



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 30 751 T2 2006.05.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 148 048 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 30 751.8

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 117 751.6

(96) Europäischer Anmeldetag: 01.04.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.10.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 29.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 18.05.2006

(51) Int Cl.⁸: C07C 275/40 (2006.01)

C07C 335/20 (2006.01)

C07C 311/29 (2006.01)

C07C 311/20 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/63 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
43232 P 10.04.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,
US

(72) Erfinder:
Barbachyn, Michael R., East Hampton,
Connecticut 06424, US; Homa, Fred L.,
Kalamazoo, Michigan 49008, US; Monge, Antonio,
Cizur Menor (Navarra), ES; Santiago, Esteban,
31003 Pamplona, ES; Martinez-Irujo, Juan J.,
31003 Pamplona, ES; Font, Maria, 31001
Pamplona, ES

(74) Vertreter:
Henkel, Feiler & Hänel, 81675 München

(54) Bezeichnung: Polyaromatische Verbindungen zur Behandlung von Herpes-Infektionen

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

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

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

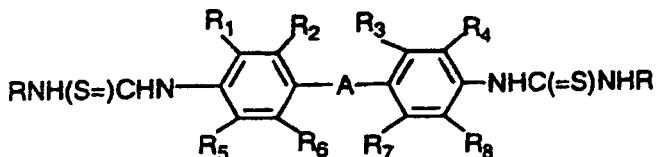
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft polyaromatische Verbindungen mit verwendbarer antiviraler Aktivität gegen Viren der Herpesfamilie, eine diese enthaltene Zusammensetzung und ein Verfahren zur Verwendung derselben zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Viren bestehen aus Nukleinsäure (DNA oder RNA), die in eine Proteinhülle eingeschlossen ist und manchmal ferner in eine Membranhülle eingewickelt ist. Viren sind obligate intrazelluläre Parasiten; sie können sich nur innerhalb einer Wirtszelle vermehren. Ein isoliertes Virus kann sich nicht selbst replizieren oder etwas anderes für diese Angelegenheit tun, außer eine passende Wirtszelle zu infizieren. Von den DNA-Viren ist die Herpesfamilie die Quelle der häufigsten Viruserkrankungen beim Menschen. Die Gruppe besteht aus den Herpex-simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 und HSV-2), dem Varicella-Zoster-Virus (VZV), dem Cytomegalovirus (CMV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Wir entdeckten, dass bestimmte polyaromatische Verbindungen, die durch die Formel II gekennzeichnet sind, starke antivirale Aktivität gegenüber der Herpesfamilie, insbesondere den Herpex-simplex-Viren aufweisen. Diese Verbindungen hemmen das ursprungsspezifische-DNA-Bindungsprotein, ein zur Herpesvirusreplikation essentielles Protein, das an den Ursprung der Virus-DNA-Replikation bindet. Als solche hemmen die Verbindungen die Initiierung der Herpesvirus-DNA-Synthese in der Wirtszelle. Wegen dieses singulären Mechanismus zeigen die Verbindungen nicht nur starke Aktivität gegenüber Herpesviren, sondern sie sind auch gegenüber Virusstämmen, die gegenüber derzeit verfügbaren Therapeutika resistent sind, aktiv.

Informationsoffenbarung

[0003] Die europäische Patentanmeldung 0 611 754 A1 offenbart Derivate von dimerisiertem Thioharnstoff mit der Struktur:



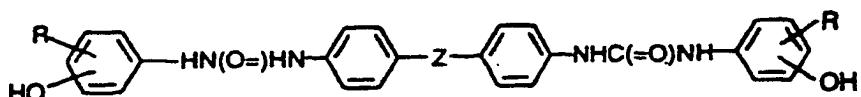
worin

A unter anderem CH_2 , S, O oder SO_2 bedeutet;

R unter anderem eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe mit 6 bis 30 Kohlenstoffen bedeutet;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 gleich oder verschieden sind und C_{1-6} -Alkyl, NO_2 , CN, H oder Halogen bedeuten. Es wird offenbart, dass die Verbindungen zur Herstellung eines Nahinfrarot-Harzmaterias verwendbar sind.

[0004] Die UK-Patentanmeldung GB 2 290 626 offenbart unter anderem eine Bis-harnstoffverbindung der Struktur:

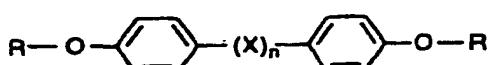


worin

Z CH_2 , 0, SO_2 oder NH bedeutet;

R H, Halogen, NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl oder C_{1-6} -Alkoxy bedeutet. Derartige Verbindungen sind als zur Herstellung eines Wärmeaufzeichnungsmaterials verwendbar beschrieben.

[0005] Das US-Patent 5 500 322 offenbart unter anderem ein Entwickleradditiv mit der Struktur:

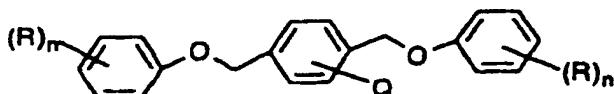


worin

X unter anderem S, SO_2 , Ooder CH_2 bedeutet;

R eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe oder eine Arylalkylgruppe bedeutet. Derartige Verbindungen werden als in einer Tonerz zusammensetzung verwendet beschrieben.

[0006] Die Europäische Patentanmeldung 0 519 702 A1 offenbart unter anderem eine Verbindung der Struktur:



worin

Q H, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Perhalogenalkyl, C₁₋₆-Alkylthio oder C₁₋₆-Alkylsulfonyl bedeutet;

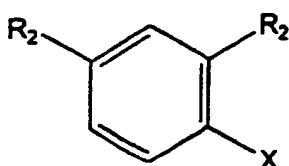
R unter anderem C₁₋₁₀-Alkyl, Alkoxy oder Halogen bedeutet;

n eins bis drei bedeutet. Derartige Verbindungen sind als gegenüber Picornaviren einschließlich von Enteroviren und Rhinoviren aktiv beschrieben.

[0007] J. Chem. Soc. 87, (1905), 1308, XP-002180334; Makromol. Chem., 175 (1975), 3425-32, XP-002180335; J. Prakt. Chem. 316, 866-74 (1974); CA 119, 21 (1993), XP-002180333; und US-A-4024183 offenbaren Verbindungen mit einer Struktur der (folgenden) Formel II oder mit einer dieser verwandten Struktur.

Zusammenfassung der Erfindung

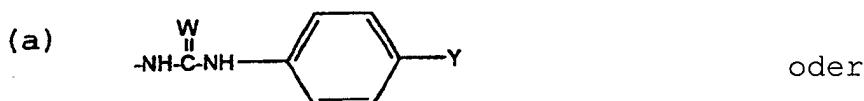
[0008] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen eine Verbindung der Formel II



II

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin:

R₂



W

- (a) = O oder
- (b) = S bedeutet;

X

- (a) -H,
- (b) -CH₃ oder
- (c) -OCH₃ bedeutet; und

Y

- (a) -CH₃,
- (b) -Cl oder
- (c) -NO₂ bedeutet.

[0009] Verbindungen der Erfindung sind zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen verwendbar.

[0010] Beispiele für Verbindungen gemäß der Erfindung sind N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)harnstoff], N,N''(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)harnstoff], N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(p-tolyl)harnstoff], N,N''-(4-Methyl-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)harnstoff], N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)thioharnstoff], N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)thioharnstoff] und N,N''-(1,3-Phenylen)bis[N'-(p-tolyl)aminosulfonyl].

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft polyaromatische Verbindungen, deren Zusammensetzungen und deren Verwendung in der medizinischen Therapie zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen, die die Herpes-simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 und HSV-2), das Varicella-Zoster-Virus (VZV), das Cytomegalovirus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) umfassen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden topisch auf die durch die Herpesviren verursachte Oberflächenläsion verabreicht.

[0012] Herpesvirusinfektionen sind rezidivierende Infektionen, die durch das Auftreten von mehrfachen Clustern kleiner Bläschen, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt sind, auf leicht erhöhten entzündlichen Unterlagen auf der Haut oder Schleimhautmembranen gekennzeichnet sind. Die vorliegende Erfindung kann auch prophylaktisch appliziert werden, um ein weiteres Wiederauftreten der Virusläsionen zu verhindern.

[0013] Patienten der vorliegenden Erfindung wurden unter denen ausgewählt, bei denen eine Diagnose mit primärem oder rezidivierendem Herpes-simplex Typ 1 oder 2, Herpes-Zoster, Feigwarzen, Windpocken oder Herpeskeratitis gestellt wurde. Derartige Erkrankungen und Zustände sind bekannt und werden vom Arzt üblicher Erfahrung ohne weiteres diagnostiziert.

[0014] Topische Verabreichung bedeutet den direkten Kontakt der aktiven Mittel mit der Oberflächenläsion durch beispielsweise Tropfen, Sprays, Salben, Lotionen, Cremes oder Seifen.

[0015] Die aktive Verbindung oder deren Zusammensetzung wird 1- bis 5-mal täglich appliziert, bis die wunde Stelle, Läsion und begleitenden Beschwerden abklingen und im Wesentlichen verschwinden.

[0016] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können unter Verwendung herkömmlicher Technik zur Kombination der Verbindungen der Formel II dieser Erfindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und optional mit pharmazeutisch akzeptablen Adjuvantien und Streckmitteln unter Verwendung von Standard- und herkömmlichen Verfahren hergestellt werden. Die topischen Formulierungen können auch günstigerweise ein Material umfassen, das die Absorption oder das Eindringen der Verbindungen der Formel II durch die Haut oder andere betroffene Bereiche erhöht.

[0017] Der pharmazeutisch akzeptable Träger bezeichnet ein kompatibles nichttoxisches Material, das zum Mischen mit den aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

[0018] Die Menge einer aktiven Komponente, Verbindungen der Formel II, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung kann in weitem Umfang in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der Virusinfektionen, der Wirksamkeit der speziellen verwendeten Verbindung, der speziellen Formulierung und der gewünschten Konzentration variiert oder eingestellt werden. Allgemein liegt die Menge einer aktiven Komponente im Bereich zwischen 0,05 und 25 Gew.-% der Zusammensetzung, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 Gew.-% der Zusammensetzung.

[0019] Für Infektionen der äußeren Gewebe, beispielsweise Mund, Augen und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert, die den Wirkstoff in einer Menge von beispielsweise 0,05 bis 25 Gew.-% der Zusammensetzung, vorzugsweise 0,1 bis 10 % (Gew/Gew) enthält. Bei Formulierung in einer Salbe können die Wirkstoffe mit entweder einer Paraffin- oder wassermischbaren Salbengrundlage verwendet werden. Alternativ können die Wirkstoffe in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremegrundlage formuliert werden.

[0020] Zur topischen Verabreichung in den Augen geeignete Formulierungen umfassen Augentropfen, worin eine Verbindung der Formel II in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösemittel gelöst oder suspendiert ist. Der Wirkstoff ist in derartigen Formulierungen vorzugsweise in einer Konzentration von

0,05 bis 25 %, vorteilhafterweise 0,5 bis 10 % vorhanden.

[0021] Zur topischen Verabreichung im Mund geeignete Formulierungen umfassen Pastillen, die den Wirkstoff in einer aromatisierten Grundlage, üblicherweise Saccharose und Akaciengummi oder Tragant umfassen; Pastillen, die den Wirkstoff in einer inerten Grundlage, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaciengummi umfassen; und Mundwässer, die den Wirkstoff in einem geeigneten flüssigen Träger umfassen.

[0022] Der Ausdruck "pharmazeutisch akzeptable Salze" bezeichnet Salze, die zur Verabreichung der Verbindung dieser Erfindung verwendbar sind und die Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Propionat, Lactat, Mesylat, Maleat, Malat, Succinat, Tartrat, Citronensäure, 2-Hydroxyethylsulfonat, Fumarat und dergleichen umfassen. Diese Salze können in Hydratform sein.

[0023] Verbindungen der Formel II der vorliegenden Erfindung werden in einem Test zur Ermittlung der Hemmung der HSV-1-Virusreplikation in Gegenwart von Arzneimittel über einen Zeitraum von 14–16 h bewertet. Der Test wird detailliert bei M. N. Pritchard et al. "A Microliter Virus Yield Reduction Assay for the Evaluation of Antiviral Compounds Against Human Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus", J. Virol. Meth., Band 28, S. 101–106 (1990), diskutiert. Kurz gesagt werden zu 80 % konfluente Monoschichten von Vero-Zellen in 24-Vertiefungen-Platten mit einer geringen Vielzahl von HSV-1 (MOI = 0,001) infiziert. Nach einer Absorptionsperiode von 1 Stunde bei 37 °C werden die Monoschichten mit Kulturmedium gespült und Aliquots von Verbindungen, die in Gewebekulturmedium verdünnt sind, während 14–16 h bei 37 °C in einer CO₂-Atmosphäre zugegeben. Das Wachstumsmedium wird entfernt und 1 ml frisches Medium wird zu jeder Vertiefung gegeben und die Platten werden bei –70 °C platziert. Nach einer Aufbewahrungsperiode von 1–5 Tagen werden die Platten rasch aufgetaut, Proben auf Eis gewonnen und auf frischen Vero-Zellmonoschichten titriert. Virusplaques werden mit 0,1 % Kristallviolet in 20 %igem Alkohol 10 min angefärbt und gezählt. Die Daten werden berechnet, wobei sie die prozentuale Hemmung bei einer angegebenen Konzentration in Bezug auf infizierte, nicht-ärzneimittelbehandelte Kontrollen wiedergegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

[0024] In der Tabelle bezeichnet das Zeichen "++" > 50 % Hemmung bei der angegebenen Konzentration. Das Zeichen "+" bezeichnet < 50 % Hemmung bei der angegebenen Konzentration. Das Zeichen "-" bezeichnet, dass bei der angegebenen Konzentration keine Hemmaktivität beobachtet wird.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	30 µm	5 µm
1	+	-
2	++	-
3	+	+
4	+	+
5	+	-
6	+	-
7	++	+

% Hemmung gegenüber der HSV-1-Virusreplikation

[0025] Die Verbindungen der Formel II können durch die in den Reaktionsschemata gezeigten Verfahren hergestellt werden. Wie in Reaktionsschema 1A gezeigt ist, kann das Diamin 1 (falls nötig, kann es aus dem entsprechenden Säureadditionssalz durch eine Behandlung *in situ* mit Triethylamin erzeugt werden) mit zwei Äquivalenten eines geeigneten Isocyanats oder Isothiocyanats, worin R, R₁, R₂, R₃ oder R₄ ist und wie oben definiert ist, X wie oben definiert ist, umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösemittel-System, beispielsweise wasserfreiem Dioxan, bei Raumtemperatur unter Erzeugung des Bisharnstoff (Y = 0)-oder Bisthioharnstoff (Y = S)-derivats 3.

[0026] Bisthioharnstoffderivate (Y = S) können mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, beispielsweise Iodmethan, in einem geeigneten Lösemittel, wie Ethanol, und bei Umgebungstemperatur bis Rückflusstemperatur alkyliert werden, wobei die Dimethylcarbamimidothioate 5 erzeugt werden.

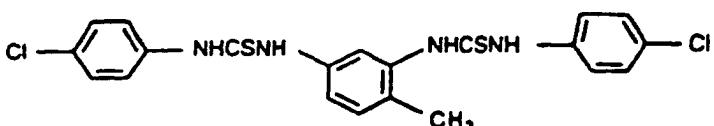
[0027] Wie in Reaktionsschema 1B gezeigt, kann das Diamin 1 auch mit Imidaten in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, in Gegenwart von Essigsäure und Natriumacetat bei Umgebungstemperatur umgesetzt werden, wobei die Carboximidamide 7 erzeugt werden.

[0028] Wie in Reaktionsschema 1C gezeigt, ist das Diamin 1 auch einer Acylierung mit verschiedenen Acylhalogeniden in Gegenwart einer geeignete Base, wie Triethylamin, und in einem geeigneten Lösemittel, beispielsweise Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur zugänglich, wobei das entsprechende Bisamid 9 erhalten wird.

[0029] Die in Reaktionsschema 2 gezeigten Sulfonylchloride 11 sind bekannte Verbindungen. Die Reaktion 11 mit einem geeigneten Amin in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, und in einem Lösemittel, wie Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur ergibt die entsprechenden Sulfonamidderivate 13.

[0030] Die folgenden sind Beispiele zur Herstellung, was eine Erläuterung und keine Beschränkung des Umfangs der Erfindung sein soll.

Beispiel 1 Herstellung von N,N''-(4-Methyl-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)thioharnstoff]

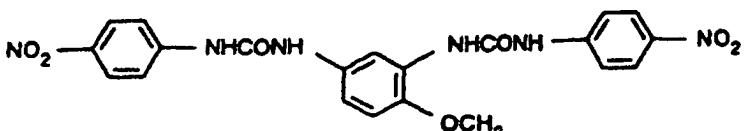


[0031] Eine Lösung von 4-Chlorphenylisothiocyanat (1,39 g, 8,20 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) wird tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von 2,4-Diaminotoluol (0,5 g, 4,10 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) gegeben. Nach Rühren während 72 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch 6 h auf 80 °C erhitzt und das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene ölige Rückstand wird mit Isopropanol (25 ml) 4 h gerührt. Der weiße Feststoff, der ausfällt, wird abfiltriert und mit n-Hexan (3 × 25 ml) und Ethylether (3 × 25 ml) gewaschen. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Fp: 93–95 °C.
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 2,29; 7,15–7,25; 7,34; 7,47; 9,55; 9,61; 9,67; 9,93.
IR: 1580 cm⁻¹.

MS-DIP (70 eV) m/z: 291,00; 168,95; 127,00.

Anal: (C₂₁H₁₈Cl₂N₄S₂) C: Berechnet, 54, 66; Gefunden, 54, 41. H: Berechnet, 3,90; Gefunden, 3,92. N: Berechnet, 12,14; Gefunden, 11,85.

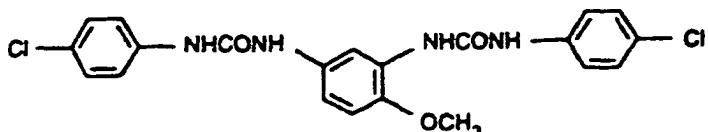
Beispiel 2 Herstellung von N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)harnstoff]



[0032] Eine Lösung von 4-Nitrophenylisocyanat (1,39 g, 8,47 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre mit konstantem Magnetrühren zu einer Lösung von 4-Methoxy-m-phenyldiaminsulfathydrat (1,00 g, 4,23 mmol) in trockenem Dioxan (25 ml) und in Gegenwart von Triethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren während 100 h bei Raumtemperatur tritt ein Niederschlag auf. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit H₂O (5 × 25 ml) gewaschen. Der gebildete Feststoff wird in Isopropanol (30 ml) suspendiert und 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Er wird abfiltriert und nacheinander mit n-Hexan (3 × 50 ml) und Ethylether (3 × 50 ml) gewaschen. Er wird dann getrocknet. Die Titelverbindung wird als gelbes hygroskopisches Pulver erhalten. Fp: 180–82 °C.
¹H-NMR(DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 3,86; 6,99–7,19; 7,69; 8,23; 8,46; 8,87; 9,27; 10,05.
IR: 1686 cm⁻¹.

Anal: (C₂₁H₁₈N₆O₇· 3/4 H₂O) C: Berechnet, 52, 55; Gefunden, 52, 34.
H: Berechnet, 4,07; Gefunden, 4,21. N: Berechnet, 17,52; Gefunden, 17,32.

Beispiel 3 Herstellung von N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)harnstoff]



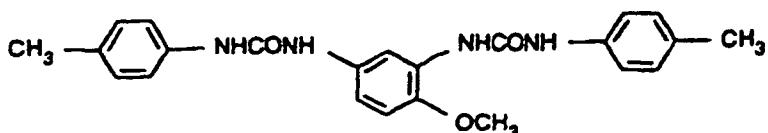
[0033] Eine Lösung von 4-Chlorphenylisocyanat (1,30 g, 8,20 mmol) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre zu einer Lösung von 4-Methoxy-m-phenyldiaminsulfathydrat (1,00 g, 4,23 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) und in Gegenwart von Triethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren während 72 h bei Raumtemperatur tritt ein weißer Niederschlag auf. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit H₂O (5 × 25 ml) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird in Ethanol (30 ml) suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Er wird dann abfiltriert und umkristallisiert. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Fp: >300 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 3,85; 6,94; 7,20; 7,30–7,35; 7,50; 8,20; 8,27; 8,62; 9,49.

IR: 3297; 1638 cm⁻¹.

Anal: (C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₃) C: Berechnet, 56, 63; Gefunden, 56, 54. H: Berechnet, 4,04, Gefunden, 4,06. N: Berechnet, 12,58; Gefunden, 12,41.

Beispiel 4 Herstellung von N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(p-tolyl)harnstoff]



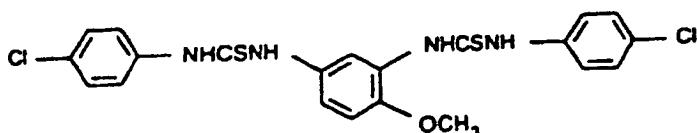
[0034] Eine Lösung von p-Tolylisocyanat (1,12 g, 8,42 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre und mit konstantem Rühren zu einer Lösung von 4-Methoxy-m-phenyldiaminsulfathydrat (1,00 g, 4,23 mmol) in trockenem Dioxan (25 ml) und in Gegenwart von Triethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren während 150 h bei Raumtemperatur tritt ein Niederschlag auf. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit H₂O (5 × 25 ml) gewaschen. Der gebildete Feststoff wird in EtOH (30 ml) suspendiert und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Er wird dann abfiltriert und nacheinander mit n-Hexan (3 × 50 ml) und Ethylether (3 × 50 ml) gewaschen und getrocknet. Die Titelverbindung wird als weißes hygroskopisches Pulver erhalten. Fp: 162–64 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 2,24; 3,84; 6,92; 7,05–7,93; 7,22; 7,33; 8,19; 8,36; 8,51; 9,24 .

IR: 3296; 1640 cm⁻¹.

Anal: (C₂₃H₂₄N₄O₃) C: Berechnet, 68, 32; Gefunden, 67, 96. H: Berechnet, 5,94; Gefunden 5,62, N: Berechnet, 13,86; Gefunden, 14, 19.

Beispiel 5 Herstellung von N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)thioharnstoff]



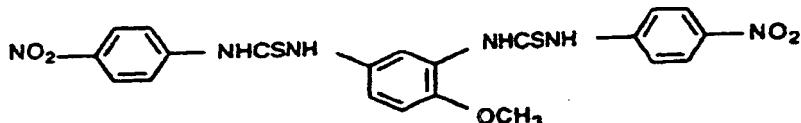
[0035] Eine Lösung von 4-Chlorphenylisothiocyanat (1,43 g, 8,43 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre und mit konstantem Rühren zu einer Lösung von 4-Methoxy-m-phenyldiaminsulfathydrat (1,00 g, 4,23 mmol) in trockenem Dioxan (25 ml) und in Gegenwart von Triethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren während 100 h bei Raumtemperatur tritt ein Niederschlag auf. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit H₂O (5 × 30 ml) gewaschen. Der gebildete Feststoff wird in Ethanol (30 ml) suspendiert und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Er wird dann abfiltriert, nacheinander mit n-Hexan (4 × 20 ml) und Ethylether (4 × 20 ml) gewaschen und getrocknet. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Fp: 114–16 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 3,84; 7,03; 7,23–7,36; 7,52; 8,02; 9,27.

IR: 1594 cm⁻¹.

Anal: (C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₂S₂·H₂O) C: Berechnet, 50, 91; Gefunden, 50,85. H: Berechnet, 4,04; Gefunden, 4,03. N: Berechnet, 11,31; Gefunden, 11,03.

Beispiel 6 Herstellung von N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)thioharnstoff]



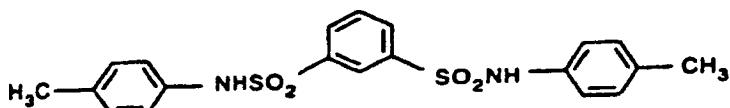
[0036] Eine Lösung von 4-Nitrophenylisothiocyanat (1,52 g, 8,43 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre und mit konstantem Rühren zu einer Lösung von 4-Methoxy-m-phenyldiaminsulfathydrat (1,00 g, 4,23 mmol) in trockenem Dioxan (20 ml) und in Gegenwart von Triethylamin (1,2 ml) gegeben. Nach Rühren während 120 h bei Raumtemperatur tritt ein gelber Niederschlag auf. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit H₂O (7 × 25 ml) gewaschen. Der gebildete Feststoff wird in Isopropanol (25 ml) suspendiert und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Er wird dann abfiltriert und umkristallisiert. Die Titelverbindung wird als gelbes Pulver erhalten. Fp 190–92 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 3,86; 7,09; 7,34; 7,81–8,01; 8,17; 9,68; 10,24–10,53.

IR: 3337; 1606 cm⁻¹.

Anal: (C₂₁H₁₈N₆O₅S₂) C: Berechnet, 50, 60; Gefunden, 50, 77. H: Berechnet, 3,61; Gefunden, 3,78. N Berechnet, 16,87; Gefunden, 16, 57 .

Beispiel 7 Herstellung von N,N''-(1,3-Phenylen)bis[N-(p-tolyl)aminosulfonyl]



[0037] Eine Lösung von 1,3-Benzoldisulfonylchlorid (1 g, 363 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (20 ml) wird tropfenweise unter N₂-Atmosphäre zu einem Gemisch von p-Toluidin (1,55 g, 14,52 mmol) und Pyridin (0,59 ml, 7,26 mmol), gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (20 ml), und unter Magnetrühren bei Raumtemperatur gegeben. Das Rühren wird 17 Tage bei Raumtemperatur beibehalten. Wenn dieser Zeitraum verstrichen ist, wird die Lösung durch Rotationsverdampfung eingeengt und mit H₂O (50 ml) versetzt. Der Niederschlag, der sich bildet, wird dann durch Vakuumfiltration isoliert. Dieser Niederschlag wird dann zu einer Lösung von 5 % KOH (50 ml) gegeben. Das Gemisch wird 1 h magnetisch gerührt. Als Nächstes wird das Gemisch filtriert und dann mit 35 %iger HCl versetzt, bis der pH-Wert 1 beträgt. Der Niederschlag, der sich bildet, wird durch Vakuumfiltration gewonnen. Die Titelverbindung wird als weiße Nadeln erhalten. Fp: 189–90 °C.

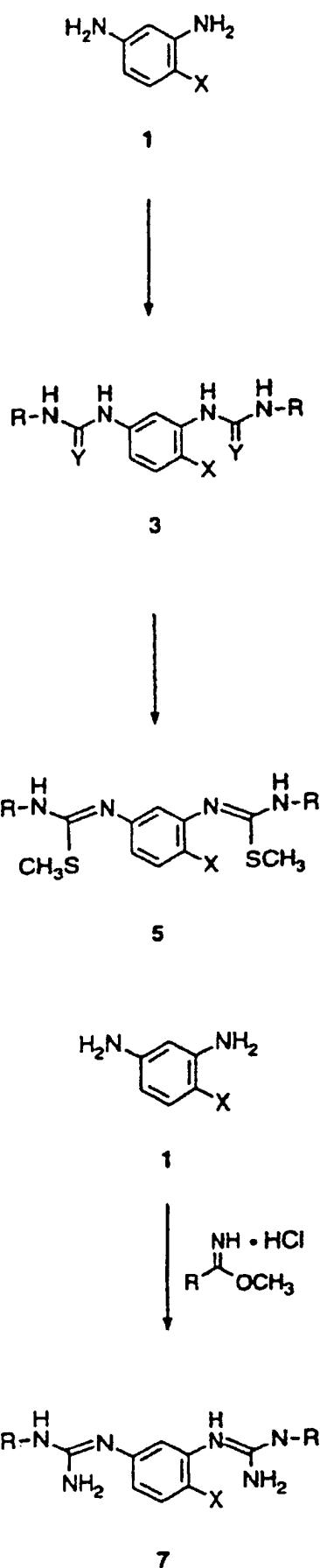
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 2,19; 6,88; 7,00; 7,68; 7,86; 8,16; 10,32.

IR: 3246; 1510; 1323; 811; 681 cm⁻¹.

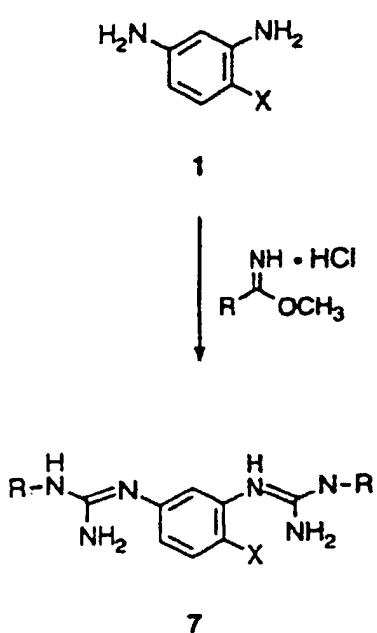
MS-DIP (70 eV) m/z: 416; 246; 106.

Anal: (C₂₀H₂₀N₂O₄S₂) C: Berechnet, 57, 69; Gefunden, 57, 71. H: Berechnet, 4,80; Gefunden, 4,97. N: Berechnet, 6,73; Gefunden, 6,79.

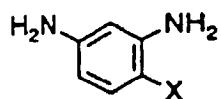
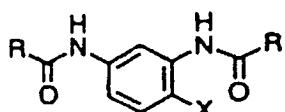
Reaktionsschema 1A



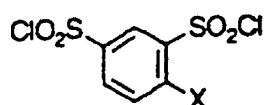
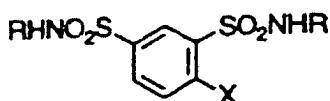
Reaktionsschema 1B



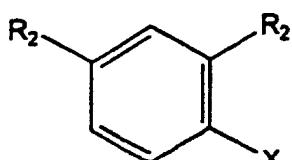
Reaktionsschema 1C

**1****9**

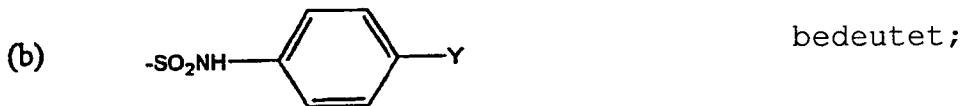
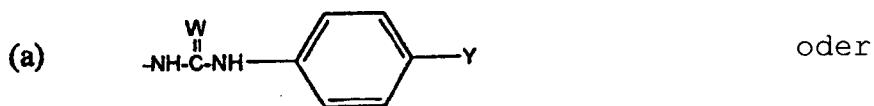
Reaktionsschema 2

**11****13****Patentansprüche**

1. Verbindung zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen, wobei diese eine Verbindung der Formel II

**II**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin:
 R_2



W

- (a) = O oder
- (b) = S bedeutet;

X

- (a) -H,
- (b) -CH₃ oder
- (c) -OCH₃ bedeutet; und

Y

- (a) -CH₃,
- (b) -Cl oder
- (c) -NO₂ bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)harnstoff],
 N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)harnstoff],
 N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(p-tolyl)harnstoff],
 N,N''-(4-Methyl-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)harnstoff],
 N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-chlorphenyl)thioharnstoff],
 N,N''-(4-Methoxy-1,3-phenylen)bis[N'-(4-nitrophenyl)thioharnstoff] oder
 N,N''-(1,3-Phenylen)bis[N'-(p-tolyl)aminosulfonyl].

3. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen, die eine Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, die 0,05 bis 25 Gew.-% der Verbindung umfasst.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, die 0,1 bis 10 Gew.-% der Verbindung umfasst.

6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines topischen Medikaments zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Herpesvirusinfektion das Herpex-simplex-Typ-1-, Herpex-simplex-Typ-2- oder Varicella-zoster-Virus ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen