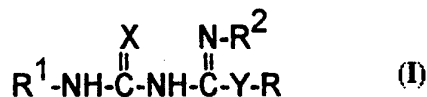


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 279/24, 275/58, 275/60, 335/28, C07D 213/74, 333/36, A61K 31/155, 31/325		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/04034
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	9. Februar 1995 (09.02.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02461		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. Juli 1994 (26.07.94)			
(30) Prioritätsdaten: P 43 25 741.0 31. Juli 1993 (31.07.93) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstrasse 20, D-69198 Schriesheim (DE). KÖNIG, Bernhard [DE/DE]; Duerrbergstrasse 28, D-82335 Berg (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Stiftsbogen 64, D-81375 München (DE).			
(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, D-68298 Mannheim 31 (DE).			
(54) Title: (THIO)CARBIMIDINIC ACID DERIVATIVES AND MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME			
(54) Bezeichnung: (THIO)CARBAMIDINSÄURE-DERIVATE UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL			
(57) Abstract			
New medicaments containing (thio)carbamidinic acid derivatives having formula (I) are disclosed, as well as new (thio)carbamidinic acid derivatives, a process for preparing the same and medicaments containing these compounds. Medicaments contain as active substance at least one (thio)carbamidinic acid derivative having the formula (I), in which R stands for an aliphatic residue, a possibly substituted phenyl group, a carbocyclic group with 7-15 C atoms or a heterocyclic ring system, the carbocycles and heterocycles being optionally partially or completely hydrated; R¹ stands for phenyl, phenyl-C₁-C₆-alkyl, hetaryl or hetaryl-C₁-C₆-alkyl, these residues being optionally substituted one or several times; R² stands for hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, cyano, amino or hydroxy; X stands for oxygen, sulphur or NR²; and Y stands for oxygen or sulphur. Also disclosed are tautomers, enantiomers, diastereomers and physiologically acceptable salts of such derivatives.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel, die (Thio)carbamidinsäure-Derivate der Formel (I) enthalten. Ferner bezieht sich die Erfindung auf neue (Thio) carbamidinsäure-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein (Thio)carbamidinsäure-Derivat der Formel (I), wobei R einen aliphatischen Rest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenyl gruppe oder eine carbocyclische Gruppe mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches Ringsystem bedeutet, wobei die Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können, R¹ Phenyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-C₆-alkyl darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können, R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cyano, Amino oder Hydroxy, X Sauerstoff, Schwefel oder NR² und Y Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.			



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

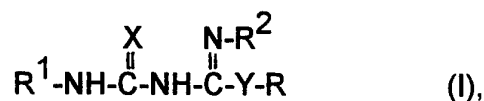
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

(Thio)carbamidinsäure-Derivate und diese enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel, die (Thio)carbamidinsäure-Derivate der Formel I enthalten. Ferner bezieht sich die Erfindung auf neue (Thio)carbamidinsäure-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als antivirale Mittel.

Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein (Thio)carbamidinsäure-Derivat der Formel I



wobei

R einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Pyridyl-C₁-C₆-alkyl;

Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach 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-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzoyloxy, Phenylmercapto, Phenylloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl substituiert sein kann;

- 2 -

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können,

R¹ Phenyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-C₆-alkyl sein kann, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₆- bzw. C₂-C₆-Alkylrest, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Carboxy-C₁-C₆-alkylcarbonyl, Carboxy-C₂-C₆-alkenyl-carbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cyano, Amino oder Hydroxy,

X Sauerstoff, Schwefel oder NR² und

Y Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

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

Substanzen der Formel I, in der R C₁-C₄-Alkyl, Allyl, Benzyl, 4-Bromophenylmethyl oder Phenyl bedeutet und R¹ einen unsubstituierten oder substituierten Phenylring darstellt, sind bereits aus der Literatur bekannt. Dabei wurden diese Substanzen vorwiegend als Zwischenprodukte zur Herstellung von heterocyclischen Endprodukten eingesetzt.

In Synthesis 1020, 1990 wird die oxidative Cyclisierung einiger Substanzen der Formel I beschrieben. Die Herstellung von Triazinen aus den genannten Verbindungen wird erwähnt in DE 3,516,631; US 4,460,585; US 3,914,224; und Chem. Ber. 105, 3168, 1972. Die Herstellung von Amidinoharnstoffen aus den zuvor genannten Substanzen ist beschrieben in IN 152552, (1984), sowie die Herstellung von Thiatriazinen in J. Het. Chem. 21, 1553, 1984. In J. Plant. Growth Regul. 2, 129,

1983 wird einigen Verbindungen der Formel I eine Stimulation des Reis- wachstums zugeschrieben. Mehrere Literaturstellen erwähnen diese Verbindungen zur Herstellung von Thiadiazolen, Dithiazolidinen und Thiadiazolidinen (Indian J. Chem., Sect. B, 15B, 192, 1972; Ind. J. Chem. 12, 134, 1974; J. Chem. Soc. 4191, 1962; J. Indian Chem. Soc. 38, 988, 1961; J. Chem. Soc. 1064, 1959; J. Chem. Soc. 379, 1958 und Chem. & Ind. 1482, 1956). Weiterhin ist die Herstellung einiger Verbindungen der Formel I beschrieben in Zh. Vses. Khim. Obshchest. 19, 109, 1974, Belg. 667875, 1966 und J. Indian Chem. Soc. 38, 979, 1961. Zur Herstellung von Triazolol[1.5-alpha]pyrimidinen bzw. von Triazolen werden die Substanzen in J. Het. Chem. 10, 631, 1973 bzw. J. Chem. Soc. C. 2471, 1967 zitiert. Die allgemeine Wirkung als Herbizid wird schließlich in der Anmeldung US 2,780,535 beansprucht. Eine pharmakologische Wirkung dieser Verbindungen war jedoch bisher nicht bekannt.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine ausgeprägte antivirale Wirkung und eignen sich insbesondere zur Behandlung von durch virale oder retrovirale Infektionen verursachten Erkrankungen. Besonders eignen sie 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. Vor allem erscheinen die Verbindungen der Formel I geeignet zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

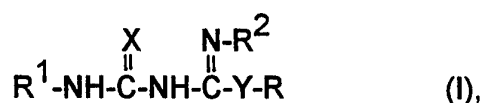
Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Acquired Immune Deficiency Syndrome (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

- 4 -

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 Enzyme-Reverse Transcriptase die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773, 1987).

Gegenstand der Erfindung sind auch neue (Thio)carbamidinsäure-Derivate der Formel I



wobei

R einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Pyridyl-C₁-C₆-alkyl;

Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach 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-Alkynyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenyloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl substituiert sein kann;

- 5 -

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können,

R^1 Phenyl, Phenyl- C_1 - C_6 -alkyl, Hetaryl oder Hetaryl- C_1 - C_6 -alkyl sein kann, wobei der heterocyclische Ring max. vier Heteroatomen besitzt und die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylmercapto, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Dialkylamino, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Carboxy- C_1 - C_6 -alkylcarbonyl, Carboxy- C_2 - C_6 -alkenylcarbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Cyano, Amino oder Hydroxy,

X Sauerstoff, Schwefel oder NR^2 und

Y Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

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

mit der Maßgabe, daß R nicht C_1 - C_4 -Alkyl, Allyl, Benzyl, 4-Bromophenylmethyl oder Phenyl bedeutet, wenn R^1 einen unsubstituierten oder substituierten Phenylring darstellt.

Ein aliphatischer Rest R in Verbindungen der allgemeinen Formel I 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. Als C_3 - C_8 -Cycloalkylrest wird vorzugsweise Cyclopentyl und Cyclohexyl verwendet. Bei C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl,

- 6 -

C₁-C₆-Alkylmercaptoalkyl, Aminoalkyl, C₁-C₆-Alkylaminoalkyl, C₁-C₆-Dialkylaminoalkyl und Carboxyalkyl besitzt der Alkylrest 1-6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1-3 Kohlenstoffatome. Im Falle von C₃-C₈-Cycloalkylalkyl, Phenyl-C₁-C₃-alkyl und Pyridoxyl-C₁-C₃-alkyl ist Cyclopenthylmethyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und Pyridylethyl bevorzugt.

Bedeutet R 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 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. Beispielhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: der Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C₃-C₇-Cycloalkyl- oder C₅-C₈-Cycloalkenylgruppe. Der carbocyclische Ring kann darüber hinaus mono- oder disubstituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander bevorzugt in o- oder m-Stellung stehen können und ausgewählt sind aus der Gruppe 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.

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. Beispielhaft 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-, Thionephthen-, 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. Das heterocyclische Ringsystem kann darüber hinaus mono-

- 7 -

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-C₄-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₄-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. Die "Alkyl"-teile der zuvor genannten Substituenten enthalten bevorzugt bis zu drei Kohlenstoffatome.

Heterocyclische Ringsysteme bzw. die Hetarylreste sind bevorzugt Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thio-naphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylendioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin und Phenothiazin, wobei die heterocyclischen Ringe ein- oder zweifach substituiert sein können durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, 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. Die "Alkyl"-teile der zuvor genannten Substituenten enthalten bevorzugt bis zu drei Kohlenstoffatome.

Bedeutet R¹ eine Phenylring oder einen aromatischen, heterocyclischen Ring, so können diese bevorzugt ein- oder mehrfach mit C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylmerapto, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Dialkylamino, C₁-C₃-Alkoxy-carbonyl, Carboxyethylcarbonyl, Carboxyvinylcarbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Cyano und Azido substituiert sein und der aromatische, heterocyclische Ring kann 3-7 Kohlenstoffatome besitzen, wobei bis zu 4 dieser Ringatome durch die Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff ersetzt sein können. Beispielhaft seien die folgenden Heterocyclen genannt: der Furan-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Triazol-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazin-Ring.

Besonders bevorzugte Reste für R sind C₃-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, gegebenenfalls mono- oder disubsti-

tuiert mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Halogen, 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, Cyclohexal, 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.

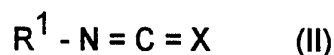
Besonders bevorzugte Reste für R¹ sind Phenyl und aromatische, stickstoffhaltige Ringe mit 5-6 Ringatomen, die ein- oder mehrfach substituiert sind mit Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Allyl, Methoxy, Ethoxy, Methylmercapto, Ethylmercapto, Methylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Carboxyvinylcarbonyl, Amino, Azido, Cyano, Hydroxy und Halogen, wobei Chlor und Brom für Halogen besonders bevorzugt sind.

Für R² ist Wasserstoff, Amino und Hydroxy besonders bevorzugt.

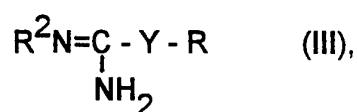
Für X kommt besonders bevorzugt Sauerstoff und Schwefel in Frage.

Y bedeutet bevorzugt Schwefel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt, indem man Isocyanate oder Thioisocyanate der allgemeinen Formel II



in der R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und X Sauerstoff oder Schwefel ist, mit Isoharnstoffen oder Isothioharnstoffen der allgemeinen Formel III



in der R, R² und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart einer Base, z. B. Triethylamin, umsetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt und anschließend chromatographisch bzw. durch Umkristallisation reinigt.

Die nachträgliche Umwandlung von Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I betrifft z. B. die Herstellung von Derivaten der allgemeinen Formel I, in denen X den Rest NR² darstellt. Diese Verbindungen werden hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X=S oder S Alkyl bedeutet, mit Aminen der Formel H₂NR² in einem polaren Lösungsmittel gegebenenfalls unter Druck oder in Gegenwart eines Carbodiimids bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt.

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. Hierbei 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 Arzneimittel können auch mit anderen antiviral wirkenden Mitteln, wie z. B. AZT, kombiniert verabreicht werden.

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 racemische Gemische oder in optisch aktiver Form bzw. als reine R- und S-Enantiomere vorliegen können:

1. N-(Phenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
2. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
3. N-(3-Fluorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
4. N-(4-Dimethylaminophenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidin-säure-2-(4-methylpentyl)ester
5. N-(4-Hydroxycarbonylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidin-säure-2-(4-methylpentyl)ester
6. N-(4-Hydroxysulfonylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidin-säure-2-(4-methylpentyl)ester
7. N-(4-Carboxyvinylcarbonylphenylaminothiocarbonyl)thio-carbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester

8. N-(4-Methoxyphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
9. N-(3-Trifluormethylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidin-säure-2-(4-methylpentyl)ester
10. N-(2-Bromphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
11. N-(4-Methylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
12. N-(4-Nitrophenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
13. N-(4-Isopropylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
14. N-(3-Cyanophenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
15. N-(4-Methylsulfonylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidin-säure-2-(4-methylpentyl)ester
16. N-(2-Pyridylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
17. N-(3-Pyridylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
18. N-(4-Pyridylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
19. N-[(5-Brom-2-pyridyl)aminothiocarbonyl]-thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl) ester
20. N-(2-Thienylaminothiocarbonyl)-thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)-ester
21. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-methylester

22. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-ethylester
23. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-benzylester
24. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-chlorbenzyl)ester
25. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-cyclohexylester
26. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(4(5)-imidazolymethyl)ester
27. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-hexylester
28. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-pyridylethyl)ester
29. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(3-chlorbenzyl)ester
30. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(4-chlorbenzyl)ester
31. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-aminoethyl)ester
32. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2,5-dihydroxyphenyl)-ester
33. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-carboxyethyl)ester
34. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-isopropentylester
35. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-n-butylester
36. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-dimethylaminoethyl)-ester
37. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(3-dimethylaminopropyl)ester

- 38. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(2-pyridyl)ester
- 39. N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(3-methyl-2-pyridyl)ester
- 40. N-(Phenylaminocarbonyl)thiocarbamidinsäure-methylester
- 41. N-(Phenylaminocarbonyl)thiocarbamidinsäure-benzylester
- 42. N-(Phenylaminocarbonyl)thiocarbamidinsäure-phenylester
- 43. N-(Phenylaminocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester
- 44. N-(Phenylaminothiocarbonyl)carbamidinsäure-ethylester
- 45. N-(Phenylaminothiocarbonyl)carbamidinsäure-allylester
- 46. N-(Phenylaminothiocarbonyl)carbamidinsäure-(3-methylphenyl)ester
- 47. N-(Phenylaminothiocarbonyl)carbamidinsäure-2-(5-methylpyridyl)ester

Beispiel 1

N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure 2-(4-methylpentyl)ester

- a) 22.83 g (0.3mol) Thioharnstoff und 55 g (0.33mol) 2-Brom-4-methylpentan werden 24 Stunden in 40 ml Ethanol am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend eingeeengt, der Rückstand mit 250 ml Ether versetzt und abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man 52 g 2-(4-methylpentyl)isothiuroniumbromid vom Smp. 143°C.
- b) 2.65 g (11mmol) 2-(4-methylpentyl)isothiuroniumbromid (Bsp.1a), 1.69 g (10 mmol) 4-Chlorphenylisothiocyanat und 1.12 g (11mmol) Triethylamin wurden in 20 ml Methylenchlorid 5 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wurde die

organische Phase mit kalter 1N Salzsäure und Hydrogencarbonatlösung gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde aus Isopropanol/ Isohexan (1:3) umkristallisiert. Man erhält 2.1 g der Titelverbindung vom Smp. 117-119°C.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man die folgenden Verbindungen:

- a) N-(Phenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure 2-(4-methylpentyl)ester vom Smp. 95-96°C.
- b) N-(3-Fluorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure 2-(4-methylpentyl)ester vom Smp. 80-85°C.
- c) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure methylester vom Smp. 145-146 °C.
- d) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-ethylester vom Smp. 125-126°C
- e) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-benzylester vom Smp. 133-135°C
- f) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-cyclohexylester vom Smp 144-146°C
- g) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-3-chlorbenzylester vom Smp. 123-124°C
- h) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-4-chlorbenzylester vom Smp. 147-149°C
- i) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-hexylester vom Smp. 106-107°C

- 15 -

- j) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-butylester vom Smp. 126-128°C
- k) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-methylallylester vom Smp. 139-141°C
- l) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(2-pyridyl)ethylester vom Smp. 132-134°C
- m) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-morpholino)ethylester vom Smp. 121-123°C
- n) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-phenylester vom Smp. 127-129°C
- o) N-(4-Chlorphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-(4-methylpyridin-2yl)-methylester vom Smp. 148-149°C
- p) N-[(4-Chlorphenyl)methylaminothiocarbonyl]thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester als Öl. R_f-Wert: 0.7 (Toluol:Dioxan:Wasser)
- q) N-[2-(4-Chlorphenyl)ethylaminothiocarbonyl]thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester als Öl. R_f-Wert: 0.25 (Toluol)
- r) N-(4-Aminosulfonylphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester vom Smp. 113-116°C
- s) N-(4-Carboxyphenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester vom Smp. 187-191°C
- t) N-(Phenylaminothiocarbonyl)thiocarbamidinsäure-1-(2-methyl)phenethylester vom Smp. 84-86°C

Beispiel 3**N-(Phenylaminocarbonyl)thiocarbamidinsäure-2-(4-methylpentyl)ester**

Analog Beispiel 1b erhält man aus 2.65 g (11mmol) 2-(4-Methyl-pentyl)isothiuroniumbromid, 1.19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und 1.12 g (11 mmol) Triethylamin in 20ml Methylenchlorid 2.73 g der Titelverbindung als farbloses Harz (DC, Laufmittel: Toluol:Dioxan:Wasser (90:20:0.2), $R_f = 0.64$.

Beispiel 4**Antivirale Wirksamkeit**

Die antivirale Wirksamkeit einiger ausgewählter Substanzen wurde sowohl in vivo als auch in vitro (Hemmung der reversen Transkriptase RT) untersucht.

a) MT2/MTT-Testsystem (in vivo)

MT2-Zellen werden mit HIV-1 (Isolat HTLV III B) infiziert. Nach 7 Tagen Inkubation erfolgt der MTT-Test, der die Vitalität der Zellen bestimmt. Die Vitalität der Zellen korreliert mit dem Ausmaß der Virusproduktion. In der folgenden Tabelle werden IC_{50} -Werte angegeben, d. h. diejenige Konzentration der Substanzen, die eine 50%-ige Inhibierung bewirken.

b) Hemmung der RT (in vitro)

In einem nicht radioaktiven Mikrotiterplattentest wird das Ausmaß der Inhibierung der Aktivität der RT bestimmt. Die Menge an eingebauten Nukleotiden in die zu synthetisierende DNA wird photometrisch bestimmt.

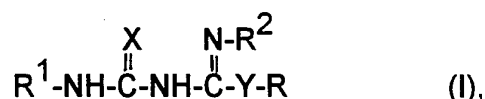
- 17 -

IC₅₀-Werte (µg/ml)

Bsp. Nr.	MT2	RT
1	0.6	0.6
2 b	3.3	1.0
2 e	< 3	2.45
2 f	< 3	0.103
2 g	< 3	0.33
2 j	< 3	0.76
2 n	-	0.9

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein (Thio)carbamidinsäure-Derivat der Formel I



wobei

- R einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl; substituiertes Pyridyl-C₁-C₆-alkyl;

Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach 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-Alkynyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenylloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl substituiert sein kann;

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können,

- R¹ Phenyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-C₆-alkyl sein kann, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten, die gegebenenfalls ein- oder

mehrfach durch einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C₁-C₆- bzw. C₂-C₆-Alkylrest, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Carboxy-C₁-C₆-alkyl-carbonyl, Carboxy-C₂-C₆-alkenylcarbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cyano, Amino oder Hydroxy,

X Sauerstoff, Schwefel oder NR² und

Y Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

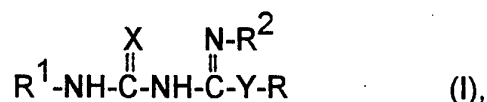
sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen darstellt ausgewählt aus der Gruppe Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Acenaphthyl-, Norbornyl-, Adamantyl-, C₃-C₇-Cyclo-alkyl- oder C₅-C₈-Cycloalkenylring, wobei der carbocyclische Ring unsubstituiert oder substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe 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.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ring bedeutet ausgewählt aus der Gruppe 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-, Methylenedioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxa-

zin-, Phenothiazin-, Phenazin- oder Purinsystem, wobei diese partiell oder vollständig hydriert sein können, und diese Ringe unsubstituiert oder substituiert sind durch einen oder mehrere mehrere Substituenten aus der Gruppe 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.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thionaphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylen-dioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin oder Phenothiazinring bedeutet, der ein- oder zweifach substituiert sein kann 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. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R C₃-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, gegebenenfalls mono-oder disubstituiert durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Halogen; Phenyl, gegebenenfalls substituiert 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 bedeutet.
6. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß R² Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet.
7. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.
8. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß Y Schwefel bedeutet.

9. Verbindungen der Formel I



wobei

R geradkettiges oder verzweigt-kettiges, gesättigtes oder ungesättigtes C₁-C₉- bzw. C₂-C₉-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₁-C₆-Alkylmercaptoalkyl, Aminoalkyl, C₁-C₆-alkylaminoalkyl, C₁-C₆-Dialkylaminoalkyl, Carboxyalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylalkyl, substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl, substituiertes Pyridyl-C₁-C₆-alkyl, Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach 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-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenylloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl substituiert sein kann, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Flourenyl, Indenyl, Acenaphthyl, Norbornyl, Adamantyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl oder ein heterocyclisches 1-, 2- oder 3-Ringsystem, wie das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiphen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol, Benzimidazol-, Benztriazol-, Chromen-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylendioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin, Phenzin- oder Purinsystem, darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können,

R¹ Phenyl, Phenyl-C₁-C₆-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-C₆-alkyl sein kann, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten, die gegebenenfalls ein- oder

mehrfach durch einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₆- bzw. C₂-C₆-Alkylrest, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Carboxy, Carboxyalkyl-carbonyl, Carboxyalkenyl-carbonyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Cyano, Amino oder Hydroxy,

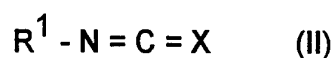
X Sauerstoff, Schwefel oder NR² und

Y Sauerstoff oder Schwefel bedeuten

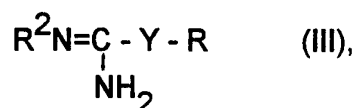
sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze,

mit der Maßgabe, daß R nicht C₁-C₄-Alkyl, Allyl, Benzyl, 4-Bromophenylmethyl oder Phenyl bedeutet, wenn R¹ einen unsubstituierten oder substituierten Phenylring darstellt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man Isocyanate oder Thioisocyanate der allgemeinen Formel II



in der R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und X Sauerstoff oder Schwefel ist, mit Isoharnstoffen oder Isothioharnstoffen der allgemeinen Formel III



in der R, R² und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur umsetzt und isoliert und gegebenenfalls anschließend Verbin-

- 23 -

dungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von durch virale oder retrovirale Infektionen verursachten Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/02461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C279/24 C07C275/58 C07C275/60 C07C335/28 C07D213/74
C07D333/36 A61K31/155 A61K31/325

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C 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 practical, 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.
X	STN-Information Service file REG RN = 88727-87-1 Chem. Abstr. Nr. 100:68027 ---	1
X	STN-Information Service file REG RN = 77060-38-9 Chem. Abstr. Nr. 94:175410 ---	1
X	STN-Information Service file REG RN = 51905-13-6 Chem. Abstr. Nr. 80:108146 ---	9
A	DATABASE WPI Week 6800, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 66-31677 & JP,B,43 008 101 (SUMITOMO CHEM CO LTD) see abstract --- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 1994

Date of mailing of the international search report

- 9. 11 94

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/02461

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 6800, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 66-31377 & JP,B,43 006 612 (SUMITOMO CHEM CO LTD) see abstract -----	1-11

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C279/24 C07C275/58 C07C275/60 C07C335/28 C07D213/74
C07D333/36 A61K31/155 A61K31/325

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	STN-Information Service file REG RN = 88727-87-1 Chem. Abstr. Nr. 100:68027 ---	1
X	STN-Information Service file REG RN = 77060-38-9 Chem. Abstr. Nr. 94:175410 ---	1
X	STN-Information Service file REG RN = 51905-13-6 Chem. Abstr. Nr. 80:108146 ---	9
A	DATABASE WPI Week 6800, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 66-31677 & JP,B,43 008 101 (SUMITOMO CHEM CO LTD) siehe Zusammenfassung --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Oktober 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 9. 11. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Week 6800, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 66-31377 & JP,B,43 006 612 (SUMITOMO CHEM CO LTD) siehe Zusammenfassung -----	1-11