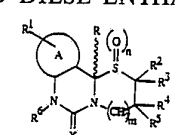


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 513/04, A61K 31/505 // (C07D 513/04, 277:00, 239:00) (C07D 513/04, 279:00, 239:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/23407 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1993 (25.11.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01125 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1993 (07.05.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 14 830.8 10. Mai 1992 (10.05.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstraße 20, D-6905 Schriesheim (DE). ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE). KÖNIG, Bernhard [DE/DE]; Duerrbergstraße 28, D-8137 Berg 3 (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Stiftsbogen 64, D-8000 München 70 (DE).		(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: NOVEL TRICYCLIC THIAZOLO AND THIAZINO DERIVATIVES AND ANTI-VIRAL MEDICAMENTS CONTAINING THEM		
(54) Bezeichnung: NEUE TRICYCLISCHE THIAZOLO- UND THIAZINO-DERIVATE UND DIESE ENTHALTENDE ANITVIRALE ARZNEIMITTEL		
(57) Abstract The present invention relates to tricyclic thiazolo and thiazino derivatives of formula (I) in which A is a carbocyclic or heterocyclic ring, X may be an oxygen or sulphur atom or the group =NH, =N-C₁-C₆ alkyl or =S(O)₂, R is an aliphatic radical with 1-9 C atoms, which may be substituted by phenyl, or a carbocyclic ring with 7-15 C atoms or a heterocyclic ring system, R¹ is a hydrogen atom, an aliphatic radical with 1-6 C atoms or C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylmercapto, C₁-C₆ alkylsulphonyl, C₁-C₆ alkylsulphonyl, amino, C₁-C₆ alkylamino, di-C₁-C₆ alkylamino, sulphonamido, C₁-C₆ alkoxy, carboxy, halogen, hydroxy, nitro, cyano, azido, phenyl or benzyloxy, R², R³, R⁴ and R⁵ may be hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, cyano, carboxy or C₁-C₆ alkoxy, and R² and R⁴ are a further bond between the C atoms to which they are bonded, R⁶ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl, n is 0, 1 or 2 and m is 0 or 1, and their tautomers, enantiomers, diastereomers or physiological acceptable salts. The invention also relates to medicaments containing compounds of formula (I), especially for the treatment of viral infections.  (I) (57) Zusammenfassung Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind tricyclische Thiazolo- und Thiazino-Derivate der Formel (I), in der A einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring darstellt, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe =NH, =N-C₁-C₆-Alkyl oder =S(O)₂ sein kann, R einen aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches Ringsystem bedeutet, R¹ ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet, R², R³, R⁴ und R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Cyano, Carboxy oder C₁-C₆-Alkoxy und R² und R⁴ eine weitere Bindung zwischen den C-Atomen, an die sie gebunden sind, bedeuten können, R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet, n 0, 1 oder 2 bedeutet und m 0 oder 1 bedeutet, sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, insbesondere zur Behandlung von viralen Infektionen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

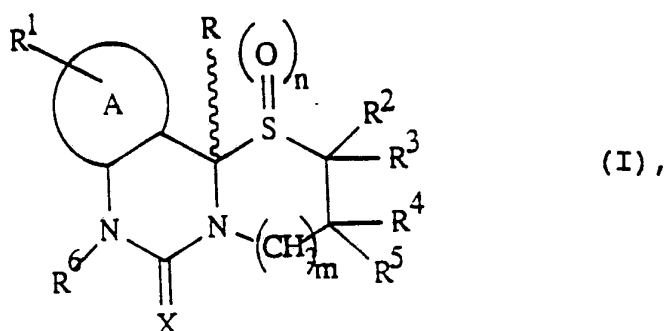
AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

- 1 -

NEUE TRICYCLISCHE THIAZOLO- UND THIAZINO-DERIVATE UND DIESE ENTHALTENDE
ANITVIRALE ARZNEIMITTEL

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind tricyclische Thiazolo- und Thiazino-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino[3,2-c]pyrimidin-Derivate der Formel I



in der

- A einen carbocyclischen Ring mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder einen heterocyclischen Ring mit max. 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bedeuten, und die Heterocyclen gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und A durch einen oder mehrere Reste R^1 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituiert ist,

- 2 -

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe =NH, =N-C₁-C₆-Alkyl oder =S(O)₂ sein kann,

R einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder

einen Phenylring bedeutet,

oder einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind, und die vorgenannten Phenylringe, die mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ringe oder das heterocyclische mono-, bi- oder tricyclische Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenyloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl,

R¹ ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,

- 3 -

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, Cyano, Carboxy oder C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl oder R^2 und R^4 eine weitere Bindung zwischen den C-Atomen, an die sie gebunden sind, bedeuten können,

R^6 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet,

n 0, 1 oder 2 bedeutet und

m 0 oder 1 bedeutet,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

Verbindungen ähnlicher Struktur (Chinazolin-Derivate) sind aus der früheren Europäischen Patentanmeldung EP 0,530,994 als Inhibitoren der reversen Transkriptase bekannt. In den dort beschriebenen Beispielen 5 C - 5 F und 101 werden insbesondere die der Formel I entsprechenden Oxazolo[3,2-c]pyrimidine beschrieben, wobei A einen substituierten Phenylring darstellt und R einen Cyclopentyl-, Cyclopropyl- oder Phenylring oder eine Propylgruppe darstellt. Gegenüber diesen Verbindungen zeigen die erfindungsgemäßen Thiazolo[3,2-c]pyrimidine ($m=0$) und Thiazino[3,2-c]pyrimidine ($m=1$) eine erhöhte pharmakologische Wirksamkeit.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidine und Thiazino[3,2-c]pyrimidine zur Verfügung zu stellen, die insbesondere als pharmazeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden können.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine antivirale Wirkung und eignen sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z.B. das

Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papilloma-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV-I und II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 und -2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden, generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine ausgeprägte antivirale Wirkung und eignen sich insbesondere zur Behandlung von viralen bzw. retroviralen Infektionen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir^R, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431). Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Es konnte nun nachgewiesen werden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren auf der Stufe der virusspezifischen DNA- bzw. RNA-Transkription hemmen. Die Substanzen können über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773 1987).

Da ein sehr großer Bedarf an Chemotherapeutica besteht, die möglichst spezifisch mit retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne die normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen, könnten die genannten Verbindungen vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate oder als optisch aktive Derivate vorliegen.

Die Trennung der Racemate in die Enantiomeren kann analytisch, semipräparativ und präparativ chromatographisch auf geeigneten optisch aktiven Phasen mit gängigen Elutionsmitteln durchgeführt werden.

Als optisch aktive Phasen eignen sich beispielsweise optisch aktive Polyacrylamide oder Polymethacrylamide, z.T. auch an Kieselgel (z.B. ChiraSpher^R von Merck, Chiralpak^R OT/OP von Baker), Celluloseester/-carbamate (z.B. Chiracel^R OB/OY von Baker/Daicel), Phasen auf Cyclodextrin- oder Kronenetherbasis (z.B. Crownpak^R von Daicel) oder mikrokristallines Cellulose-triacetat (Merck).

In der Definition von A bedeutet A einen carbocyclischen Ring, insbesondere einen Phenyl- oder Cyclohexyl- oder Cyclopentylring. Der annelierte aromatische heterocyclische Ring A besitzt 5-6 Kohlenstoffatome, wobei bis zu 4 dieser Ringatome durch die

Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff ersetzt sein können. Beispielfhaft seien die folgenden Heterocyclen genannt: der Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol-, Pyrazol-, Imidazol-, Oxadiazol-, Triazol-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring. Sofern im heterocyclischen Ring A ein Stickstoffatom vorhanden ist, können die entsprechenden Heterocyclen auch in Form ihrer N-Oxide vorliegen. Der Ring A kann durch einen oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Reste R^1 substituiert sein, wobei die Substituenten R^1 gleich oder verschieden sein können.

Ein aliphatischer Rest R oder R^1 bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit 1-9, vorzugsweise 2-7 Kohlenstoffatomen, wie z.B. der Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest. Als ungesättigte Reste kommen C_2 - C_7 -Alkenyl- und Alkynylreste in Frage, bevorzugt C_2 - C_5 , wie z.B. der Allyl-, Dimethylallyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Pentenyl- oder Propinylrest.

Ein aliphatischer Rest R, der durch Phenyl substituiert sein kann, ist insbesondere eine Phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe, wie z.B. der Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl- oder Phenylbutylrest.

Enthalten die Reste R oder R^1 einen Phenylring, so kann dieser ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein. Die Substituenten können unabhängig voneinander in o-, m- oder p-Stellung stehen.

Ein carbocyclischer Ring R mit 7-15 C-Atomen kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und pro Ring jeweils 5 oder 6 C-Atome aufweisen. Dieser Ring kann gesättigt, ungesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch sein. Beispielfhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: der Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Indanyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder C_5 - C_8 -Cycloalkenylgruppe. Der carbocyclische Ring kann darüberhinaus mono- oder disubstituiert sein, wobei im Falle der

- 7 -

Phenylringe die Substituenten unabhängig voneinander bevorzugt in o- oder m-Stellung stehen können.

Die heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ringsysteme des Restes R enthalten pro Ring 5 oder 6 Kohlenstoffatome, wobei 1-4 bzw. 1-5 C-Atome durch die Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff ersetzt sein können. Die Ringsysteme können aromatisch, partiell oder vollständig hydriert sein. Beispielfhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-, Benztriazol-, Chromen-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylendioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin- oder Purinsystem, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können. Sofern diese heterocyclischen Ringe ein Stickstoffatom enthalten, können die entsprechenden Heterocyclen auch in Form ihrer N-Oxide vorliegen. Das heterocyclische Ringsystem kann darüberhinaus mono- oder disubstituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander bevorzugt in o- oder m-Stellung stehen können.

R bedeutet bevorzugt unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆ Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen, wobei die zuvor genannten aliphatischen Reste bevorzugt bis zu 3 Kohlenstoffatomen enthalten.

Carbocyclische Ringe R sind bevorzugt Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Fluorenyl, Acenaphthylenyl, Phen-

- 8 -

anthrenyl, Norbornyl, Adamantyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl, wobei die carbocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen, wobei die zuvor genannten aliphatischen Reste bevorzugt bis zu 3 Kohlenstoffatomen enthalten.

Heterocyclische Ringsysteme R sind bevorzugt Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thionaphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylendioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin und Phenothiazin, wobei die heterocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmercapto, C₁-C₃-Alkylsulfinyl, C₁-C₃-Alkylsulfonyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₃-Alkynyl, C₃-C₄-Alkenyloxy, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen.

Für den Rest R¹ ist Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmercapto, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano und Azido bevorzugt.

Bevorzugte Substituenten für R², R³, R⁴ und R⁵ sind Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Hydroxyalkyl, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl und Cyano oder wenn R² und R⁴ eine zusätzliche Bindung bilden.

X ist bevorzugt Sauerstoff. Unter Halogen ist allgemein Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen, bevorzugt Fluor, Chlor und Brom.

Bevorzugte annelierte Heterocyclen A sind aromatische, stickstoffhaltige Ringe mit 5 oder 6 Ringatomen.

Besonders bevorzugte Reste für R sind C₃-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Benzyl, Phenethyl, Phenyl, durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmercapto, Allyl, Allyloxy, C₁-C₃-Alkylamino, Di-C₁-C₃-alkylamino, Amino, Hydroxy, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl bzw. durch Methyl oder Halogen trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Acenaphthylenyl, Phenanthrenyl, Adamantyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzimidazolyl, Methylendioxyphenyl, Carbazolyl und Phenothiazinyl und durch Methyl oder Halogen mono- oder disubstituierte Derivate der vorgenannten carbocyclischen oder heterocyclischen Ringe.

Für R¹ ist besonders bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Allyl, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Ethylmercapto, Methylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Azido, Cyano, Hydroxy und Halogen, wobei Chlor und Brom für Halogen bevorzugt in Frage kommen.

Für R², R³, R⁴ und R⁵ sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl und Cyano besonders bevorzugt oder wenn R² und R⁴ eine zusätzliche Bindung bedeuten. Insbesondere kommen solche Verbindungen der Formel I in Frage, bei denen R² und R⁴ gleichzeitig Wasserstoff bedeuten.

Insbesondere bevorzugt für A sind aromatische Ringe, wie z.B. der Phenyl-, Pyrrol-, Pyrrol-, Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Isoxazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- und Pyrazinring. Für den Fall, daß A einen carbocyclischen oder heterocyclischen Sechsring darstellt, sind insbesondere solche Verbindungen bevorzugt, die in bezug auf das direkt an den Sechsring A gebundene Stickstoffatom des ankondensierten Pyrimidinringes in para-Stellung des Sechsringes A (9-Position des tricyclischen Ringsystems) substituiert sind.

- 10 -

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R, R¹, X, n und m die oben angegebene Bedeutung haben, R², R³, R⁴ und R⁵ gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, sind, wobei drei oder vier der Reste R² bis R⁵ bevorzugt Wasserstoff bzw. R² und R⁴ gemeinsam eine Bindung darstellen.

Für R⁶ ist insbesondere Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl bevorzugt. Für n und m ist insbesondere 0 bevorzugt.

Verbindungen der Formel I, in denen R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, insbesondere ein Chloratom, A einen Phenyl- oder Pyridinring, der vorzugsweise in der 9-Position des tricyclischen Ringsystems durch R¹ substituiert ist, besitzen eine besonders gut ausgeprägte pharmakologische Wirkung. Besonders bevorzugt kommen dabei solche Verbindungen der Formel I in Frage, bei denen R²-R⁵ ein Wasserstoffatom, m und n die Zahl 0 und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

Die Arzneimittel enthalten mindestens eine Verbindung der Formel I zur Behandlung von viralen Infektionen und können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als pharmazeutische Darreichungsformen kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie

Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

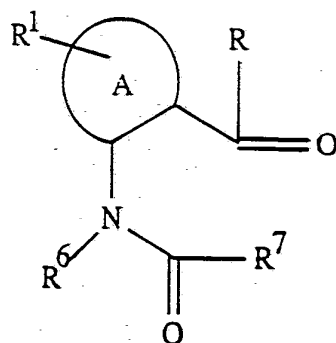
Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutischen Zubereitungen können auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der oben genannten Infektionen eingesetzt werden. Beispiele dieser weiteren Arzneimittel beinhalten Mittel, die zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-Infektionen oder diese Krankheit begleitende Erkrankungen einsetzbar sind, wie 3'-Azido-3'-desoxythymidin, 2',3'-Didesoxynukleoside wie z. B. 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyadenosin und 2',3'-Didesoxyinosin oder acyclische Nukleoside (z. B. Acyclovir).

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und das andere Arzneimittel können jeweils einzeln, gleichzeitig, gegebenenfalls in einer einzigen oder zwei getrennten Formulierungen oder zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden, so daß ein synergistischer Effekt erreicht wird.

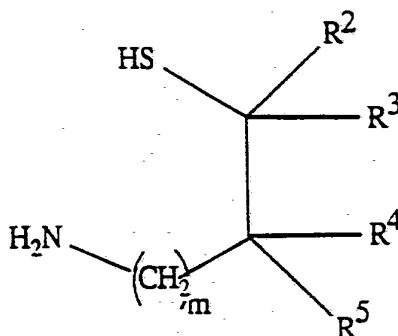
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach literaturbekannten Verfahren (Chem. Pharm. Bull.

29, 2135, 1981 oder Heterocycles 29, 1317, 1989) hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

in der A, R, R¹ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben und R⁷ eine leicht abspaltbare Gruppe, wie CCl₃, CF₃, OR⁸ oder NR⁸R⁹, wobei R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und beispielsweise C₁-C₆-Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Phenylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl bedeuten können, mit substituiertem oder unsubstituiertem Cysteamin bzw. 3-Mercapto-1-propanamin der allgemeinen Formel III



III

in der R², R³, R⁴, R⁵ und m die angegebene Bedeutung haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, oder Base z.B. Kaliumhydroxyd umgesetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel

- 13 -

I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt und anschließend chromatographisch bzw. durch Umkristallisation reinigt. Racemate können durch Chromatographie an geeigneten optisch aktiven Phasen, z.B. Cellulosetriacetat, in die Antipoden getrennt werden.

Die nachträglichen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I betreffen z.B. die Herstellung von tricyclischen Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino[3,2-c]pyrimidin-Derivaten mit $X=S$. Verbindungen mit $X=S$ werden hergestellt durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, mit schwefelgruppenübertragenden Verbindungen, wie z.B. Lawesson's Reagenz.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $X = NH$ werden hergestellt, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, indem man mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. $POCl_3$, zunächst das Chlorimin herstellt und dieses mit Ammoniak behandelt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^2 und R^4 eine zusätzliche Bindung bedeuten, werden hergestellt indem man in einer Pummerer-Reaktion Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n = 1$ mit einem Anhydrid unter evt. Erwärmung in einem inerten Lösungsmittel umsetzt, oder Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^2 , R^3 , R^4 oder R^5 einen mit einer Carbonsäure, wie z. B. Essigsäure, oder Sulfonsäure, wie z. B. Toluolsulfonsäure, veresterten Hydroxymethylrest bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, wie z. B. Imidazol oder Natriumhydroxid, auf 50-200°C evt. unter Druck erwärmt.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach literaturbekannten Verfahren aus Aminobenzophenon-Derivaten durch Acylierung gewonnen. Die substituierten oder unsubstituierten 2-Aminobenzophenon-Deriva-

- 14 -

te lassen sich vorteilhaft nach den von David A. Walsh beschriebenen Verfahren (Synthesis, 677, 1980) herstellen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage, die als racemischen Gemische oder in optisch aktiver Form bzw. als reine R- und S-Enantiomere vorliegen können:

1. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-on
2. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-thion
3. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-imin
4. 6-Methyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on
5. 9-Chlor-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on
6. 9-Methyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on
7. 9-Methoxy-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on
8. 10-Chlor-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on
9. 10-Nitro-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]quinazolin-5-on

- 15 -

10. 7-Methyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
11. 8-Methyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
12. 10b-(3-Methylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
13. 10b-(3-Chlorophenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
14. 10b-(4-Methoxyphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
15. 10b-(2,3-Dimethylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
16. 10b-(3,5-Dimethylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
17. 10b-(1-Naphthyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on
18. 10b-(4-Indanyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on
19. 10b-(2-Amino-5-methylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-
thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on
20. 10b-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on
21. 10b-(4-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]quinazolin-5-on

- 16 -

22. 10b-Thienyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-on
23. 10b-Furanyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-on
24. 11b-Phenyl-3,4,7,11b-tetrahydro-2H,6H-[1,3]thiazino-[3,2-c]quinazolin-6-on
25. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
26. 10b-(3-Methylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
27. 10b-(3-Chlorphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
28. 10b-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
29. 10b-(4-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
30. 3-Ethoxycarbonyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
31. 3-Hydroxymethyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
32. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-pyrido-[3,4-e]pyrimidin-5-on
33. 10b-(3-Ethylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-[3,2-c]pyrido[3,4-e]pyrimidin-5-on

34. 10b-(3-Nitrophenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]pyrido[3,4-e]pyrimidin-5-on
35. 10b-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]pyrido[3,4-e]pyrimidin-5-on
36. 10b-Methyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-pyrido-
[3,4-e]pyrimidin-5-on
37. 9b-Phenyl-2,3,6,9b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-thieno-
[2,3-e]pyrimidin-5-on
38. 9b-(3-Methylphenyl)-2,3,6,9b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]thieno[2,3-e]pyrimidin-5-on
39. 9b-(3,5-Dichlorophenyl)-2,3,6,9b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]thieno[2,3-e]pyrimidin-5-on
40. 9b-Phenyl-2,3,6,9b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]furano-
[2,3-e]pyrimidin-5-on
41. 9b-(4-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,9b-tetrahydro-5H-thiazolo-
[3,2-c]furano[2,3-e]pyrimidin-5-on
42. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on-1-oxid
43. 10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on-1,1-dioxid
44. 10b-Phenyl-6,10-dihydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on
45. 10b-(3-Methylphenyl)-6,10-dihydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on
46. 3-Methyl-10b-phenyl-6,10-dihydro-5H-thiazolo[3,2-c]-
quinazolin-5-on

47. 10b-(3-Methylphenyl)-6,10-dihydro-5H-thiazolo[3,2-c]-pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on
48. 3-Methyl-10b-(3-methylphenyl)-6,10-dihydro-5H-thiazolo[3,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5-on

Beispiel 1

10b-Phenyl-2,3,6,10-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on

- a) Zu 10 g (50.7 mmol) 2-Aminobenzophenon in 125 ml Toluol und 4.9 ml Pyridin tropft man 5.8 ml (60.8 mmol) Chlorameisensäureethylester in 25 ml Toluol bei 10°C unter Rühren. Nach einer Stunde wird der Ansatz 3 x mit Wasser geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Isohexan angerieben und die Kristalle abgesaugt.

Man erhält 12.3 g 2-Ethoxycarbonylaminobenzophenon vom Smp. 73-75°C.

- b) 5 g (18.6 mmol) 2-Ethoxycarbonylaminobenzophenon, 2.9 g (37.1 mmol) Cysteamin und 0.5 g p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Dimethylformamid (DMF) 52 Stunden unter Stickstoff auf 140°C erhitzt. Anschließend wird das DMF abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und 2 x mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Laufmittel: Isohexan:Essigester, 7:3) chromatographiert. Eindampfen der gewünschten Fraktionen und Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol liefert 3.5 g der Titelverbindung vom Smp. 212-215°C.

Beispiel 2

11b-Phenyl-3,4,7,11b-tetrahydro-2H,6H-[1,3]thiazino[3,2-c]-quinazolin-6-on

5 g (18.6 mmol) 2-Ethoxycarbonylaminobenzophenon (aus Bsp. 1a), 3.4 g (37.1 mmol) 3-Mercapto-1-propanamin und 0.5 g p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Dimethylformamid (DMF) 52 Stunden unter Stickstoff auf 140° C erhitzt. Anschließend wird das DMF abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und 2 x mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Laufmittel : Isohexan : Essigester, 7:3) chromatographiert. Eindampfen der gewünschten Fraktionen und Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol liefert 3.2 g der Titelverbindung vom Smp. 240-243° C.

Beispiel 3

3-Hydroxymethyl-10b-phenyl-2,3,6,10-tetrahydro-5H-thiozolo[3,2-c]quinazolin-5-on

- a) Analog Beispiel 1 a setzt man 10 g (50.7 mmol) 2-Aminobenzophenon mit 8.6 g (55 mmol) Chlorameisensäurephenylester um. Nach Aufarbeitung und Anreiben mit Isohexan erhält man 15.6 g 2-Phenoxycarbonylaminobenzophenon mit Smp. 115-117°C.
- b) 22.19 g (70 mmol) 2-Phenoxycarbonylaminobenzophenon, 22 g (210 mmol) Cysteinol und 2.2 g p-Toluolsulfonsäure wurden in 500 ml Toluol 24 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Toluol abdestilliert und das Öl säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester/Toluol = 80:20) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen der gewünschten Substanz wurden eingeeengt und der Rückstand aus Toluol kristallisiert. Man erhält 3.5 g der Titelverbindung mit Smp. 188-190°C.

Beispiel 4

9-Chlor-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]-quinazolin-5-on

Analog Beispiel 3 b wurden 3.0 g (8.5 mmol) 2-Phenoxycarbonylamino-5-chlorbenzophenon, 1.3 g (17 mmol) Cysteamin und 0.3 g p-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol 4 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Die Toluolphase wurde mit 2 N Salzsäure und Natriumkarbonatlösung geschüttelt, eingengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Man erhält 2.1 g der Titelverbindung mit Smp. 187-194°C.

Beispiel 5

Analog Beispiel 4 erhält man die folgenden Verbindungen:

- 5 a) 10-Chlor-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 264-265°C aus Ethanol
- 5 b) 10b-(3-Methylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 236-240°C aus Ethanol.
- 5 c) 10b-(3-Chlorphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 226-227°C aus Ethanol.
- 5 d) 10b-(3,5-Dimethylphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 243-256°C aus Ethanol.
- 5 e) 10b-(3,5-Dichlorphenyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 260-261°C aus Ethanol.
- 5 f) 10b-(6-Methyl-2-pyridyl)-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-on mit Smp. 260-261°C aus Ethanol.

Beispiel 6

6-Methyl-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo
[3,2-c]quinazolin-5-on

0.5 g (1.8 mmol) der in Beispiel 1 b erhaltenen Verbindung wurden in 10 ml DMF gelöst, mit 65 mg (2.7 mmol) NaH und 0.14 ml (2.2 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 2 Stunden bei 25°C wurde das DMF abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Ethanol erhält man 0.4 g der Titelverbindung mit Smp. 172-174°C.

Beispiel 7

10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-thion

3.0 g (11 mmol) der in Beispiel 1 b erhaltenen Verbindung und 8.8 g (22 mmol) Lawesson-Reagenz wurden in 150 ml Toluol 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt, vom Ungelösten abgetrennt und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Isohexan, 40:60) gereinigt. Nach Kristallisation aus Ethanol erhält man 1.5 g der Titelverbindung mit Smp. 208-215°C.

Beispiel 8

10b-Phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-c]quinazolin-5-imin

a) 0.25 g (0.84 mmol) der in Bsp. 7 erhaltenen Verbindung wurde in 5 ml DMF mit 31 mg NaH und 0.06 ml Methyljodid versetzt. Nach 1 Stunde wurde das DMF abdestilliert, mit Methylenchlorid und Wasser versetzt, angesäuert auf pH 5 und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 250 mg 10b-phenyl-5-methylmercapto-2,3-dihydrothiazolo[3,2-c]quinazolin als Öl, $R_f=0.9$ (Toluol/Dioxan/Wasser).

b) 250 mg der vorangegangenen Verbindung wurden mit 15 ml Ethanol und 10 ml flüssigem Ammoniak im Autoklaven 9 Stunden bei 80°C geschüttelt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand über Kieselgel (Laufmittel: 80 % Essigester - 20 % Isohexan) chromatographiert. Nach Eindampfen der gewünschten Fraktionen und Kristallisation aus Essigester erhält man 75 mg der Titelverbindung von Smp. 200-204°C.

Beispiel 9

Hemmung der Reversen Transkriptase (RT)

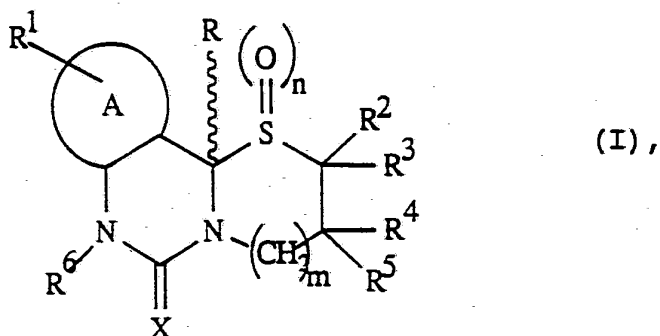
Das Screeningtestsystem beinhaltet die gereinigte RT aus HIV-1, die durch gentechnologische Methoden in E. coli exprimiert wurde, sowie die Komponenten des Initiationskomplexes, wie die in-vitro-Transkripte des HIV-LTR's mit der benachbarten Primer Binding Site als Template und einem zur Primer Binding Site komplementären 18mer Oligonukleotid als Primer. Gemessen wurde der [^3H]-Thymidin-5'-triphosphat-Einbau durch Auszählen im β -Counter.

Ergebnisse:

Beispiel	Hemmung der HIV-RT IC ₅₀ [μ M]
1 b	0.47
2	0.51
7	0.03
4	0.03
6	6.20
5 b	0.03
5 f	0.20

Patentansprüche

1. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-
[3,2-c]pyrimidin-Derivate der Formel I



in der

A einen carbocyclischen Ring mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder einen heterocyclischen Ring mit max. 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bedeuten, und die Heterocyclen gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können, und A gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Reste R^1 , die gleich oder verschieden sein können,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe =NH, =N-C₁-C₆-Alkyl oder =S(O)₂ sein kann,

R einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder

einen Phenylring bedeutet,

oder einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind, und die vorgenannten Phenylringe, die mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ringe oder das heterocyclische mono-, bi- oder tricyclische Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkinylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenyloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl,

R¹ ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,

R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Cyano, Carboxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder R² und R⁴ eine weitere Bindung zwischen den C-Atomen, an die sie gebunden sind, bedeuten können,

R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet,

n 0, 1 oder 2 bedeutet und

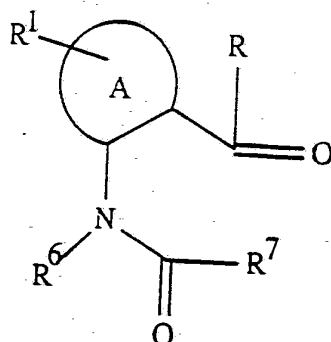
m 0 oder 1 bedeutet,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

2. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen einfach durch R¹ substituierten Phenylring oder einen heterocyclischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxadiazolyl-, Triazolyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring bedeutet.
3. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Phenylgruppe oder einen carbocyclischen Ring aus der Gruppe Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Flourenyl, Indenyl, Indanyl, Acenaphthylenyl, Norbornyl, Adamantyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₅-C₈-Cycloalkenyl bedeutet, wobei diese Gruppen unsubstituiert oder substituiert sein können durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen.
4. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R einen heterocyclischen Rest bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imida-

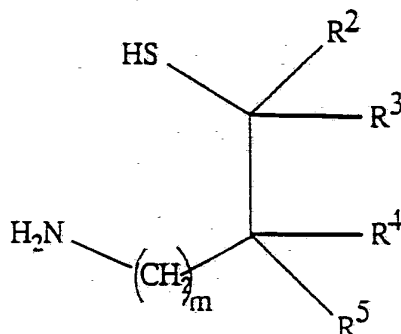
zol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-, Benztriazol-, Chromen-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylendioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin- oder Purinsystem, wobei diese Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert und unsubstituiert oder substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmercapto, C₁-C₃-Alkylsulfinyl, C₁-C₃-Alkylsulfonyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₃-Alkynyl, C₃-C₄-Alkenyloxy, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen.

5. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivate gemäß den Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmercapto, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano und Azido bedeutet.
6. Tricyclische Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivate gemäß den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß A einen Phenyl- oder Pyridinylring bedeutet, der durch ein Halogenatom substituiert sein kann, R²-R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom, m und n die Zahl 0 und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellen.
7. Verfahren zur Herstellung von tricyclischen Thiazolo-[3,2-c]pyrimidin- und Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivaten gemäß den Ansprüchen 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

in der A, R, R¹ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben und R⁷ eine leicht abspaltbare Gruppe, wie CCl₃, CF₃, OR⁸ oder NR⁸R⁹, wobei R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und beispielsweise C₁-C₆-Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Phenylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl bedeuten können, mit substituiertem oder unsubstituiertem Cysteamin bzw. 3-Mercapto-1-propanamin der allgemeinen Formel III



III

- 29 -

in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und m die angegebene Bedeutung haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Säure oder Base umgesetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel I mit $X=O$ in Verbindungen der Formel I mit $X=S$ oder $X=NH$ nachträglich umwandelt.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens ein tricyclisches Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- oder Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivat der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-6, sowie pharmakologisch verträgliche Hilfs- oder Trägerstoffe.
8. Verwendung von tricyclischen Thiazolo[3,2-c]pyrimidin- oder Thiazino-[3,2-c]pyrimidin-Derivaten gemäß den Ansprüchen 1-6 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.
9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I zusammen mit pharmakologisch verträglichen Hilfsstoffen mischt und zu pharmazeutischen Darreichungsformen verarbeitet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP93/01125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁵: C07D 513/04; A61K 31/505; //(C07D 513/04,277:00,239:00)
(C07D 513/04,279:00,239:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁵: C07D; A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP, A. 0530994 (MERCK & CO) 10 March 1993 (cited in the application) see claims 1.9	1,8
P,A	WO, A. 9213863 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 20 August 1992 see claims 1,7	1,8
A	US, A. 3891638 (S. INABA ET AL) 24 June 1975 see column 1; Claim 1	1

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 1993 (28.07.93)

Date of mailing of the international search report

06 August 1993 (06.08.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301125
SA 74011

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

28/07/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0530994	10-03-93	AU-A- 2436792 WO-A- 9304047	16-03-93 04-03-93
WO-A-9213863	20-08-92	DE-A- 4103177 AU-A- 1204892	06-08-92 07-09-92
US-A-3891638	24-06-75	None	

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C07D513/04; A61K31/505; //(C07D513/04,277:00,239:00) (C07D513/04,279:00,239:00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07D ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,X	EP,A,0 530 994 (MERCK & CO) 10. März 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,9 ---	1,8
P,A	WO,A,9 213 863 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 20. August 1992 siehe Ansprüche 1,7 ---	1,8
A	US,A,3 891 638 (S. INABA ET AL) 24. Juni 1975 siehe Spalte 1; Anspruch 1 -----	1
^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28.JULI 1993		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts - 6. 08. 93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten VOYIAZOGLOU D.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301125
SA 74011

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

28/07/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0530994	10-03-93	AU-A- 2436792 WO-A- 9304047	16-03-93 04-03-93
WO-A-9213863	20-08-92	DE-A- 4103177 AU-A- 1204892	06-08-92 07-09-92
US-A-3891638	24-06-75	Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82