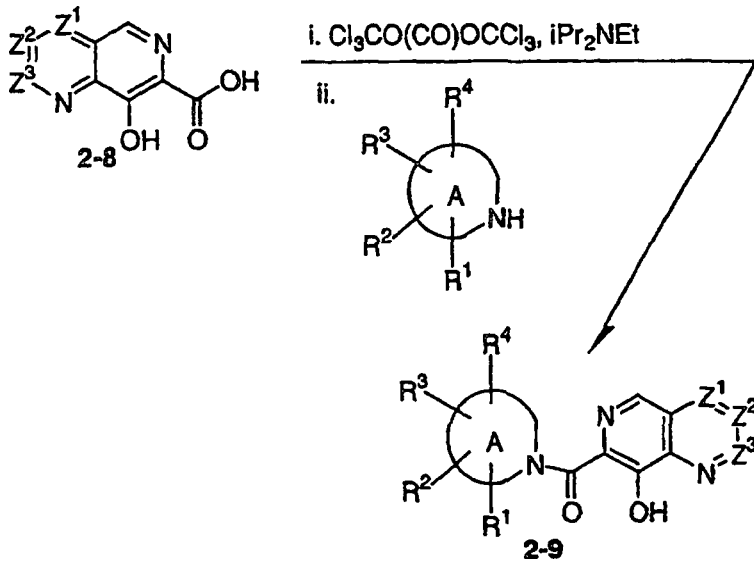
385–438, beschriebenen Verfahren oder routinemäßigen Variationen davon hergestellt werden. Azanaphthyl und Polyazanaphthylcarbonsäuren von Formel 1–2 können unter Verwendung von in Ochiai et al., Chem. Ber. 1937, 70: 2018, 2023; Albert et al., J. Chem. Soc. 1952, 4985, 4991; und Barlin et al., Aust. J. Chem. 1990, 43: 1175–1181; beschriebenen Verfahren oder routinemäßigen Variationen davon hergestellt werden. Schemata 2–16 nachstehend erläutern und führen die in Schema 1 dargestellte Chemie weiter aus.

[0076] Im Schema 2 nach dem in Ornstein et al., J. Med. Chem. 1989, 32: 827–833, dargelegten Verfahren kann ein cyclisches Anhydrid, wie zum Beispiel Chinolinsäureanhydrid (d. h. $Z^1 = Z^2 = Z^3 = \text{CH}$ in 2-1) mit Isopropanol zur Bereitstellung einer Monosäure 2-2 geöffnet werden, die in das entsprechende Acylchlorid 2-3 (z. B. durch Erhitzen unter Rückfluss von Thionylchlorid) umgewandelt werden kann. Acylchlorid 2-3 kann dann (z. B. mit NaBH_4 oder LiBH_4) zum entsprechenden Alkohol 2-4 reduziert werden, der durch die Wirkung von Bromin in Anwesenheit von Triphenylphosphin in das entsprechende Bromid umgewandelt werden kann. Die Alkylierung des Bromids mit dem Natriumanion von Phenylsulfonamid 2-5 in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie DMF kann Sulfonamid 2-6 bereitstellen, das mit einer Base (z. B. Alkalimetallalkoxid, wie zum Beispiel Natriummethoxid) zur Bereitstellung des bicyclischen Esters 2-7 über eine Dieckmann Cyclisierung behandelt werden kann. Die Verseifung des Esters (z. B. mit wässriger NaOH bei Rückfluss) ergibt die Säure 2-8. Die Säure 2-8 kann mit Triphosgen aktiviert und mit vielen verschiedenen Aminen zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen 2–9 gekoppelt werden.

[0077] Die Ausgangsanhydride der Formel 2-1 können über Verfahren, die in Philips et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 1895, 288: 2535; Bernthsen et al., Chem. Ber. 1887; 20: 1209; Bly et al., J. Org. Chem. 1964, 29: 2128–2135; und Krapcho et al., J. Heterocycl. Chem. 1993, 30: 1597–1606, beschrieben sind; oder routinemäßige Variationen davon, hergestellt werden.

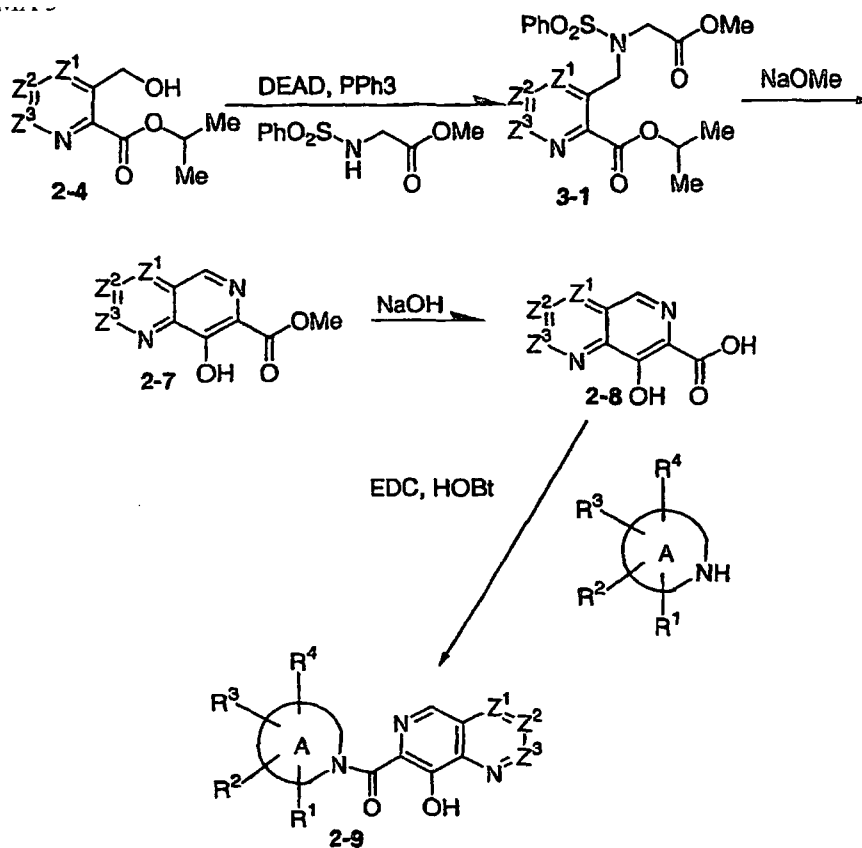
SCHEMA 2



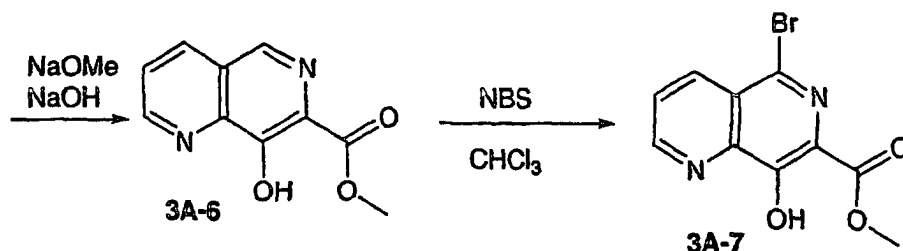
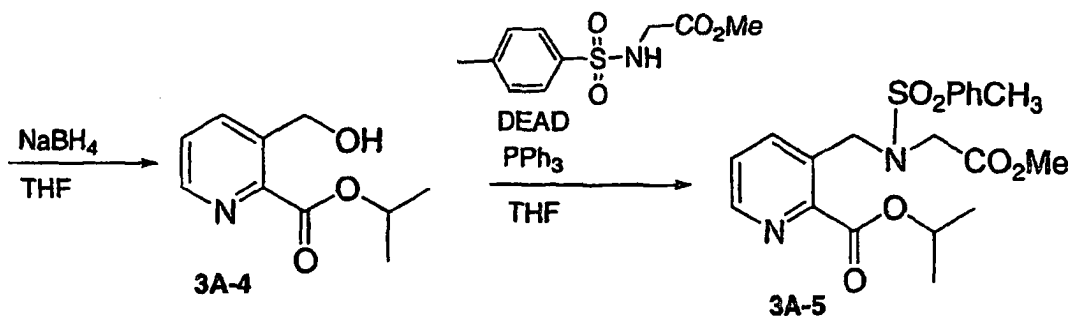
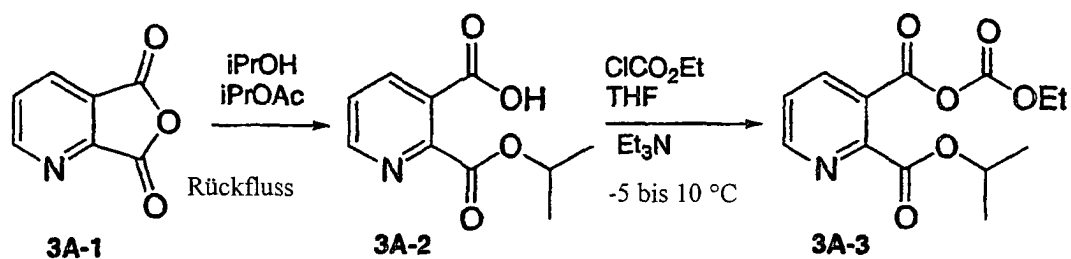


[0078] Schema 3 veranschaulicht eine alternative Synthese, worin der Alkohol 2-4 der Mitsunobu-Reaktion mit dem Phenylsulfonamid von Glycinmethylester zur Bereitstellung von 3-1 unterzogen werden kann. Das Sulfonamid 3-1 kann wiederum zur Bereitstellung der Säure 2-8 weiter ausgeführt werden, die mit vielen verschiedenen Aminen unter Verwendung von Standardreagenzien zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen 2-9 gekoppelt werden kann.

SCHEMA 3

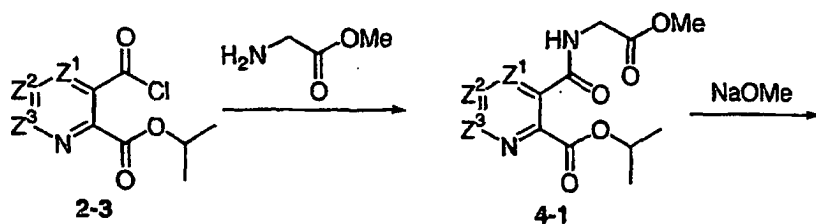


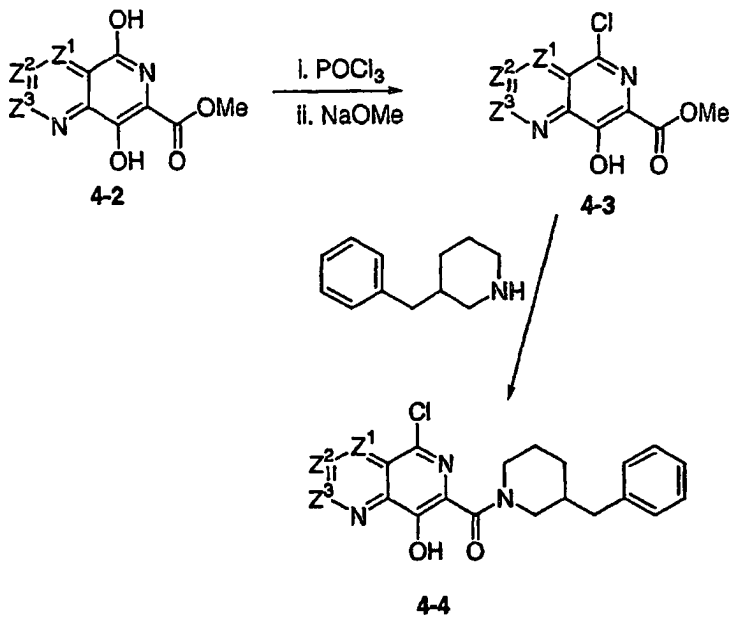
[0079] Schema 3A veranschaulicht (für einen Naphthyridin-Kern) eine Variation der in Schema 3 gezeigten Synthese, worin die Säure 3A-2 mit Ethylchloroformiat zur Bildung des gemischten Anhydrids 3A-3 zur Reaktion gebracht wird, das zu Alkohol 3A-4 reduziert wird.



[0080] Erfindungsgemäße Halogen-substituierte Verbindungen können, wie in Schema 4 gezeigt, hergestellt werden. Das Säurechlorid 2-3 kann mit Glycimethylester zur Bereitstellung des Amids 4-1 zur Reaktion gebracht werden. Die Dieckmann-Cyclisierung des Esters 4-1 mit einer Natriumalkoxidbase in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol stellt Phenol 4-2 bereit, das mit Phosphoroxychlorid zur Reaktion gebracht werden kann, gefolgt von der Methanolyse der intermediären Phosphonatester zur Bereitstellung von 4-3. Die Esterbindung von 4-3 kann selektiv mit geeigneten Aminen (3-Benrylpiperidin ist z. B. in Schema 4 erläutert) zur Bereitstellung des entsprechenden halogenierten Derivats 4-4 zur Reaktion gebracht werden.

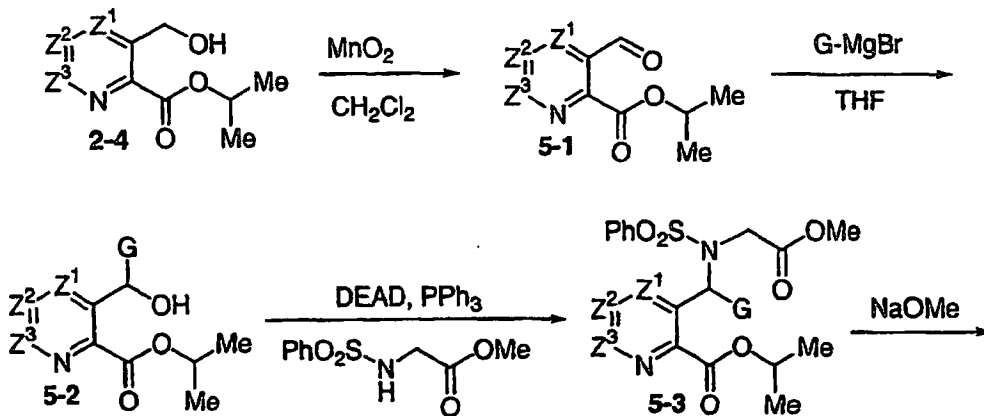
SCHEMA 4

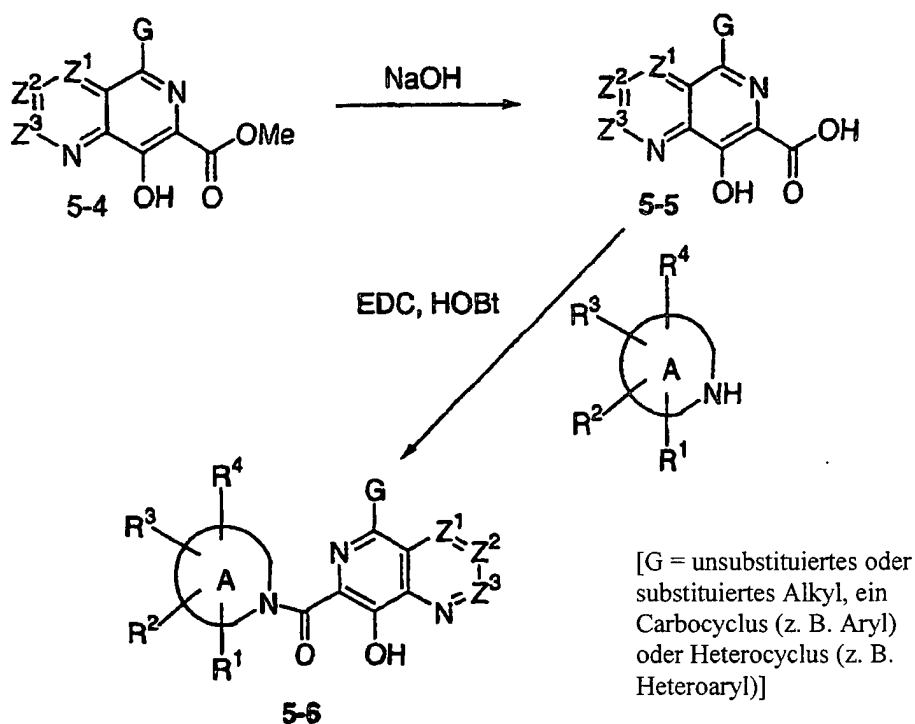




[0081] Die Herstellung von Verbindungen, die zusätzliche Substituenten aufweisen, können, wie in Schema 5 gezeigt, erreicht werden. Die Oxidation des Alkohols 2-4 mit Mangandioxid in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenechlorid, stellt Aldehyd 5-1 bereit. Das Zufügen von Grignard-Reagenzien (wie zum Beispiel Phenylmagnesiumbromid) zum Aldehydteil 5-1 kann regioselektiv zur Bereitstellung des Alkohols 5-2 auftreten, der dann zu den erfindungsgemäßen Verbindungen 5-6 verarbeitet werden kann.

SCHEMA 5

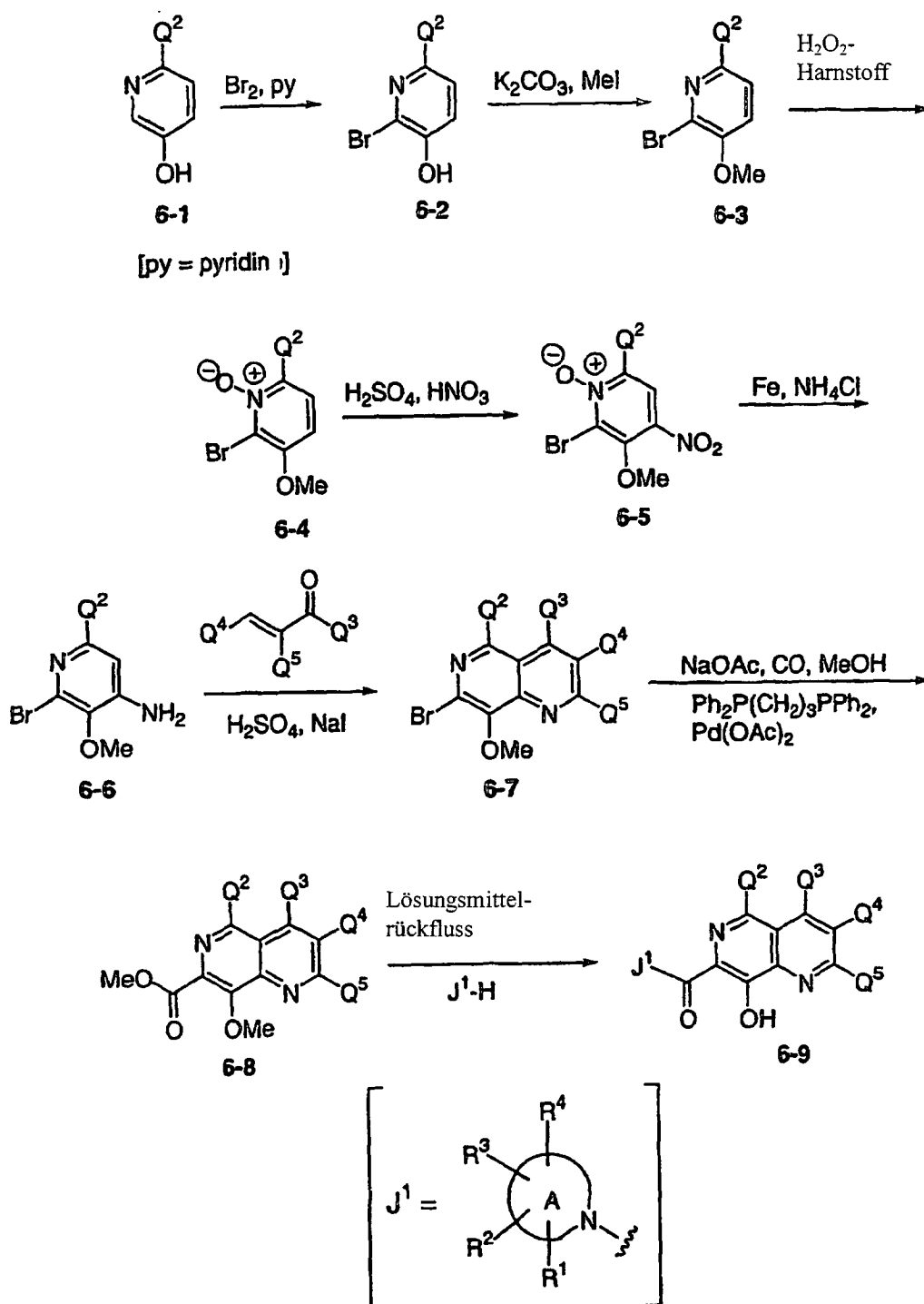




[0082] Eine weitere synthetische Route zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen ist in Schema 6 gezeigt. Diese Methodologie erlaubt den Zugang zu Naphthyridin-Derivaten, die an den 2-, 3-, 4- und 5-Stellungen substituiert sind. Es sei kurz darauf hingewiesen, dass ein 2-substituiertes 5-Hydroxypyridin-Derivat 6-1 mit Brom behandelt werden kann, um der Bromierung an der 6-Stellung unterzogen zu werden, zum Erhalt von 6-2, das in das Methoxypyridin 6-3 umgewandelt und dann zum entsprechenden N-Oxid 6-4 oxidiert werden kann. Das N-Oxid kann zur Bereitstellung von 6-5 nitriert werden. Die Reduktion von 6-5 mit Eisen in Anwesenheit von Ammoniumchlorid kann das Anilin 6-6 bereitstellen, das mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd oder Keton in Anwesenheit eines Säurekatalysators wie Schwefelsäure zur Bereitstellung von 6-7 über eine Anellierung zur Reaktion gebracht werden kann. Das Bromid 6-7 kann über eine Sequenz von Carbonylierungs- und Amidierungsreaktionen zum Amid 6-9 verarbeitet werden.

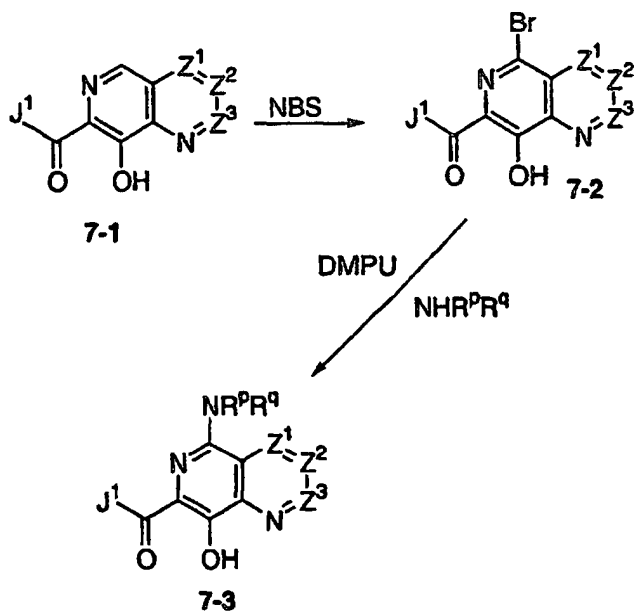
[0083] 2-Substituierte 5-Hydroxypyridin-Derivate der Formel 6-1 können über in Sorm et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 1949, 14: 331,342; und Saksena et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34: 3267–3270, beschriebene Verfahren oder routinemäßige Variationen davon hergestellt werden.

SCHEMA 6



[0084] Erfindungsgemäße Verbindungen, die einen Aminosubstituenten an der 5-Stellung umfassen, können auf eine in den Schemata 7 und 8 ersichtliche Weise hergestellt werden. Die Bromierung des Phenols 7-1 tritt nach der Behandlung mit NBS in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid zum Erhalt von 7-2 regioelektiv auf. Die Reaktion dieses Bromids mit einem Amin bei erhöhten Temperaturen in Anwesenheit eines polaren Lösungsmittels, wie zum Beispiel DMPU, ergibt die erfindungsgemäßen Verbindungen 7-3. Ebenso ergibt die Reaktion des Bromids 7-2 (Schema 8) mit einem Diamin, wie zum Beispiel Ethylendiamin in DMF als Lösungsmittel, außer dem erwarteten Diaminoethan-Derivat das formylierte Derivat 8-1.

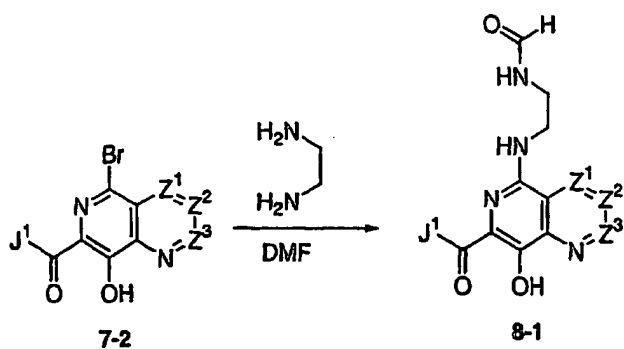
SCHEMA 7



[J¹ = gleiche Definition wie in Schema 6

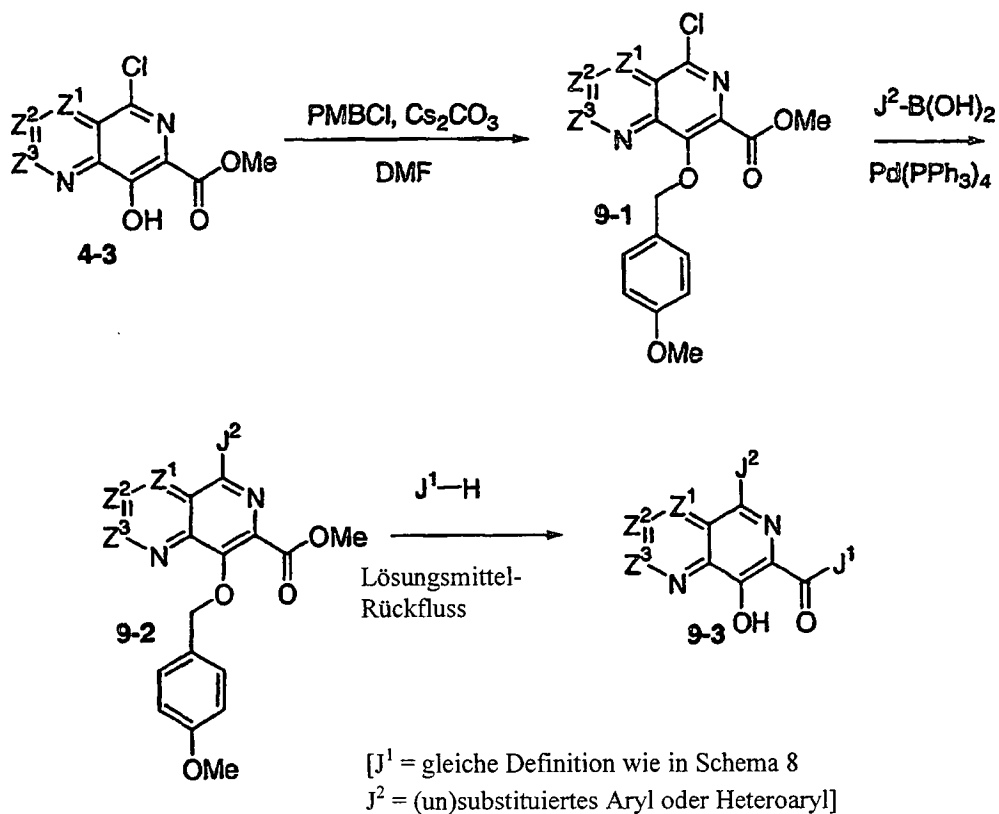
R^p, R^q = H; Alkyl; Alkyl substituiert mit z. B. OH, Alkoxy,
einem Carbocyclus oder Heterocyclus; einem (un)substituierten
Carbocyclus oder einem (un)substituierten Heterocyclus]

SCHEMA 8



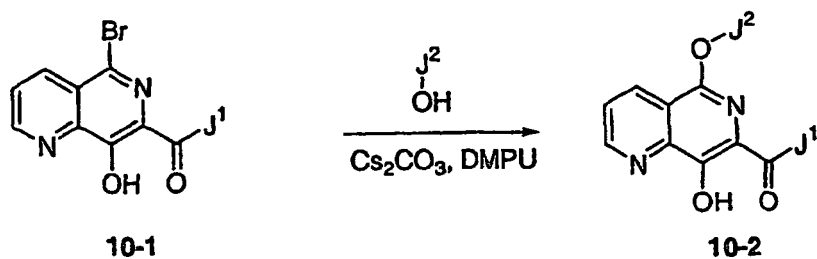
[0085] Die Herstellung von Aryl- und Heteroaryl-Derivaten über die Palladium-Kreuzkopplung des Chlorids 9-1 und den erforderlichen Borsäuren ist in Schema 9 erläutert.

SCHEMA 9

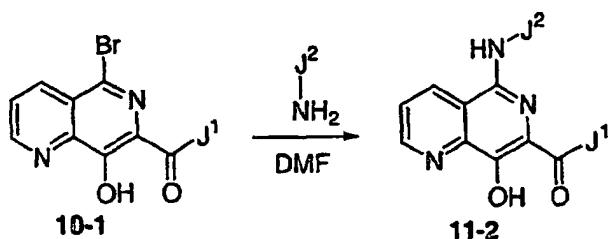


[0086] (Hetero)aryloxy-, (Hetero)arylamino- und (Heteroaryl)thioxy-Derivate 10-2, 11-2, bzw. 12-2 können wie in den Schemata 10 bis 12 gezeigt, hergestellt werden, die das Verfahren für den Naphthyridinkern erläutern. Die entsprechenden Sulfon-Derivate 12-2 können durch Oxidation der Sulfide 12-1 mit entweder Ozon oder 3-Chlorperbenzoesäure, wie in Schema 12 gezeigt, erhalten werden.

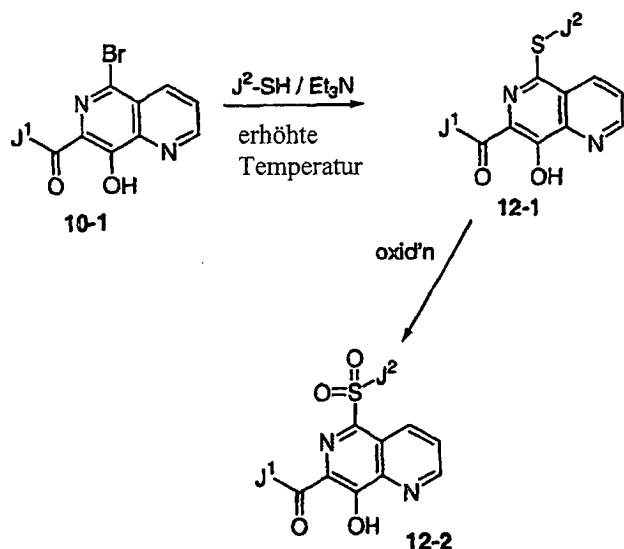
SCHEMA 10



SCHEMA 11

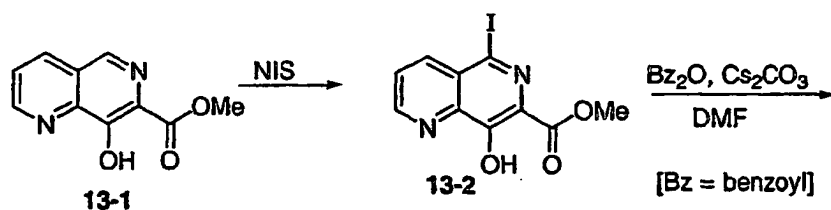


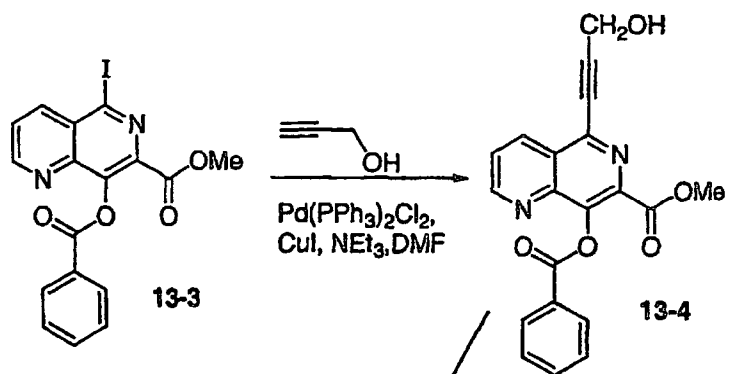
SCHEMA 12



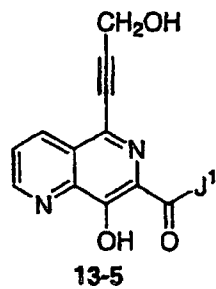
[0087] Die Herstellung von mit einem Acetylen substituierten erfindungsgemäßen Verbindungen kann gemäß Schema 13 erfolgen, welches das Verfahren für den Naphthyridinkern erläutert. Nach dem Schutz des Iodids 13-2 als sein Benzoat 13-3 kann die Acetylen-Gruppe (zum Beispiel Propynol) durch Einsatz eines geeigneten Palladium-Katalysators in Anwesenheit von Kupferiodid angehängt werden. Die Aminolyse des Esters 13-4 ergibt das Amid 13-5 mit gleichzeitiger Entschützung des Benzoatesters. Als Alternative kann der Ester 13-4 in die entsprechenden Amin- und Sulfonderivate, wie in den Schemata 14 und 15 gezeigt, umgewandelt werden. Schema 16 zeigt, dass die Herstellung des Nitrilderivats 16-2 über eine Palladium-katalysierte Cyanierung des Iodids 13-4 erreicht werden kann.

SCHEMA 13

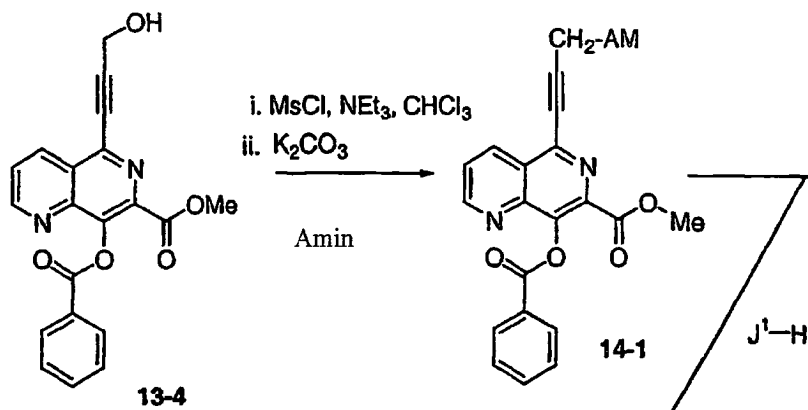




i. NaOH
ii. Triphosgen, NiPr₂Et

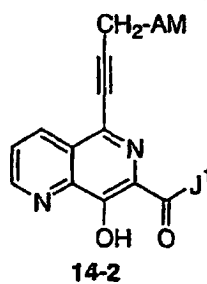


SCHEMA 14



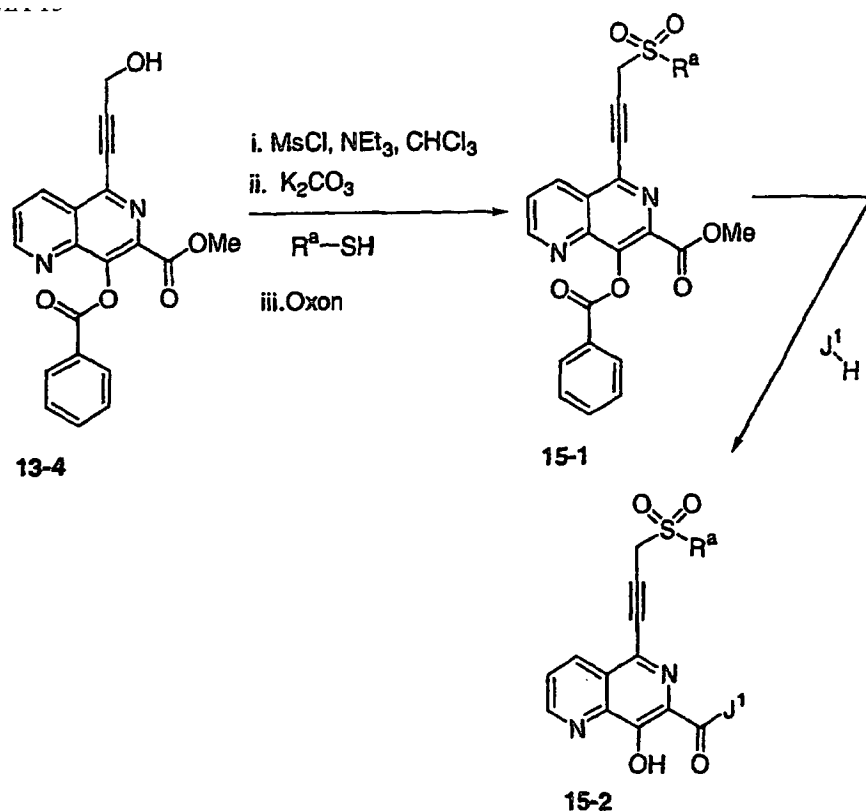
i. MsCl, NEt₃, CHCl₃
ii. K₂CO₃

Amin

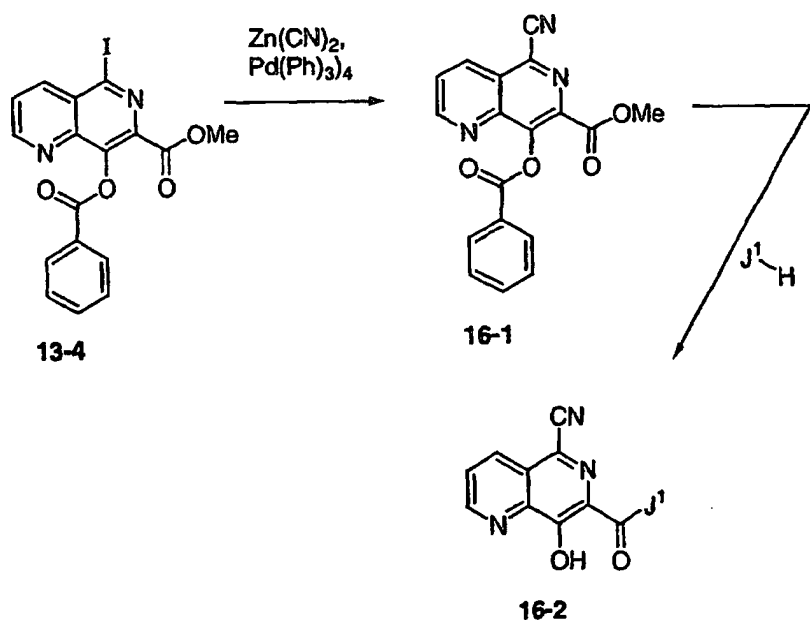


[AM = Acyl-, Cyclyl- oder Heterocyclyl-Amino]

SCHEMA 15



SCHEMA 16



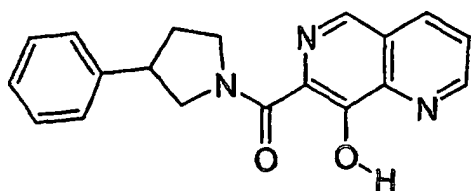
[0088] In den Verfahren zur Herstellung der in den vorstehenden Schemata ersichtlichen erfindungsgemäßen Verbindungen können funktionelle Gruppen in verschiedenen Teilen und Substituenten unter den eingesetzten Reaktionsbedingungen und/oder in Anwesenheit der eingesetzten Reagenzien empfindlich oder reaktiv sein. Eine derartige Empfindlichkeit/Reaktivität kann mit dem Ablauf der gewünschten Reaktion zur Reduktion der Ausbeute des gewünschten Produkts interferieren oder gegebenenfalls seine Bildung sogar ausschließen. Es kann demzufolge notwendig oder erwünscht sein, die empfindlichen oder reaktiven Gruppen an jedweden der betreffenden Moleküle zu schützen. Der Schutz kann mittels üblicher Schutzgruppen, wie zum Beispiel denen in Protective Groups in Organic Chemistry, Hrsg. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 und in T. W. Greene und

P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991, beschriebenen, erreicht werden. Die Schutzgruppen können während einer zweckmäßigen, sich anschließenden Stufe unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren entfernt werden. Als Alternative kann die interferierende Gruppe anschließend an den betreffenden Reaktionsschritt in das Molekül eingeführt werden. Wenn zum Beispiel einer oder mehr der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ in Verbindung 1-1 mit der Kopplungsreaktion zwischen den Verbindungen 1-1 und 1-2 von Schema 1 interferieren kann, kann der Substituent in einem Schritt nach der Kopplung zum Erhalt von „Compound I“ in das Molekül inkorporiert werden.

[0089] Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der Erfindung und ihrer praktischen Ausführung. Die Beispiele sind nicht als Einschränkungen auf den Umfang und den Gedanken der Erfindung zu verstehen.

BEISPIEL 1

7-[(3-Phenylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol



Schritt 1: Herstellung von 3-[[Methoxycarbonylmethyl-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure-isopropylester

[0090] Isopropyl-3-(hydroxymethyl)pyridin-2-carboxylat (hergestellt nach P. Ornstein et. al. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 827) (200 g, 1,02 mol), Methyl-N-[[4-methylphenyl)sulfonyl]glycinat (249 g, 1,02 mol) und Triphenylphosphin (403 g, 1,5 mol) wurden in trockenem THF (3000 ml) aufgelöst und unter N₂ auf 0 °C abgekühlt. Das Diethylazodicarboxylat (DEAD) (267,6 g, 1,5 mol) wurde in trockenem THF (250 ml) aufgelöst und in einen 500 ml fassenden Zugabetrichter gegeben. Das DEAD wurde über eine Stunde tropfenweise zugefügt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Reaktion wurde langsam auf RT erwärmen lassen. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mittels der HPLC (vorstehende Bedingungen) überprüft, und es blieb etwas Glycinat zurück. Es wurden mehr Ausgangsreagenzien zugefügt, und die Reaktion wurde bei RT rühren lassen. Nach 30 min wurde die Reaktion wieder überprüft, und es wurde eine sehr kleine zurückgebliebene Menge des Glycinats nachgewiesen. Die in der Reaktion erfolgende Konzentrierung führte zu einem rötlich-orangefarbenen Öl, das an den nächsten Schritt überführt wurde.

Schritt 2: Herstellung von Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat

[0091] 3-[[Methoxycarbonylmethyl-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureisopropylester (1,02 mol) wurde in trockenem Methanol (4000 ml) aufgelöst und unter Stickstoff auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde zur Vermeidung jedweder exothermen Reaktion über einen Zugabetrichter langsam Natriummethoxid (137,8 g, 2,5 mol) zugefügt. Die Reaktion wurde bei 0 °C gerührt und nach 1,5 Stunden mittels HPLC überprüft, und es wurde festgestellt, dass sie abgeschlossen war. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um ein rötlich-orangefarbenes Öl zu erhalten, das zwischen Wasser (1 l) und Ethylacetat (1 l) verteilt war. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung zurückextrahiert. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 7 eingestellt, und die Schicht wurde bei diesem pH aufrechterhalten, während mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde zum Erhalt eines hellbraunen Feststoffes in vacuo entfernt. Der Feststoff wurde in heißem Ethylacetat aufgelöst, und die Lösung wurde, während sie heiß war, zum Ausfiltrieren von jedwedem unlöslichem Material filtriert. Das Produkt präzipitierte beim Abkühlen. Das Präzipitat wurde dann filtriert und in einem Vakuumofen getrocknet. Das Filtrat wurde durch Konzentrieren des Filtrats und Wiederauflösen des sich ergebenden Feststoffes in einer sehr kleinen Menge Methylenchlorid rekristallisiert. Es wurde genügend Ethylacetat zugefügt, um die Lösung leicht wolkig zu machen, wonach die Lösung zur Reduktion des Volumens gekocht, abgekühlt und die sich ergebenden Kristalle ausfiltriert und in einem Vakuumofen getrocknet wurden.

¹H-NMR (CDC₃ 500 MHz) δ 11,79 (5H, s), 9,20 (1H, dd, J=1,7 und 6,1 Hz), 8,80 (1H, s), 8,30 (1H, dd, J=1,5 und 9,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J=4,2 und 12,4 Hz) und 4,10 (3H, s) ppm.

ES-MS: exakte Masse berechnet für C₁₀H₈N₂O₃ 204,1869 (MH⁺), gefunden 205,1.

Schritt 3: Herstellung von 8-Hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carbonsäure

[0092] Einer Aufschlammung aus Methyl-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-7-carboxylat aus Beispiel 1, Schritt 2 (1,50 g, 7,35 mmol) in Methanol (45 ml) wurde Lithiumhydroxid (22,0 ml einer 1 M wässrigen Lösung, 22,0 mmol) zugefügt, und die Reaktion wurde 7 h bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Salzsäure (22,0 ml einer 2 M wässrigen Lösung, 22,0 mmol) zugefügt und die Reaktion 16 h gerührt. Das Gemisch wurde auf ein Volumen von 50 ml konzentriert und mit verdünntem NaHCO₃ (pH = 7) neutralisiert. Das sich ergebende Präzipitat wurde mittels Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen und zum Erhalt der Titelverbindung in vacuo getrocknet.

FAB-MS: berechnet für C₉H₆N₂O₃ 191 (MH⁺), gefunden 191.

¹H-NMR (d₆ DMSO, 400 MHz) δ 9,20 (1H, m), 8,72 (1H, s), 8,58 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J=8,3 und 4,2 Hz) ppm.

Schritt 4: Herstellung von 7-[(3-Phenylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol

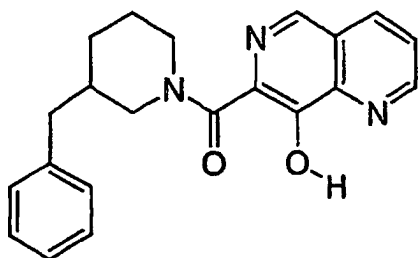
[0093] Triphosgen (0,556 g, 1,87 mmol) wurde über 20 min einer Lösung der Säure aus Schritt 3 (0,89 g, 4,68 mmol) und Diisopropylethylamin 3,26 ml, 18,7 mmol) in DMF (22 ml) bei 0 °C zugefügt. Die dunkle Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und eine weitere Stunde gerührt. 3-Phenylpyrrolidin (15,46 mg, 1,05 mmol) wurde mit einem Teil der vorstehenden Lösung (0,58 ml, 0,07 mmol) behandelt, und das sich ergebende Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Trifluoressigsäure (TFA) (0,025 ml) behandelt und mittels der präparativen HPLC gereinigt. (Gilson semipräparatives HPLC-System und eine YMC Combiprep Pro Säule (50 × 20 mm LD, C₁₈, S-5 µm, 120 Å) (erhältlich von Waters), Elution mit 5–95 % Acetonitril/Wasser (0,1 % TFA) bei 15 ml/min) zum Erhalt der Titelverbindung nach der Lyophilisierung.

¹H-NMR (d₆ DMSO, 400 MHz) δ 9,15 (1H, m), 8,91 (0,5H, s), 8,87 (0,5H, s), 8,62–8,50 (1H, m), 7,86–7,75 (1H, m), 4,37 (0,5H, dd, J=10,5 und 7,4 Hz), 4,13 (0,5H, m), 4,05–3,40 (4H, m), 2,32 (1H, m) und 2,07 (1H, m) ppm.

FAB-MS: berechnet für C₁₉H₁₇N₃O, 320 (MH⁺), gefunden 320.

BEISPIEL 2

7-[(3-Benzylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol



[0094] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei Schritt 4 2-Phenylpyrrolidin mit 3-Benzylpiperidin ersetzte.

¹H-NMR (d₆ DMSO, 400 MHz) δ 9,14 (1H, m), 8,89 (0,5H, s), 8,73 (0,5H, s), 8,58 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J=8,3 und 4,3 Hz), 7,40–7,10 (3H, m), 7,05–6,60 (2H, m), 4,40 (1H, breit, J=10,3 Hz), 4,30 (1H, d, J=11,5 Hz) und 3,50–1,00 (9H, m) ppm.

FAB-MS: berechnet für C₂₁H₂₁N₃O₂ 348 (MH⁺), gefunden 348.

BEISPIEL 3

Orale Zusammensetzung

[0095] Als eine spezifische Ausführungsform einer oralen Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen Verbindung werden 50 mg der Verbindung von Beispiel 1 mit ausreichend fein verteilter Lactose zur Bereitstellung einer Gesamtmenge von 580 bis 590 mg zum Füllen einer Hartgelatine kapsel der Größe 0 formuliert.

BEISPIEL 4

HIV-Integrase-Assay: Durch rekombinante Integrase katalysierter Strangtransfer

[0096] Assays auf die Strangtransfer-Aktivität von Integrase wurden nach Wolfe, A. L. et al., J. Virol. 1996, 70: 1424–1432, für rekombinante Integrase durchgeführt, außer dass: (i) für die Assays vorassemblierte Inte-

grase-Strangtransfer-Komplexe verwendet wurden; (ii) die Strangtransfer-Reaktion in Gegenwart des Inhibitors in 2,5 mM MgCl₂ mit 0,5 bis 5 nM eines 3'-FITC-markierten Target-DNA-Substrats (SEQ ID NO:1) durchgeführt wurde

5' TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT fitc

3' fitc ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA

(fitc = FITC)

und (iii) Strangtransfer-Produkte unter Verwendung eines alkalischen Phosphatase-konjugierten anti-FITC-Antikörpers und einem chemilumineszierenden alkalischen Phosphatase-Substrat nachgewiesen wurden. Anhand des Integrase-Assays getestete repräsentative Verbindungen wiesen IC₅₀ auf, die bei weniger als ca. 100 µM lagen.

[0097] Eine weitere Beschreibung zur Durchführung des Assays unter Verwendung vorassemblierter Komplexe ist in Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005–7011; Hazuda et al., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17–24; und Hazuda et al., Science 2000,287: 646–650, ersichtlich.

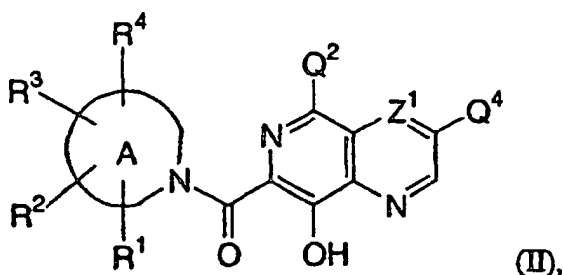
BEISPIEL 5

Assay auf die Inhibition der HIV-Replikation

[0098] Assays auf die Inhibition der akuten HIV-Infektion von T-lymphoiden Zellen wurden nach Vacca, J. P. et al., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4096, durchgeführt. Anhand des vorliegenden Assays getestete repräsentative Verbindungen wiesen IC₅₀ auf, die bei weniger als ca. 20 µM lagen.

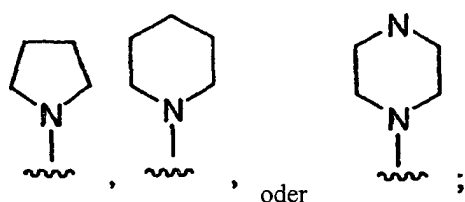
Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (II):



wobei

A



ist, wobei "~~~~" den Verknüpfungspunkt bezeichnet,

Z¹ CH ist,

Q²

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄-Alkyl,
- (3) -C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (4) -O-C₁₋₄-Alkyl,
- (5) -O-C₁₋₄-Fluoralkyl,
- (6) Halogen,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₄-Alkyl-OR^a,
- (9) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,

- (13) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)_2$,
 (14) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
 (15) $-SO_2R^a$,
 (16) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (17) $-C_{2-3}\text{-Alkynyl}$,
 (18) $-C\equiv C-CH_2N(R^a)_2$,
 (19) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,
 (20) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
 (21) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
 (22) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)-C(R^a)=O$,
 (24) $-R^k$,
 (25) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit R^k ,
 (26) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, substituiert mit R^k ,
 (27) $-C_{2-5}\text{-Alkenyl-R}^k$,
 (28) $-C_{2-5}\text{-Alkynyl-R}^k$,
 (29) $-O-R^k$,
 (30) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
 (31) $-S(O)_n-R^k$,
 (32) $-N(R^c)-R^k$,
 (33) $-N(R^c)-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit ein oder zwei R^k -Gruppen,
 (34) $-N(R^c)-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^k$,
 (35) $-C(=O)N-C-C_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
 (36) $-C\equiv C-CH_2SR^a$,
 (37) $-C\equiv C-CH_2SO_2R^a$ ist,

Q^4 ist:

- (1) $-H$,

jedes R^1 und R^2 unabhängig ist:

- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
 (3) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
 (4) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
 (5) $-O-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$,
 (6) $-OH$,
 (7) Halogen,
 (8) $-CN$,
 (9) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
 (10) $-(CH_2)_{0,2}C(=O)R^a$,
 (11) $-(CH_2)_{0,2}CO_2R^a$,
 (12) $-(CH_2)_{0,2}SR^a$,
 (13) $-N(R^a)_2$,
 (14) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)_2$,
 (15) $-(CH_2)_{0,2}C(=O)N(R^a)_2$,
 (16) $-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (19) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
 (20) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
 (21) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-NH-CO}_2R^a$,
 (22) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-SR}^a$,
 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-OR}^a$,
 (25) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-C_{1-4}\text{-Alkyl-N(R}^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
 (29) $-C_{1-4}\text{-Fluoralkyl}$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
 (30) $-O-R^k$,
 (31) $-O-C_{1-4}\text{-Alkyl-R}^k$,
 (32) $-S(O)_{0-1}-R^k$

(33) $-S(O)_n-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,

(34) $-O-C_{1-4}-Alkyl-OR^k$,

(35) $-O-C_{1-4}-Alkyl-O-C_{1-4}-alkyl-R^k$,

(36) $-O-C_{1-4}-Alkyl-SR^k$ oder

(37) $-C_{0-4}-Alkyl-N(R^b)(R^k)$,

jedes R^3 und R^4 unabhängig

(1) -H,

(2) Halogen,

(3) -CN,

(4) -OH,

(5) $C_{1-4}-Alkyl$,

(6) $C_{1-4}-Fluoralkyl$,

(7) $-O-C_{1-4}-Alkyl$,

(8) $-O-C_{1-4}-Fluoralkyl$,

(9) $-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,

(10) $-O-C_{1-4}-Alkyl-OR^a$,

(11) $-O-C_{1-4}-Alkyl-SR^a$,

(12) $-O-C_{1-4}-Alkyl-NH-CO_2R^a$ oder

(13) $-O-C_{2-4}-Alkyl-N(R^a)_2$ ist,

jedes R^a unabhängig -H oder $-C_{1-4}-Alkyl$ ist,

jedes R^b unabhängig ist:

(1) -H,

(2) $-C_{1-4}-Alkyl$,

(3) $-C_{1-4}-Fluoralkyl$,

(4) $-R^k$,

(5) $-C_{1-4}-Alkyl-R^k$,

(6) $-S(O)_n-R^k$ oder

(7) $-C(=O)-R^k$,

jedes R^c unabhängig ist:

(1) -H,

(2) $-C_{1-4}-Alkyl$,

(3) $-C_{1-4}-Alkyl$, substituiert mit $-N(R^a)_2$, oder

(4) $-C_{1-4}-Alkylphenyl$, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, $C_{1-4}-Alkyl$, $C_{1-4}-Fluoralkyl$, $-O-C_{1-4}-Alkyl$, $-O-C_{1-4}-Fluoralkyl$, $-S-C_{1-4}-Alkyl$, -CN und -OH, jedes R^k unabhängig ist:

(1) Aryl, ausgewählt aus Phenyl und Naphthyl, wobei das Aryl unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) $C_{1-6}-Alkyl$,

(c) $C_{1-6}-Fluoralkyl$,

(d) $-O-C_{1-6}-Alkyl$,

(e) $-O-C_{1-6}-Fluoralkyl$,

(f) Phenyl,

(g) $-S-C_{1-6}-Alkyl$,

(h) -CN,

(i) -OH,

(j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen,

(ii) $C_{1-6}-Alkyl$,

(iii) $C_{1-6}-Fluoralkyl$ und

(iv) -OH,

(k) $-N(R^a)_2$,

(l) $-C_{1-6}-Alkyl-N(R^a)_2$,

(m) $-R^t$,

(p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und

(q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(2) $-C_{3-7}-Cycloalkyl$, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) $C_{1-6}-Alkyl$,

(c) $-O-C_{1-6}-Alkyl$,

- (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (f) -CN,
 (h) Phenyl und
 (j) -OH,
 (3) -C₃₋₇-Cycloalkyl, kondensiert mit einem Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 (a) Halogen,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (f) -CN und
 (g) -OH,
 (4) einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heteroaromatische Ring unsubstituiert oder am Stickstoff oder Kohlenstoff substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 (a) Halogen,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (d) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (f) Phenyl,
 (g) -S-C₁₋₆-Alkyl,
 (h) -CN,
 (i) -OH,
 (j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 (i) Halogen,
 (ii) C₁₋₆-Alkyl,
 (iii) C₁₋₆-Fluoralkyl und
 (iv) -OH,
 (k) -N(R^a)₂,
 (l) -C₁₋₆-Alkyl-N(R^a)₂,
 (m) -R^t,
 (n) Oxo,
 (o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ und
 (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
 (5) einem 5- oder 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 (a) Halogen,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (d) C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Fluoralkyl,
 (f) -CN,
 (g) Oxo,
 (h) Phenyl,
 (i) Benzyl,
 (j) Phenyloxyethyl,
 (k) -OH,
 (l) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂,
 (m) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a,
 (n) -N(R^a)-C(=O)R^a,
 (o) -N(R^a)-C(=O)OR^a,
 (p) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)-C(=O)R^a,
 (q) -N(R^a)₂,
 (r) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
 (s) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^t,
 (t) -R^t,

(u) $-N(R^a)R^t$ und

(v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$ oder

(6) einem 8- bis 10gliedrigen heterobicyclischen Ring, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der heterobicyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 5 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) C_{1-6} -Alkyl,

(c) $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,

(d) C_{1-6} -Fluoralkyl,

(e) $-O-C_{1-6}$ -Fluoralkyl,

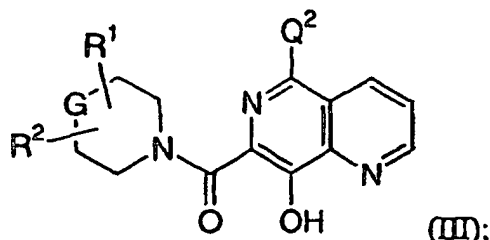
(f) $-CN$,

(g) $=O$ und

(h) $-OH$,

R^t Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger heteromonocyclischer Ring ist, der 1 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei der heteromonocyclische Ring gesättigt oder ungesättigt ist und wobei das Naphthyl oder der heteromonocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo, $C-C_{1-4}$ -Alkyl und $-O-C-C_{1-4}$ -Alkyl, und n eine Zahl gleich 0, 1 oder 2 ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine Verbindung der Formel (III):



wobei G ist:

(1) NH, gegebenenfalls substituiert durch entweder R^1 oder R^2 ,

(2) CH_2 , gegebenenfalls substituiert durch entweder R^1 oder R^2 oder sowohl R^1 als auch R^2 , oder

(3) $-S(O)_n$ wobei n eine Zahl gleich null, 1 oder 2 ist,

Q_2

(1) $-H$,

(2) Methyl,

(3) Ethyl,

(4) CF_3 ,

(5) Methoxy,

(6) Ethoxy,

(7) $-OCF_3$,

(8) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,

(9) $-CN$,

(10) $-CH_2OH$,

(11) $-CH_2OCH_3$,

(12) $-(CH_2)_{0-2}CO_2CH_3$

(13) SR^a ,

(14) $-N(R^a)_2$,

(15) $-SO_2R^a$,

(16) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,

(17) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}SR^a$,

(18) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}OR^a$,

(19) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,

(20) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(R^a)=O$

(21) $-R^k$,

(22) $-(CH_2)_{1-4}R^k$,

(23) $-C\equiv C-CH_2R^k$,

(24) $-O-R^k$,

- (25) $-S-R^k$,
 (26) $-SO_2-R^k$,
 (27) $-NCR^c-R^k$,
 (28) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}H$, substituiert mit ein oder zwei R^k -Gruppen,
 (29) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 (30) $-C(=O)N-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (31) $-C=C-CH_2SR^a$ oder
 (32) $-C=C-CH_2SO_2R^a$ ist,

jedes R^1 und R^2 unabhängig ist:

- (1) $-H$,
 (2) Methyl,
 (3) Ethyl,
 (4) CF_3 , (5) Methoxy,
 (6) Ethoxy,
 (7) $-OCF_3$,
 (8) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,
 (9) $-CN$,
 (10) $-CH_2OR^a$,
 (11) $-CO_2R^a$,
 (12) $-SR^a$,
 (13) $-N(R^a)_2$,
 (14) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (15) $-SO_2R^a$,
 (16) $-(CH_2)_{1-2}N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-R^k$,
 (18) $-(CH_2)_{1-3}H$, substituiert mit 1 oder 2 R^k -Gruppen,
 (19) $-O-R^k$ oder
 (20) $-O-(CH_2)_{1-3}R^k$,

jedes R^a unabhängig-H oder $-C_{1-4}$ -Alkyl ist,

jedes R^c unabhängig-H, $-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-(CH_2)_{1-3}(R^a)_2$ ist,

jedes R^k unabhängig ist:

- (1) Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,

(b) Methyl,

(c) $-CF_3$,

(d) Methoxy,

(e) $-OCF_3$,

(f) Phenyl,

(g) $-S-CH_3$,

(h) $-CN$,

(i) $-OH$,

(j) Phenyloxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(i) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-C$ und $-Br$,

(ii) Methyl,

(iii) $-CF_3$ und

(iv) $-OH$,

(k) $-N(R^a)_2$,

(l) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,

(m) $-R^t$,

(p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und

(q) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(2) $-C_{1-6}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen, ausgewählt aus $-F$, $-Cl$ und $-Br$,

(b) Methyl,

(c) $-CF_3$,

(d) Methoxy,

(e) $-OCF_3$,

(f) $-CN$,

(h) Phenyl und

(j) $-OH$,

(3) einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, ausgewählt aus Thienyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl und Pyridazinyl, wobei der heteroaromatische Ring unsubstituiert oder am Stickstoff oder Kohlenstoff substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) Phenyl,
- (g) $-S-C_{1-6}$ -Alkyl,
- (h) -CN,
- (i) -OH,
- (j) Phenoxy, unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:
 - (i) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
 - (ii) Methyl,
 - (iii) $-CF_3$ und
 - (iv) -OH,
 - (k) $-N(R^a)_2$,
 - (l) $-C_{1-6}$ -alkyl- $N(R^a)_2$,
 - (m) $-R^t$,
 - (n) Oxo,
 - (o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ und
 - (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,

(4) einem 5- oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, ausgewählt aus Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Oxazolidinyl, Isooxazolidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuranlyl und Pyrazolidinyl, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,
- (e) $-OCF_3$,
- (f) -CN,
- (g) =O,
- (h) Phenyl,
- (i) Benzyl,
- (j) Phenyethyl,
- (k) -OH,
- (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
- (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
- (n) $N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (o) $N(R^a)-C(=O)OR^a$,
- (p) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
- (q) $N(R^a)_2$,
- (r) $(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (s) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^t$,
- (t) $-R^t$,
- (u) $-N(R^a)R^t$ und
- (v) $-(CH_2)_{1-3}R^t$, und

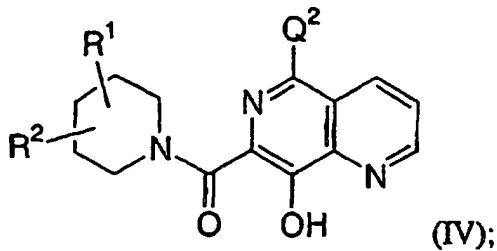
(5) einem 8- bis 10-gliedrigen heterobicyclischen Ring, ausgewählt aus Indolyl, Benzotriazolyl, Benzoimidazolyl, Imidazo[4,5-b]pyridinyl, Dihydroimidazo[4,5-b]pyridinyl, Pyrazolo[4,3-c]-pyridinyl, Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridinyl, Pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Chromanyl und Isochromanyl, wobei der bicyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen, ausgewählt aus -F, -Cl und -Br,
- (b) Methyl,
- (c) $-CF_3$,
- (d) Methoxy,

- (e) $-\text{OCF}_3$,
 (f) $-\text{CN}$,
 (g) $=\text{O}$ und
 (h) $-\text{OH}$, und

R^1 ausgewählt ist aus Pynolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazoliny, Piperidinyl, Piperazinyl, Pynolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyradizinyl, wobei jedwedee eine davon unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, Oxo, Methyl und Methoxy, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Die Verbindung gemäß Anspruch 2, die eine Verbindung ist, ausgewählt aus einer Verbindung der Formel (IV):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, die eine Verbindung ist, ausgewählt aus:
 7-[(3-Phenylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol,
 7-[(3-Benzylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1,6-naphthyridin-8-ol,
 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.

6. Eine Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von HIV-Integrase.

7. Eine Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen