



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 13 609 T2 2007.08.16**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 412 362 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 13 609.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/03250**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 745 634.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/008422**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.01.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 495/04 (2006.01)**

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0117583 19.07.2001 GB

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**REYNOLDS, Heulwen, Rachel, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; INGALL, Howard,
Anthony, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH, GB**

(54) Bezeichnung: **THIENO_{2,3}-döPYRIMIDINEDIONES ALS INHIBITOREN VON T-ZELLEN-PROLIFERATION**

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

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

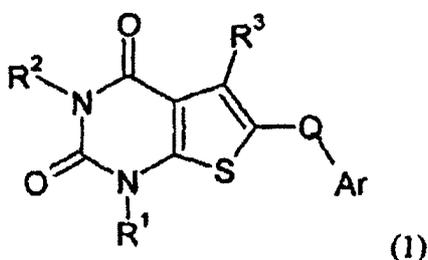
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Thieno[2,3-d]pyrimidindione, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten und deren Verwendung in der Therapie, insbesondere ihre Verwendung bei der Modulation von Autoimmunerkrankungen.

[0002] T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort; bei Autoimmunkrankheiten werden T-Zellen jedoch in unangemessener Weise gegen bestimmte Gewebe aktiviert und proliferieren – beispielsweise verursachen sie die mit rheumatoider Arthritis assoziiert Entzündung. Eine Inhibierung der Proliferation von T-Zellen ist bei der Modulation von Autoimmunkrankheiten von Nutzen. Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die bei der Modulation von Autoimmunkrankheiten von Nutzen sind.

[0003] Von den Verbindungen aus WO 2000/12514 und WO 2001/038489 ist bekannt, daß sie sich für die Modulation der Immunantwort eignen. Diese Anwendungen umfassen Verbindungen mit einem amidischem C-N- in der 5-Stellung des Thienopyrimidin-Ringsystems. Diese Verbindungen liegen als Rotamere vor, die sich aufgrund der Kombination von langsamen Drehungen um die amidische C-N-Bindung und um die Bindung vom amidischen Carbonyl zum Thienopyrimidin-Kern langsam ineinander umwandeln; die Umwandlungsgeschwindigkeit ist so langsam, daß sich die Isomere durch HPLC trennen lassen. Eine solche gehinderte Rotation bringt bei der Entwicklung einer pharmazeutischen Verbindung beträchtliche Probleme mit sich: lange Zeitspannen bis zur Einstellung eines Gleichgewichts deuten darauf hin, daß es zur Entstehung von verschiedenen rotameren Ausgangsmischungen kommen kann, wenn die Bedingungen beim abschließenden Schritt der Synthese variiert werden, was zu Problemen bei der Prüfung auf Reinheit und der Reproduktion der festen Form des rohen Arzneimittel führen kann. Darüber hinaus steht zu erwarten, daß rotamere Formen, die eine Lebenserwartung vergleichbar biologischen Halbwertszeiten haben, von metabolischen Prozessen unterschiedlich gehandhabt werden, was potentiell zur Bildung von strukturell verschiedenen Metaboliten führen könnte, deren biologische Wirkung und Anwendungssicherheit jeweils vollständig zu untersuchen und zu dokumentieren ist. Es wurde nun eine Klasse von Verbindungen mit einer amidischen -C-N-Gruppe oder sulfonamidischen -S-N-Gruppe in der 5-Stellung des Thienopyrimidin-Ringsystems gefunden, die eine interessante Wirksamkeit aufweisen und dennoch nicht die Probleme mit sich bringen, die mit den Verbindungen assoziiert werden, die bei Normalbedingungen als separate Rotamere vorliegen.

[0004] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel (1)



wobei:

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl stehen, die jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein können;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht;

[wobei Y für O, S oder NR₁₂ steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht);

und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino substituiertes C₁₋₆-Alkyl stehen];

Q für -CO- oder -C(R⁴)(R⁵)- steht (wobei R⁴ für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl steht und R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe steht);

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihaloalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen substituiert sein kann;

p für 1 bis 4 steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze bereitgestellt.

[0005] Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung wie oben definierte Verbindungen der Formel (1) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0006] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung versteht sich, daß Verbindungen der Formel 1 und deren Salze das Phänomen des Tautomerismus zeigen können, und daß die Formelzeichnungen in der vorliegenden Beschreibung nur eine der möglichen tautomeren Formen wiedergeben. Es versteht sich, daß die Erfindung alle tautomeren Formen einschließt und nicht auf eine der in den Formelzeichnungen verwendeten tautomeren Formen beschränkt ist. Die Formelzeichnungen in der vorliegenden Beschreibung können nur eine der möglichen tautomeren Formel wiedergeben, und es versteht sich, daß die Beschreibung alle möglichen tautomeren Formen der gezeichneten Verbindungen umfaßt und nicht nur die Formen, von denen hier eine graphische Darstellung möglich war.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft wie oben definierte Verbindungen der Formel 1 sowie deren Salze. Bei den für eine Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzung geeigneten Salzen wird es sich um pharmazeutisch annehmbare Salze handeln, es können jedoch auch andere Salze für die Herstellung der Verbindungen der Formel 1 und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze in Frage kommen. Erfindungsgemäße pharmazeutisch annehmbare Salze können beispielsweise Säureadditionssalze der wie oben definierten Verbindungen der Formel 1, die ausreichend basisch zur Bildung solcher Salze sind, einschließen. Zu diesen Säureadditionssalzen zählen zum Beispiel Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, die pharmazeutisch annehmbare Anion liefern, wie Salze mit Wasserstoffhalogeniden (insbesondere Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, von denen Salzsäure besonders bevorzugt ist) oder mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure. Geeignete Salze schließen Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Sulfate, Hydrogensulfate, Alkylsulfonate, Arylsulfonate, Acetate, Benzoate, Citrate, Maleate, Fumarate, Succinate, Lactates und Tartrate ein. Darüber hinaus lassen sich, wenn die Verbindungen der Formel 1 ausreichend sauer sind, pharmazeutisch annehmbare Salze mit einer anorganischen oder organischen Base bilden, die ein pharmazeutisch annehmbares Kation liefert. Solche Salze mit anorganischen oder organischen Basen schließen beispielsweise Alkalisalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalisalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Ammoniumsalze und beispielsweise Salze mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin ein.

[0008] Bevorzugte Salze schließen Säureadditionssalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Acetate, Fumarate, Maleate, Tartrate, Citrate, Oxalate, Methansulfonate und p-Toluolsulfonate, sowie Alkalisalze wie Natrium- und Kaliumsalze ein.

[0009] Weiterhin versteht sich, daß bestimmte Verbindungen der Formel (1) in solvatisierten Formen sowie nicht solvatisierten Formen vorliegen können, zum Beispiel hydratisierten Formen. Es versteht sich, daß die Erfindung alle diese solvatisierten Formen, die sich für die Therapie eignen, insbesondere für die bestimmten, im folgenden erwähnten therapeutischen Zwecke, umfaßt.

[0010] In der vorliegenden Beschreibung kann, wenn nicht anders angegeben, eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe bzw. eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyleinheit in einer Substituentengruppe jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

[0011] Ar kann über ein Ring-Kohlenstoffatom oder ein Ring-Stickstoffatom (vorausgesetzt dies führt nicht zu einer Quaternisierung) an die -C(R⁴)(R⁵)-Gruppe gebunden sein.

[0012] Man wird einsehen, daß in einer -C(R⁴)(R⁵)Ar-Gruppe R⁵ nur dann für eine Hydroxylgruppe stehen kann, wenn Ar über ein Kohlenstoffatom und nicht über ein Heteroatom an -C(R⁴)(R⁵) gebunden ist. Weiterhin versteht sich, daß in -C(O)Ar das Ar über ein Kohlenstoffatom und nicht über ein Heteroatom an die -C(O)-Einheit gebunden ist. Ein Hydroxyalkylrest kann mehr als eine Hydroxylgruppe enthalten, eine einzelne Hydroxylgruppe ist jedoch bevorzugt.

[0013] Zur Vermeidung von Zweifeln: ist Ar durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert, so sollen Ar hierbei die Dihydroversionen aromatischer Ringsysteme einschließen. So umfaßt es beispielsweise Thiazolyl und 2,3-Dihydrothiazolyl (wenn letzteres durch eine O- oder Thioxogruppe substituiert ist). In ähnlicher Weise schließt Ar beispielsweise 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl, 2,3-Dihydropyrazinyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl ein (wenn diese durch eine Oxo- oder Thioxogruppe substituiert sind).

[0014] Ar für einen 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem, wobei bis zu 4 Ringatome Heteroatome sein können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen, zwei, drei oder vier Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen) (zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl), C₁₋₄-Alkoxy (zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy), Halogen (zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Halogenalkyl, (zum Beispiel Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, 2-Fluorethyl, 2-Fluorpropyl oder 3-Fluorpropyl), Dihalogenalkyl, (zum Beispiel Difluormethyl, Dichlormethyl, Chlorfluormethyl, Dibrommethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2-Difluorpropyl oder 2,3-Difluorpropyl), Trihalogenalkyl, (zum Beispiel Trifluormethyl, Trichlormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2,2,2-Trifluorpropyl oder 2,2,3-Trifluorpropyl), C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, (zum Beispiel Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Methoxypropyl oder 3-Methoxypropyl), C₁₋₄-Alkylthio (zum Beispiel Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio oder n-Butylthio), C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl (zum Beispiel Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl), C₂₋₄-Alkanoyl (zum Beispiel Acetyl oder Propionyl), Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ (zum Beispiel Amino, N-Methylamino, N-Ethylamino, Di-N,N-methylamino oder N-Ethyl-N-methylamino), -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹ [zum Beispiel -CH₂N(R⁸)R⁹, -CH₂CH₂N(R⁸)R⁹ oder CH₂CH₂CH₂N(R⁸)R⁹], Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl (zum Beispiel Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder Propylsulfonyl), C₁₋₄-Alkylsulfinyl (Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl oder Propylsulfinyl), Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl (zum Beispiel Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl und Propylcarbamoyl) Di-C₁₋₄-alkylcarbamoyl (zum Beispiel Di-N,N-methylcarbamoyl, N-Ethyl-N-methylcarbamoyl oder Di-N,N-ethylcarbamoyl), Carboxyl und oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Ring, der bis zu 4 Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (zum Beispiel Phenyl, Pyrimidyl, Thienyl und Furanyl).

[0015] Das aromatische Ringsystem kann monocyclisch oder polycyclisch (zum Beispiel bicyclisch) sein; Beispiele hierfür sind Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Thiazolo[5,4-b]pyridyl und Benzotriazolyl.

[0016] Weitere Werte von R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², p, Q und Ar und Substituenten an Ar sind im folgenden näher definiert. Solche Werte können gegebenenfalls zusammen mit einer der im folgenden oder oben definierten Definitionen, Ansprüche oder Ausführungsformen verwendet werden.

[0017] Gemäß einem Aspekt steht Ar für einen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring.

[0018] Gemäß einem anderen Aspekt steht Ar für einen 8-, 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring.

[0019] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht Ar für einen 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring.

[0020] Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel 1, in denen Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem mit bis zu 4 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel steht, mit der Maßgabe, daß wenigstens 1 Ringstickstoff vorhanden ist, wobei der Ring gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist. Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen vorteilhaft sind.

[0021] Gemäß einem anderen Aspekt steht Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1 oder 2 Ringstickstoffatomen und gegebenenfalls einem Ringschwefelatom oder Ringsauerstoffatom oder mit 3 Ringstickstoffatomen, wobei der Ring gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist.

[0022] Gemäß einem anderen Aspekt steht Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem mit 1 oder 2 Ringstickstoffatomen und gegebenenfalls einem Ringschwefelatom, wobei der Ring gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist.

[0023] Gemäß einem anderen Aspekt steht Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem mit 2 Ringstickstoffatomen, wobei der Ring gegebenenfalls wie oben definiert substituiert ist.

[0024] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Phenyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl.

[0025] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]bipyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl.

[0026] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl.

[0027] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Phenyl und 2,3-Dihydropyrazinyl.

[0028] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl.

[0029] Gemäß noch einem anderen Aspekt ist Ar ausgewählt aus Imidazolyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Pyridopyrrolyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl oder 2,3-Dihydrobenzimidazolyl.

[0030] R^1 und R^2 stehen jeweils unabhängig voneinander für C_{1-6} -Alkyl, insbesondere C_{1-5} -Alkyl (zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), C_{3-6} -Alkenyl, insbesondere C_{3-4} -Alkenyl (zum Beispiel 1-Propenyl, 1-Butenyl, 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl), C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl (Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2-(Cyclopropyl)ethyl, 2-(Cyclobutyl)ethyl oder 2-(Cyclopentyl)ethyl) oder C_{3-6} -Cycloalkyl, insbesondere C_{5-6} -Cycloalkyl (Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl), die jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein können (zum Beispiel Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Chlorpropyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl).

[0031] Gemäß einem anderen Aspekt stehen, R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für C_{1-5} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkylmethyl, jeweils gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 Halogenatome.

[0032] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^1 für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropylmethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Chlorpropyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl.

[0033] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^1 für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl.

[0034] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^1 für 2-Methylpropyl.

[0035] Gemäß einem Aspekt steht R^2 für Methyl oder Trifluormethyl.

[0036] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^2 für Methyl.

[0037] Gemäß noch einem anderen Aspekt stehen R^{10} und R^{11} für C_{1-4} -Alkyl, das entweder unsubstituiert oder durch 1 oder 2 Substituenten substituiert ist.

[0038] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{10} für C_{1-4} -Alkyl gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy.

[0039] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{10} für Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl.

[0040] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{10} für Methyl, Ethyl oder 2-Hydroxyethyl.

[0041] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{10} für Methyl oder 2-Hydroxyethyl.

- [0042] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{10} für Methyl.
- [0043] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{11} für C_{1-4} -Alkyl gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy.
- [0044] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{11} für Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl.
- [0045] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{11} für Methyl oder 2-Hydroxyethyl.
- [0046] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{11} für C_{1-4} -Alkyl. Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{11} für Methyl.
- [0047] Gemäß einem anderen Aspekt steht R^{12} für Methyl oder Ethyl.
- [0048] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^{12} für Methyl.
- [0049] Gemäß noch einem anderen Aspekt weist R^3 die Formel $-\text{CON}(R^{10})\text{YR}^{11}$ auf.
- [0050] Gemäß einem anderen Aspekt steht Y für O.
- [0051] Gemäß einem anderen Aspekt steht R^3 für $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{Et})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{OEt})\text{Me}$, $-\text{CON}(\text{Et})\text{OEt}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OEt}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$, $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$ oder $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Et}$.
- [0052] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^3 für $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$ oder $-\text{CON}(\text{Et})\text{OMe}$.
- [0053] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^3 für $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$ oder $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OMe}$.
- [0054] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht R^3 für $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$.
- [0055] Gemäß einem anderen Aspekt stehen R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl.
- [0056] Gemäß noch einem anderen Aspekt steht Q für $-\text{CO}-$ oder $-\text{CH}_2-$.
- [0057] Gemäß einem Aspekt steht Q für $-\text{CO}-$.
- [0058] Gemäß einem anderen Aspekt steht Q für $-\text{CH}_2-$.
- [0059] Gemäß einem anderen Aspekt ist Ar unsubstituiert oder substituiert durch 1, 2 oder 3 Substituenten.
- [0060] Gemäß einem anderen Aspekt ist Ar unsubstituiert oder substituiert durch 1 oder 2 Substituenten.
- [0061] Gemäß einem anderen Aspekt enthält, wenn der Substituent an Ar für einen 5 oder 6gliedrigen aromatischen Ring steht, dieser Substituent an Ar bis zu 2 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Gemäß einem Aspekt ist er ausgewählt aus Furanyl, Thienyl, Phenyl und Pyrimidinyl. Gemäß einem anderen Aspekt ist er ausgewählt aus Pyrimidyl und Phenyl. Gemäß noch einem anderen Aspekt steht er für Phenyl.
- [0062] Beispiele für den von R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildeten Ringtyp schließen Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, Azepano, 1,4-Oxepano und 1,4-Diazepano ein. Gemäß einem anderen Aspekt ist der Ring ausgewählt aus Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.
- [0063] Beispiele für den von R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildeten Ringtyp schließen Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, Azepano, 1,4-Oxepano und 1,4-Diazepano ein. Gemäß einem anderen Aspekt ist der Ring ausgewählt aus Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.
- [0064] R^6 und R^7 stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C_{1-4} -Alkanoyl (zum Bei-

spiel Formyl, Acetyl oder Propionyl) oder C₁₋₄-Alkyl (zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl), oder bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring.

[0065] Gemäß noch einem anderen Aspekt stehen R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl.

[0066] R⁸ und R⁹ stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl (zum Beispiel Formyl, Acetyl oder Propionyl) oder C₁₋₄-Alkyl (zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl), oder bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring.

[0067] Gemäß noch einem anderen Aspekt stehen R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl.

[0068] Gemäß noch einem anderen Aspekt schließen Substituenten für Ar C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Hydroxylgruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Cyano, -NHR⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹ (wobei p für 1 oder 2 steht), Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy, oder einen 5 oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ein.

[0069] Gemäß noch einem anderen Aspekt schließen Substituenten für Ar Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Chlor, Fluor, Brom, Hydroxymethyl, Acetyl, Methylthio, Methoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Furanyl, Thienyl, Pyrimidyl, Phenyl, Cyano, Thioxo und Oxo ein.

[0070] Gemäß noch einem anderen Aspekt schließen Substituenten für Ar Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Chlor, Fluor, Brom, Acetyl, Methylthio, Methoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Phenyl, Pyrimidyl, Cyano, Thioxo und Oxo ein.

[0071] Gemäß einem Aspekt sind die Substituenten C₁₋₄-Alkyl, Halogen und vor allem Trifluormethyl, Oxo und Alkylthio.

[0072] Gemäß einem anderen Aspekt schließen die Substituenten Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Chlor, Fluor, Brom, Acetyl, Methylthio, Amino, Methylamino und Oxo ein.

[0073] Gemäß noch einem anderen Aspekt schließen die Substituenten Methyl, Propyl, 1-Methylethyl, Chlor, Acetyl, Methylthio, Methylamino und Oxo ein.

[0074] Gemäß noch einem anderen Aspekt sind die Substituenten Methyl, Chlor, Oxo und Methylthio.

[0075] Zu den besonderen Werten für Ar zählen 2,4,5-Trichlorimidazol-1-yl, 2-(1-Methylethyl)imidazol-1-yl, 2-Chlorimidazol-1-yl, 4,5-Dichlor-2-methylimidazol-1-yl, 4,5-Dichlor-2-hydroxymethylimidazol-1-yl, 2,4,5-Trichlor-2-methylimidazol-1-yl, 4,5-Dichlorimidazol-2-yl, 2-Brom-4,5-dichlorimidazol-2-yl, 2-Methylthioimidazol-1-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-4-yl, 1,3,5-Trimethylpyrazol-4-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-4-yl, 3-tert.-Butyl-5-methylpyrazol-4-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl, 5-Methyl-3-phenylpyrazol-4-yl, 5-Methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol-4-yl, 5-Methyl-3-(prop-2-yl)pyrazol-4-yl, 3,5-Methyl-1-phenylpyrazol-4-yl, 5-Dichlor-2,3-dihydro-2-oxothiazol-3-yl, 4-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-thiazol-3-yl, 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl, 2,4-Dimethyl-1-(prop-2-yl)pyrrol-3-yl, 2-Methoxycarbonyl-4-methylpyrrol-3-yl, 3-Methoxycarbonyl-2,5-dimethylpyrrol-3-yl, Phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2,3-Dihydro-6-methyl-3-oxopyrazinyl, Chinol-4-yl, Chinol-5-yl, 6-Fluorchinol-4-yl, 8-Fluorchinol-4-yl, 2-Methylchinol-4-yl, 3-Chlorchinol-4-yl, 2-Methylindol-3-yl, 7-Methylindol-3-yl, 5-Cyanoindol-1-yl, 1-Acetylindol-3-yl, Indazol-3-yl, 2-Methylbenzimidazol-1-yl, 2-Ethylbenzimidazol-1-yl, 2-Propylbenzimidazol-1-yl, 2-Methylthio-benzimidazol-1-yl, 2-Hydroxymethylbenzimidazol-1-yl, 2-Methylaminobenzimidazol-1-yl, 2-Aminobenzimidazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-3-yl, Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 2-Methylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl, 2-Methylpyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 2-(Methylthio)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 2-(Methylthio)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl, 1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl, 1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-3-yl, 2-Thioxo-2,3-dihydrobenzothiazol-3-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-3-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl, 5,6-Difluor-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl und 2-Oxo-1,3-thiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl.

[0076] Zu den besonderen Werten für Ar zählen Chinol-4-yl, 2-(1-Methylethyl)imidazol-1-yl, 2-Chlorimidazol-1-yl, 2-(Methylthio)imidazol-1-yl, 3-Chlorchinol-4-yl, 1-Acetylindol-3-yl, 2-Methylthiobenzimidazol-1-yl, 2-Methylaminobenzimidazol-1-yl, 2-Propylbenzimidazol-1-yl, Indazol-3-yl, 2-Methylpyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-3-yl und 1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl.

[0077] Eine besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für C₁₋₅-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkylmethyl steht;

R² für C₁₋₅-Alkyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht [wobei Y für O, S oder NR₁₂ steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht) und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0078] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für C₁₋₅-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht [wobei Y für O, S oder NR₁₂ steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht) und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0079] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem mit bis zu 4 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stick-

stoff, Sauerstoff und Schwefel steht, mit der Maßgabe, daß wenigstens 1 Ringstickstoff vorhanden ist, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy oder einem 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0080] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, stehen];

Q für -CO- oder CH₂- steht;

Ar ausgewählt ist aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Phenyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxylgruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy, oder einen 5 oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0081] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, stehen];

Q für -CO- oder CH₂- steht;

Ar ausgewählt ist aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Phenyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Chlor, Fluor, Brom, Hydroxymethyl, Acetyl, Methylthio, Methoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Furanyl, Thienyl, Pyrimidyl, Phenyl, Cyano, Thioxo und Oxo;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0082] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, stehen];

Q für -CO- oder CH₂- steht;

Ar für 2,4,5-Trichlorimidazol-1-yl, 2-(1-Methylethyl)imidazol-1-yl, 2-Chlorimidazol-1-yl-, 4,5-Dichlor-2-methylimidazol-1-yl, 4,5-Dichlor-2-hydroxymethylimidazol-1-yl, 2,4,5-Trichlor-2-methylimidazol-1-yl, 4,5-Dichlorimidazol-2-yl, 2-Brom-4,5-dichlorimidazol-2-yl, 2-Methylthioimidazol-1-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-4-yl, 1,3,5-Trimethylpyrazol-4-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-4-yl, 3-tert.-Butyl-5-methylpyrazol-4-yl, 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl, 5-Methyl-3-phenylpyrazol-4-yl, 5-Methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol-4-yl, 5-Methyl-3-(prop-2-yl)pyrazol-4-yl, 3,5-Methyl-1-phenylpyrazol-4-yl, 5-Dichlor-2,3-dihydro-2-oxothiazol-3-yl, 4-Chlor-2,3-dihydro-2-oxothiazol-3-yl, 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl, 2,4-Dimethyl-1-(prop-2-yl)pyrrol-3-yl, 2-Methoxycarbonyl-4-methylpyrrol-3-yl, 3-Methoxycarbonyl-2,5-dimethylpyrrol-3-yl, Phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2,3-Dihydro-6-methyl-3-oxopyrazinyl, Chinol-4-yl, Chinol-5-yl, 6-Fluorchinol-4-yl, 8-Fluorchinol-4-yl, 2-Methylchinol-4-yl, 3-Chlorchinol-4-yl, 2-Methylindol-3-yl, 7-Methylindol-3-yl, 5-Cyanoindol-1-yl, 1-Acetylindol-3-yl, Indazol-3-yl, 2-Methylbenzimidazol-1-yl, 2-Ethylbenzimidazol-1-yl, 2-Propylbenzimidazol-1-yl, 2-Methylthiobenzimidazol-1-yl, 2-Hydroxymethylbenzimidazol-1-yl, 2-Methylaminobenzimidazol-1-yl, 2-Aminobenzimidazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-3-yl, Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 2-Methylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl, 2-Methylpyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 2-(Methylthio)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 2-(Methylthio)imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl, 1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl, 1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-3-yl, 2-Thioxo-2,3-dihydrobenzothiazol-3-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-1-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-3-yl, 2-Oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl, 5,6-Difluor-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-yl oder 2-Oxo-1,3-thiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl steht;
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0083] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der Formel (1), in denen:

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₅-Cycloalkyl-(C₁₋₃)methyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl stehen; die jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein können;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht;

[wobei Y für O, S oder NR₁₂ steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht);

und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -C(R⁴)(R⁵)- steht (wobei R⁴ für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl steht und R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe steht);

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy substituiert sein kann;

p für 1 bis 4 steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze bereitgestellt.

[0084] Eine besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für C₁₋₅-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkylmethyl steht;

R² für C₁₋₅-Alkyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht [wobei Y für O, S oder NR¹² steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht) und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, NR⁶R⁷ und -CH₂NR⁸R⁹ substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bil-

den;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0085] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für C₁₋₅-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht [wobei Y für O, S oder NR₁₂ steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht) und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, NR⁶R⁷ und -CH₂NR⁸R⁹ substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0086] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino, stehen];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, NR⁶R⁷ und -CH₂NR⁸R⁹ substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0087] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁₋₄-Alkyl steht und R¹¹ für Methyl steht];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, NR⁶R⁷ und -CH₂NR⁸R⁹ substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit

dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0088] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁₋₄-Alkyl steht und R¹¹ für Methyl steht];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar ausgewählt ist aus Imidazolyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Pyridopyrrolyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkokycarbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Nitro, Cyano, NR⁶R⁷ und -CH₂NR⁸R⁹ substituiert sein kann;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0089] Eine andere besondere Klasse von Verbindungen sind die der Formel (1), in denen:

R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopropylmethyl steht;

R² für Methyl steht;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)OR¹¹ steht [wobei R¹⁰ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁₋₄-Alkyl steht und R¹¹ für Methyl steht];

Q für -CO- oder -CH₂- steht;

Ar ausgewählt ist aus Imidazolyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Pyridopyrrolyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Chlor, Fluor, Brom, Acetyl, Methylthio, Amino, Methylamino und Oxo substituiert sein kann;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0090] Besondere Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden:

6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylcarbonyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indazol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1-(2,2-Dimethylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(2-Chlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-6-[[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(2,3-Dihydro-2-oxobenzothiazol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[(3-Chlorchinolin-4-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1-(Cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1-(Cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluormethyl)phenylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(benzyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

4-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl(hydroxy)methyl]-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester;

1-Methyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(methoxymethylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester;

2,5-Dimethyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1-isobutyl-N-methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethoxy)-1-isobutyl-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid; und

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze ein.

Synthese von Verbindungen der Formel 1

[0091] Die Verbindungen der Formel 1 lassen sich nach einer Reihe von Verfahren darstellen, wie unten allgemein und ausführlicher in den Beispielen beschrieben. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel 1 werden als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt und sind im folgenden beschrieben. Die erforderlichen Ausgangsmaterialien lassen sich nach Standardvorschriften der organischen Chemie erhalten. Die Herstellung solcher Ausgangsmaterialien ist in den beigefügten nicht-einschränkenden Beispielen beschrieben. Alternativ dazu lassen sich die erforderlichen Ausgangsmaterialien durch Vorschriften analog den erläuterten, die dem Durchschnittsfachmann geläufig sind, erhalten.

[0092] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung läßt sich somit eine Verbindung der Formel (1) bilden, indem man eine Verbindung der Formel (1) entschützt, in welcher wenigstens 1 funktionelle Gruppe geschützt ist. So kann man beispielsweise Amino- oder Hydroxylgruppen während der zur Darstellung einer Verbindung der Formel (1) angewendeten Reaktionssequenz schützen.

[0093] Schutzgruppen können allgemein unter den in der Literatur beschriebenen bzw. dem Fachmann als für den Schutz der betreffenden Gruppe geeignet bekannten Gruppen ausgewählt werden und lassen sich durch herkömmliche Methoden einführen.

[0094] Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren abgespalten werden, das sich gemäß Literaturangaben oder den Kenntnissen des Chemikers zur Abspaltung der betreffenden Schutzgruppe eignet, wobei derartige Verfahren so gewählt werden, dass die Abspaltung der Schutzgruppe unter minimaler Störung von an anderer Stelle im Molekül vorhandenen Gruppen erfolgt.

[0095] Eine für eine Hydroxylgruppe geeignete Schutzgruppe ist beispielsweise eine Arylmethylgruppe (insbesondere Benzyl), eine Tri-(1-4C)-alkylsilylgruppe (insbesondere Trimethylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl), eine Aryldi-(1-4C)-alkylsilylgruppe (insbesondere Dimethylphenylsilyl), eine Diaryl-(1-4C)-alkylsilylgruppe (insbesondere tert.-Butyldiphenylsilyl), eine (1-4C)-Alkylgruppe (insbesondere Methyl), eine (2-4C)-Alkenylgruppe (insbesondere Allyl), eine (1-4C)-Alkoxyethylgruppe (insbesondere Methoxyethyl) oder eine Tetrahydropyranylgruppe (insbesondere Tetrahydrofuran-2-yl). Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen hängen natürlich von der ausgewählten Schutzgruppe ab. So kann man zum Beispiel eine Arylmethylgruppe wie eine Benzylgruppe beispielsweise durch Hydrieren über einem Katalysator wie Palladium auf Aktivkohle entfernen. Alternativ dazu kann man eine Trialkylsilyl- oder eine Aryldialkylsilylgruppe wie eine tert.-Butyldimethylsilyl- oder eine Dimethylphenylsilylgruppe beispielsweise durch Behandeln mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, oder mit einem Alkali- oder Ammoniumfluorid wie Natriumfluorid oder insbesondere Tetrabutylammoniumfluorid entfernen. Alternativ dazu läßt sich eine Alkylgruppe zum Beispiel durch Behandeln mit einem Alkali-(1-4C)alkylsulfid wie Natriumthioethoxid oder beispielsweise durch Behandeln mit einem Alkalidiarylphosphid wie Lithiumdiphenylphosphid oder beispielsweise durch Behandeln mit einem Bor- oder Aluminiumtrihalogenid wie Bortribromid entfernen. Alternativ dazu kann man eine (1-4C)-Alkoxyethylgruppe oder Tetrahydropyranylgruppe zum Beispiel durch Behandeln mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure entfernen.

[0096] Eine alternative, für eine Hydroxygruppe geeignete Schutzgruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine (2-4C)-Alkanoylgruppe (insbesondere Acetyl) oder eine Aroylgruppe (insbesondere Benzoyl). Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen hängen natürlich von der ausgewählten Schutzgruppe ab. So läßt sich beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalihydroxid, zum Beispiel Lithium- oder Natriumhydroxid, entfernen.

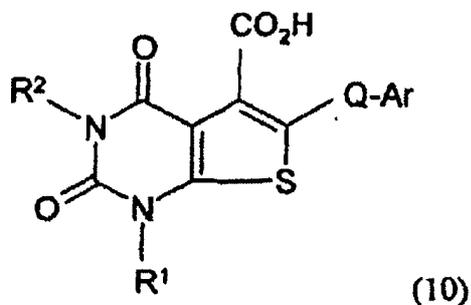
[0097] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Amino-, Imino- oder Alkylaminogruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, zum Beispiel eine (2-4C)-Alkanoylgruppe (insbesondere Acetyl), eine (1-4C)-Alkoxy-carbonylgruppe (insbesondere Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl), eine Arylmethoxycarbonylgruppe (insbesondere Benzoyloxycarbonyl) oder eine Aroylgruppe (insbesondere Benzoyl). Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen hängen natürlich von der ausgewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Aroylgruppe zum Beispiel durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base wie einem Alkalihydroxid, zum Beispiel Lithium- oder Natriumhydroxid, entfernen. Alternativ dazu läßt sich eine Acylgruppe wie eine tert.-Butoxycarbonylgruppe zum Beispiel durch Behandeln mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure

entfernen, und eine Arylmethoxycarbonylgruppe wie eine Benzyloxycarbonylgruppe kann zum Beispiel durch Hydrieren über einem Katalysator wie Palladium auf Aktivkohle entfernt werden.

[0098] Das Schützen und Entschützen funktioneller Gruppen ist in 'Protective Groups in Organic Chemistry', herausgegeben von J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) und 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2. Auflage; T. W. Greene und P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) umfassend beschrieben.

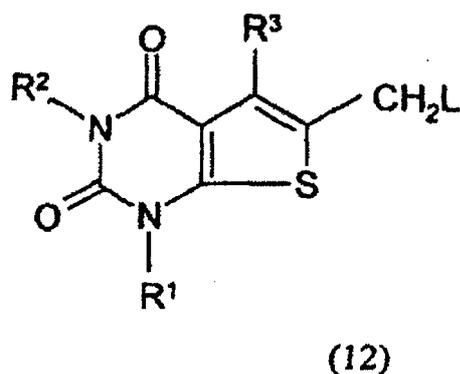
[0099] Eine Verbindung der Formel (1), oder eine Verbindung der Formel (1), in der wenigstens eine funktionelle Gruppe geschützt ist, lässt sich unter Anwendung eines der folgenden Verfahren darstellen:

a) Wenn R^3 die Formel $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$ aufweist, Umsetzen einer Verbindung der Formel (10):



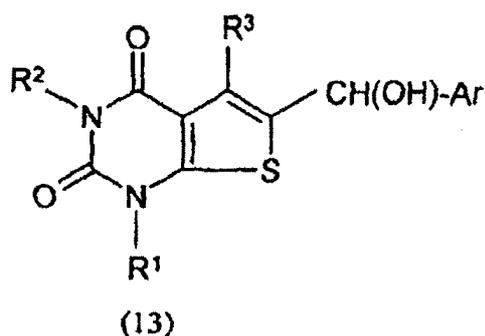
mit einer Verbindung der Formel $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$

b) Wenn Q für Methylen steht, Umsetzen einer Verbindung der Formel (12):

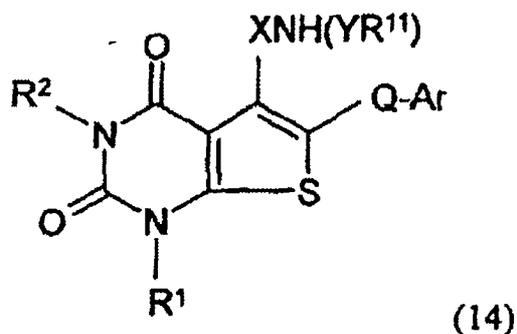


mit einer Verbindung der Formel Ar;

c) Wenn Q für Methylen steht, Reduzieren einer Verbindung der Formel (13):



d) Umsetzen einer Verbindung der Formel (14):



mit einer Verbindung der Formel L'-R¹⁰; oder
e) Umwandlung einer Verbindung der Formel (1) in eine andere Verbindung der Formel (1);

wobei L und L' für Abgangsgruppen stehen, X für -CO- steht und R¹, R², R³, R¹⁰, Q und Ar wie oben definiert sind und funktionelle Gruppen jeweils gegebenenfalls geschützt sind;
worauf gegebenenfalls nach a), b), c), d) oder e) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umgewandelt wird und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gebildet wird.

[0100] Die Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel (10) und HN(R¹⁰)Y(R¹¹) erfolgt zweckmäßigerweise unter Reaktionsbedingungen, bei denen eine Amidbindung gebildet wird, zum Beispiel in Gegenwart eines Kupplungsmittels wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)ethylcarbodiimid. Gegebenenfalls kann man eine Base einsetzen, vorzugsweise eine organische Base wie Triethylamin. Als Lösungsmittel eignen sich gewöhnlich aprotische Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder chlorierte Lösungsmittel, zum Beispiel Dichlormethan oder Trichlormethan. Zusätzlich kann eine Verbindung, die diese Art von Umsetzung mit Ausbildung einer Amidbindung katalysiert, wie 1-Hydroxybenzotriazol, vorhanden sein. Die Temperatur liegt gewöhnlich im Bereich von etwa -30°C bis etwa 60°C, vorzugsweise bei oder um Raumtemperatur.

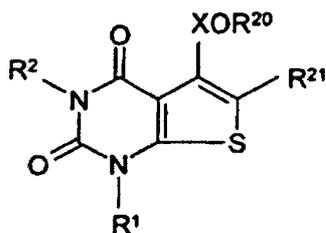
[0101] Die Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel (12) und Ar erfolgt normalerweise in Gegenwart einer starken Base wie Natriumhydrid. Als Abgangsgruppen eignen sich beispielsweise Halogene, insbesondere Brom. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, vorzugsweise bei oder um Raumtemperatur, durchgeführt. Unter gewissen Umständen, zum Beispiel wenn Ar Ringstickstoffatome enthält, die nicht deprotoniert werden müssen, kann man eine mildere Base wie Natriumhydrogencarbonat verwenden. Die Umsetzung kommt zweckmäßigerweise zur Darstellung von Verbindungen zur Anwendung, in denen Ar über ein Ringstickstoffatom gebunden ist. Es ist jedoch auch möglich, dieses Verfahren zur Darstellung einer Verbindung anzuwenden, in welcher Ar über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist. Dies läßt sich durch Verwendung einer starken Base und eines Zinksalzes wie Zinkchlorid und gegebenenfalls Natriumiodid als Katalysator erreichen.

[0102] Eine Verbindung der Formel (13) läßt sich unter im Stand der Technik bekannten Standardbedingungen für die Reduktion von Hydroxylgruppen zur entsprechenden Methylenverbindung reduzieren. So kann sie beispielsweise mit einer Säure wie Trifluoressigsäure protoniert und mit einem Trialkylsilan reduziert werden. Alternativ dazu könnte man die Hydroxylgruppe in eine bessere Abgangsgruppe wie Mesylat oder Tosylat umwandeln und die auf diese Weise erhaltene Verbindung in einem nicht -hydroxylichen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, mit einem Katalysator wie Palladium auf Aktivkohle, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und einem Druck von 1 bis 5 bar, hydrieren.

[0103] Die Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel (14) und einer Verbindung der Formel L'-R¹⁰ erfolgt zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel wie Aceton oder THF in Gegenwart einer milden Base, zum Beispiel einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat. Die Umsetzung kann im Temperaturbereich von 0°C bis Rückfluß durchgeführt werden. Die Abgangsgruppe L' ist insbesondere Halogen, zum Beispiel Iod.

[0104] Eine Verbindung der Formel (1) läßt sich durch chemische Modifikation aus einer anderen Verbindung der Formel (1) darstellen. So kann man zum Beispiel eine Verbindung der Formel (1), in welcher Q für Methylen steht, zu einer Verbindung der Formel (1) oxidieren, in welcher Q für Carbonyl steht. Ein bevorzugtes Oxidationsmittel ist 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran. Unter gewissen Umständen läßt sich eine Oxidation bewirken, indem man die Methylenverbindung Luft aussetzt.

[0105] Zwischenprodukte der Formeln (10) und (12) lassen sich aus einer Verbindung der Formel (15) bilden:



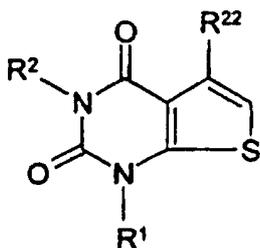
(15)

in welcher R^{20} für C_{1-6} -Alkyl, beispielsweise Methyl oder Ethyl, steht und R^{21} entweder für $-CH_2L$ (wobei L wie oben definiert ist) oder $-CH(OH)Ar$ steht.

[0106] Eine Verbindung der Formel (15), in welcher R^{21} is $-CH_2L$ steht, läßt sich unter ähnlichen Bedingungen wie oben für Verfahren b) beschrieben mit Ar umsetzen.

[0107] Ist Ar in einer Verbindung der Formel (10) oder (12) über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, so läßt sich eine Verbindung der Formel (15), in welcher R^{21} für $-CH(OH)Ar$ steht, unter ähnlichen Bedingungen wie oben für Verfahren c) beschrieben reduzieren. Zur Bildung einer Verbindung der Formel (12) wird $-XOR^{20}$ dann in R^3 umgewandelt, indem man R^{20} entfernt und gegebenenfalls das oben beschriebene Verfahren a) anwendet.

[0108] Eine Verbindung der Formel (13) oder (15), in welcher R^{21} für $-CH(OH)Ar$ steht, läßt sich bilden, indem man eine Verbindung der Formel (16):

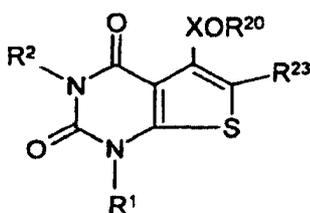


(16)

(in welcher R^{22} für R^3 bzw. $-CO_2R^{20}$ steht) in Gegenwart einer starken Base wie einem Lithiumdialkylamid, zum Beispiel Lithiumdiisopropylamid, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und zunächst bei niedriger Temperatur wie $-78^\circ C$ mit einer Verbindung der Formel $Ar-CHO$ umsetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen läßt.

[0109] Eine Verbindung der Formel (14) läßt sich bilden, indem man eine Verbindung der Formel (10) oder (12) gegebenenfalls unter den in a) beschriebenen Reaktionsbedingungen mit einer Verbindung der Formel $H_2N(YR^{11})$ umsetzt.

[0110] Die Zwischenprodukte (15) werden im allgemeinen aus einer Verbindung der Formel (17) dargestellt:



(17)

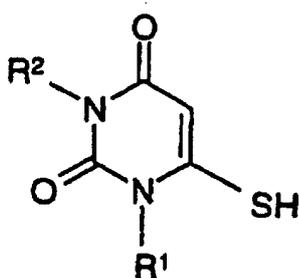
in welcher R^{23} für Wasserstoff oder Methyl steht.

[0111] Eine Verbindung der Formel (15), in welcher R^{21} für $-CH(OH)Ar$ steht, läßt sich darstellen, indem man eine Verbindung der Formel (17), in welcher R^{23} für Wasserstoff steht, unter Anwendung der oben für die Um-

setzung einer Verbindung der Formel (16) mit einer Verbindung der Formel Ar-CHO beschriebenen Bedingungen mit Ar-CHO umgesetzt.

[0112] Eine Verbindung der Formel (15), in welcher R^{21} für $-\text{CH}_2\text{L}$ steht, lässt sich aus einer Verbindung der Formel (17), in welcher R^{23} für Methyl steht, beispielsweise durch Halogenierung darstellen. Steht L für Brom, so kann man die Methylgruppe unter Anwendung eines Standardbromierungsmittels wie N-Bromsuccinimid unter im Stand der Technik bekannten Standardbedingungen bromieren.

[0113] Eine Verbindung der Formel (17), in welcher X für $-\text{CO}-$ steht und R^{23} für Wasserstoff steht, lässt sich bilden, indem man zunächst mit einem Brombrenztraubensäurealkylester wie Brombrenztraubensäureethylester in Gegenwart einer milden Base wie einem Alkalicarbonat, beispielsweise Kaliumcarbonat, in einem polaren Lösungsmittel, zum Beispiel DMF, bei einer Temperatur zwischen 5°C und 50°C eine Verbindung der Formel (18):

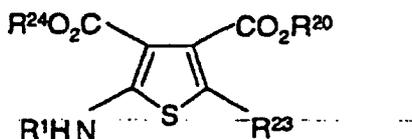


(18)

bildet und dann zweitens das auf diese Weise erhaltene Addukt in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen -20°C und 50°C , vorzugsweise zwischen 0°C und 25°C , mit einer Lewis-Säure, vorzugsweise Titan-tetrachlorid, behandelt.

[0114] Eine Verbindung der Formel (17), in welcher X für $-\text{CO}-$ steht und R^{23} für Methyl steht, lässt sich bilden, indem man zunächst eine Verbindung der Formel (18) mit einem 3-Brom-2-oxobuttersäurealkylester wie 3-Brom-2-oxobuttersäuremethylester in Gegenwart einer milden Base wie einem Alkalicarboxylat, zum Beispiel Natriumacetat, in einem polaren Lösungsmittel wie DMF, oder vorzugsweise Wasser, bei einer Temperatur zwischen 5°C und 50°C umsetzt und dann zweitens das auf diese Weise erhaltene Addukt in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen -20°C und 50°C , vorzugsweise zwischen 0°C und 25°C , mit einer Lewis-Säure, vorzugsweise Titan-tetrachlorid, behandelt.

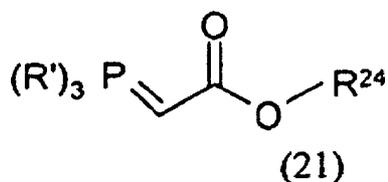
[0115] Eine Verbindung der Formel (17), in welcher X für $-\text{CO}-$ steht, lässt sich auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (19):



(19)

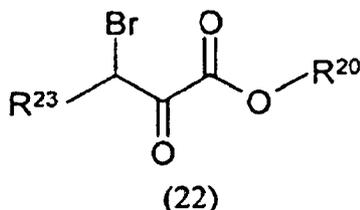
(in welcher R^{24} für C_{1-4} -Alkyl, zum Beispiel Ethyl, steht) mit Acetylcyanat in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Toluol, bei einer Temperatur von 0°C bis 50°C und anschließende Behandlung des Produkts dieser Umwandlung mit einer Lösung von einem Metallalkoholat in dem Alkanol (zum Beispiel Natriummethanolat in Methanol) bei einer Temperatur von 0°C bis 30°C in Gegenwart einer Verbindung der Formel $\text{R}^2\text{-L}^1$ (wobei L^1 für eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Iodid, steht) bilden.

[0116] Eine Verbindung der Formel (19) lässt sich durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (20): $\text{R}^1\text{-N-S}$ mit einer Wittig-Verbindung, zum Beispiel einer Verbindung der Formel (21):



(wobei R' für Phenyl oder substituiertes Phenyl wie TolyI steht)

in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel THF, bei einer Temperatur von 20°C bis 80°C, und Behandeln des auf diese Weise erhaltenen Addukts in situ mit einer Verbindung der Formel (22):



bei einer Temperatur von -78°C bis 60°C darstellen.

[0117] Die Verbindungen der Formel (1) oben können in ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate oder Prodrugs umgewandelt werden.

[0118] Dem Fachmann wird bewußt sein, daß es manchmal erforderlich sein kann, funktionelle Gruppen in den Zwischenprodukten während der Umsetzungen zu schützen, um Nebenreaktionen zu verhindern. Die Texte, auf die oben in der Diskussion der Schutzgruppen Bezug genommen wurde, geben Hinweise zu geeigneten Schutzgruppen und deren Einführung und Entfernung.

[0119] Bestimmte Verbindungen der Formel (1) können in stereoisomeren Formen existieren. Es versteht sich, daß die Erfindung sich auf alle geometrischen und optischen Isomere einschließlich von Atropisomeren der Verbindungen der Formel (1) und Gemische davon einschließlich Racematen erstreckt. Tautomere und Gemische davon bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0120] Isomere können nach herkömmlichen Methoden, z.B. Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Enantiomere können durch Trennung eines racemischen oder anderen Gemischs der Verbindungen nach herkömmlichen Methoden (z.B. chirale Hochleistungsflüssigchromatographie (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)) isoliert werden. Alternativ dazu kann man die gewünschten optischen Isomere durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven Edukte unter racemisierungsfreien Bedingungen oder durch Derivatisierung, beispielsweise mit einer homochiralen Säure und anschließende Trennung der diastereomeren Derivate mit üblichen Mitteln (z.B. HPLC, Chromatographie an Siliciumoxid) oder mit achiralen Edukten und chiralen Reagenzien herstellen. Alle Stereoisomere fallen in den Schutzbereich der Erfindung.

[0121] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach üblichen Methoden aus ihren Reaktionsmischungen isoliert werden.

[0122] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvoll, da sie bei Menschen und Tieren pharmakologisch wirksam sind. Sie sind daher als Pharmazeutika zur Verwendung bei der (prophylaktischen) Behandlung von Autoimmunkrankheiten, entzündlichen, proliferativen und hyperproliferativen Krankheiten und immunologisch vermittelten Krankheiten einschließlich Abstoßung transplanterter Organe oder Gewebe und AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) indiziert.

[0123] Beispiele für diese Beschwerden sind:

(1) (Atemwege) obstruktive Erkrankungen der Atemwege einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD); Asthma, wie z.B. Bronchialasthma, allergisches Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma und stauballergisches Asthma, insbesondere chronisches oder inveteriertes Asthma (z.B. Spätasthma und Überempfindlichkeit der Atemwege); Bronchitis; akute, allergische, atrophische Rhinitis und chronische Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophische Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca und Rhinitis medicamentosa; membranöse Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser und pseudo-membranöser Rhinitis und skrofulöser Rhinitis; saisonale Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) und vasomotorischer Rhinitis; Sarkoidose, Drescherkrankheit und verwandte Krankheiten, Lun-

genfibrose und idiopathische interstitielle Pneumonie;

(2) (Knochen und Gelenke) rheumatoide Arthritis, seronegative Spondyloarthropathien (einschließlich Spondylitis ankylosans, Arthritis psoriatica und Reiter-Krankheit), Behcet-Krankheit, Sjogren-Syndrom und systemische Sklerose;

(3) (Haut) Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis und andere Arten von Ekzemen, seborrhoische Dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullöser Pemphigus, Epidermolysis bullosa, Urticaria, Angioödem, Gefäßentzündungen, Erytheme, kutane Eosinophilien, Uveitis, Alopecia areata und Frühjahrskonjunktivitis;

(4) (Magen-Darm-Trakt) Coeliacie, Proctitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastozytose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, nahrungsbedingte Allergien mit Wirkung auf darmferne Stellen, z.B. Migräne, Rhinitis und Ekzem;

(5) (andere Gewebe und systemische Krankheiten) multiple Sklerose, Artherosklerose, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, Hashimoto-Thyroiditis, Myasthenia gravis, Typ I Diabetes, nephrotisches Syndrom, Eosinophilia fasciitis, Hyper-IgE-Syndrom, lepromatöse Lepra, Sezary-Syndrom und idiopathische thrombozytopenische Purpura;

(6) (Allotransplantat-Abstoßung) akut und chronisch, beispielsweise nach Transplantation von Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, Haut- und Hornhaut; und chronische Graft-Versus-Host-Reaktion; und

(7) Krebs.

[0124] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel (1) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0125] Gemäß einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Inhibierung der Proliferation von T-Zellen bereit.

[0126] Gemäß einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Inhibierung der Proliferation von T-Zellen bereit.

[0127] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt, der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0128] Es wird erwartet, daß die Prophylaxe für die Behandlung von Personen, bei denen die entsprechende Krankheit bzw. das entsprechende Leiden bereits einmal aufgetreten ist oder bei denen sonst ein erhöhtes Risiko der entsprechenden Krankheit bzw. des entsprechenden Leidens angenommen wird, besonders relevant ist. Zu den Personen, bei denen das Risiko des Auftretens einer bestimmten Krankheit bzw. eines bestimmten Leidens besteht, gehören im allgemeinen diejenigen, bei denen die Krankheit bzw. das Leiden bereits in der Familie aufgetreten ist, oder diejenigen, die gemäß genetischen Tests oder genetischem Screening für die Krankheit bzw. das Leiden besonders anfällig sind.

[0129] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Krankheit. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis der Verbindung der Formel (1) zur Erzielung von Immunsuppression jedoch im Bereich von 0,1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 mg/kg, besonders bevorzugt 0,5 mg/kg und noch weiter bevorzugt 1 mg/kg bis einschließlich 30 mg/kg. Zur Behandlung von obstruktiven Erkrankungen der Atemwege liegt die Tagesdosis der Verbindung der Formel (1) üblicherweise im Bereich von 0,001 mg/kg bis 30 mg/kg.

[0130] Die Verbindungen der Formel (1) und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon können für sich alleine angewandt werden, werden jedoch im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (1) bzw. das Salz bzw. das Solvat (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach Verabreichungsweg enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt weniger als 80 Gew.-%, z.B. von 0,10 bis 70 Gew.-%, und noch weiter bevorzugt weniger als 50 Gew.-% Wirkstoff, wobei sich alle Prozentangaben auf die Gesamtzusammensetzung beziehen.

[0131] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0132] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0133] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann topisch (z.B. über die Lunge und/oder die Atemwege oder über die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z.B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen, oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden.

[0134] Die Fähigkeit von Verbindungen zur Inhibierung der Proliferation von PMA/ionomycin-stimulierten peripheren mononuklearen Blutzellen läßt sich zum Beispiel unter Anwendung der unten beschriebenen Vorschrift bestimmen:

Inhibierung der Proliferation von PMA/ionomycin-stimulierten peripheren mononuklearen Blutzellen

[0135] Der Assay auf Proliferation von durch Phorbol-12-myristat-13-acetat (PMA)/Ionomycin stimulierte peripheren mononuklearen Blutzellen (PBMC) proliferation wurde in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen mit flachem Boden durchgeführt. Die Verbindungen wurden als 10-mM-Stammlösungen in Dimethylsulfoxid zubereitet. Eine 50fache Verdünnung hiervon wurde in RPMI-Kulturmedium zubereitet, und von dieser Lösung wurden Reihenverdünnungen angefertigt. 10 µl der 50fach verdünnten Stammlösung wurden in die Vertiefung gegeben, wodurch man Assaykonzentrationen erhielt, die bei 9,5 µM begannen und niedriger wurden. In jede Vertiefung wurde 1×10^5 PBMC, gewonnen aus humanem peripheren Blut eines einzelnen Spenders, in RPMI1640-Medium ergänzt mit 10% Humanserum, 2 mM Glutamin und Penicillin/Streptomycin gegeben. PMA (0,5 ng/ml Endkonzentration) und Ionomycin (500 ng/ml Endkonzentration) wurden zu diesen Zellen in ergänztem RPMI1640-Medium (wie oben) gegeben, so daß das Endvolumen des Assays 0,2 ml betrug. Die Zellen wurden bei 72 Stunden lang 37°C in einer angefeuchteten Atmosphäre von 5% Kohlendioxid inkubiert. Die letzten 6 Stunden der Inkubation wurde ^3H -Thymidin (0,5 µCi) zugesetzt. Dann wurde die von den Zellen aufgenommene Radioaktivität bestimmt und dies als Maß der Proliferation genommen.

[0136] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Beispiele in dem obigen Test einen IA_{50} -Wert von unter 1×10^{-6} M zeigen. In den folgenden spezifischen Beispielen hatte Beispiel 2 einen IA_{50} von $5,88 \times 10^{-9}$ M, und Beispiel 7 hatte einen IA_{50} von $3,46 \times 10^{-8}$ M in dem obigen Test.

[0137] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele erläutert, in denen, sofern nicht anders angegeben, folgendes gilt:

- (i) Verdampfungen wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum durchgeführt und die Aufarbeitung erfolgte nach Entfernung von verbliebenen Feststoffen wie Trockenmitteln durch Filtration;
- (ii) Arbeitsschritte wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, das heißt im Bereich von 18–25°C und in einer Atmosphäre eines inerten Gases wie Argon oder Stickstoff;
- (iii) Ausbeuten sind nur zur Veranschaulichung angegeben und entsprechend nicht zwingend dem maximal Erreichbaren;
- (iv) Die Strukturen der Endprodukte der Formel (1) wurden durch Kernmagnetresonanz (in der Regel durch Protonenmagnetresonanz) (NMR) und Massenspektrotechniken bestätigt; Werte der chemischen Verschiebung in der Protonenmagnetresonanz wurden auf der Delta-Skala gemessen und die Peak-Multiplizitäten sind wie folgt angegeben: s, Singulett, d, Duplett, t, Triplett, m, Multiplett, br, Breit; q, Quartett, Quintett;
- (v) Zwischenstufen wurden nicht generell vollständig charakterisiert und die Reinheit wurde durch Dünnschichtchromatographie (Thin Layer Chromatography, TLC), High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), Massenspektrometrie (MS), Infrarot- (IR) oder NMR-Analyse untersucht;

Abkürzungen

2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	DDQ
Dimethylformamid	DMF
m-Chlorperoxybenzoesäure	mCPBA
Tetrahydrofuran	THF

Beispiel 1

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-3,6-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno-[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0138] 6-Mercapto-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (50 g) wurde in einer Lösung von Natriumacetat (95,6 g) in Wasser (1,5 l) gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 3-Brom-2-oxo-buttersäuremethylester (44,6 g) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung gründlich mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und zu einem Öl eingedampft.

[0139] Das Öl (75,1 g) wurde in Methylenchlorid (800 ml) gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre in einem Eisbad gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde langsam Titan-tetrachlorid (43,3 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang in dem Eisbad und dann 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam in kräftig gerührtes Eiswasser (2 l) gegossen, und die auf diese Weise erhaltene Suspension wurde dann mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand wurde chromatographiert ($\text{SiO}_2/1:1$ Essigsäureethylester-Isohexan), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (42 g) erhielt. Verreiben mit Isohexan lieferte ein weißes Pulver.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,98 (6H, d), 2,23–2,41 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,4 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,96 (3H, s).

b) 6-(Brommethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0140] Eine Lösung des Produkts von Schritt a) (10 g) und N-Bromsuccinimid (5,74 g) in Chloroform (350 ml) wurde unter Bestrahlen mit einer Wolframlampe 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Isohexan:Ether (1:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein weißes Pulver (8,29 g) erhielt.

MS (APCI) 390/391 $[\text{M} + \text{H}]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,00 (6H, d), 2,31 (1H, Septett), 3,39 (3H, s), 3,76 (2H, dd), 3,99 (3H, s), 4,66 (2H, s).

c)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0141] 4,5-Dichlor-2-methylimidazol (1,3 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur tropfenweise zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,34 g, 60%) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) gegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung des Produkts von Schritt b) (3,35 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) zugetropft, und der Ansatz wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 50–100% Essigsäureethylester in Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff (2,28 g) erhielt.

MS (APCI) 459/460 $[\text{M} + \text{H}]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,97 (6H, d), 2,26 (1H, Septett), 2,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,73 (2H, d), 3,99 (3H, s), 5,26 (2H, s).

d)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0142] Natriumhydroxid (7,3 ml einer wäßrigen 1 M Lösung) und anschließend Methanol (4 ml) wurden zu einer Lösung des Produkts von Schritt c) (2,28 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) gegeben, und es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwen-

ung eines Gradienten von 2–5% Ethanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff (1,68 g) erhielt.

MS (APCI) 445/447 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,96 (6H, d), 2,22 (1H, Septett), 2,37 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,78 (2H, d), 5,78 (2H, s), 15,51 (1H, br.s).

e)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0143] 1-Hydroxybenzotriazol (0,077 g) wurde zu einer Lösung des Produkts von Schritt d) (0,128 g) in Dichlormethan (20 ml) gegeben. Nach 10 min Rühren wurde mit 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (0,11 g) was added. Nach 30 min Rühren wurden N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (0,056 g) und Triethylamin (0,08 ml) zugegeben, und es wurde weitere 20 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0–10% Ethanol in Dichlormethan als Laufmittel auf gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,095 g) erhielt.

MS (ESI) 488,09 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,97–0,99 (6H, m), 2,26 (1H, Septett), 2,40 + 2,43 (2 × s Verhältnis 3:1, 3H), 3,39 (3H, s), 3,11 + 3,43 (2 × s Verhältnis 1:3, 3H), 3,49 + 3,97 (2 × s, Verhältnis 3:1, 3H), 3,65 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 5,10–5,23 (2H, m).

Beispiel 2

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0144] 6-Mercapto-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (49,5 g) wurde in trockenem DMF (900 ml) gelöst und mit Brombrenztraubensäureethylester (30 ml) und dann unter Rühren weiter mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (15,954 g) versetzt. Die Mischung wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser (5 l) gegossen. Die wäßrige Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dann gründlich mit Essigsäureethylester extrahiert. Der organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO₄) und im Hochvakuum eingedampft, worauf eine halb feste Masse zurückblieb. Ein Teil dieser halbfesten Masse (24 g) wurde in Methylenchlorid (500 ml) gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre in einem Eisbad gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde langsam mit Titantetrachlorid (13,5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h in dem Eisbad und dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam in kräftig gerührtes Eiswasser (1,5 l) gegossen, und die auf diese Weise erhaltene Suspension wurde dann mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum eingengt und der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂/1:1 Essigsäureethylester-Isohexan), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen hellgelben Feststoff (15 g) erhielt.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,0 (6H, d), 1,4 (3H, t), 2,31–2,45 (1H, m), 3,4 (3H, s), 3,8 (2H, d), 4,4 (2H, q), 7,28 (1H, s).

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-(hydroxy 4-chinolinyl-methyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]-pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0145] Eine Lösung von Lithiumdiisopropylamid (5,52 g) in wasserfreiem THF (80 ml) wurde bei –78°C und unter Stickstoff im Verlauf von 1 h tropfenweise zu einer gerührten Lösung des Produkts von Schritt a) (8,02 g) und 4-Chinolin-carboxaldehyd (8,12 g) in wasserfreiem THF (80 ml) gegeben. Die Mischung wurde 1 h bei –78°C weitergerührt und dann mit Eisessig (10 ml) gequench, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulen chromatographie unter Verwendung von 3:2 Essigsäureethylester/Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff (7,35 g) erhielt.

MS (ESI) 468 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,85 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,43 (3H, t), 2,10–2,16 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,49 (1H, dd), 3,61 (1H, s, br), 3,71 (1H, dd), 4,48 (2H, Quartett), 6,78 (1H, s), 7,52 (1H, t), 7,72 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,17 (1H, d), 9,02 (1H, d)

c) 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0146] Trifluoressigsäureanhydrid (3,33 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff zu einer Lösung des Produkts von Schritt b) (7,34 g) und Triethylamin (6,56 ml) in wasserfreiem THF (150 ml) gegeben, und die Mischung wurde 15 min gerührt. 10% Palladium auf Aktivkohle (500 mg) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 20 h bei 1 bar hydriert. Es wurde über Celite filtriert, wobei mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) und dann mit Essigsäureethylester (300 ml) gewaschen wurde. Das organische Material wurde mit Essigsäureethylester (150 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 1:1 Essigsäureethylester/Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff (5,90 g) erhielt.

MS (ESI) 452 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,90 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,10–2,16 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,64 (2H, d), 4,45 (2H, q), 4,61 (2H, s), 7,29 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,75 (1H, t), 8,11 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,89 (1H, d)

d)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0147] Eine Lösung des Produkts von Schritt c) (5,89 g) in THF (150 ml) und Methanol (23 ml) wurde unter Stickstoff durch wiederholtes Evakuieren und Spülen mit Stickstoff entgast. 1 M Natriumhydroxid (18 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 18 h gerührt. Der auf diese Weise erhaltene feste Niederschlag wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und im Vakuum eingeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff (5,06 g) erhielt.

MS (ESI) 424 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,81 (6H, d), 2,10–2,15 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,56 (2H, d), 4,56 (2H, s), 7,52 (1H, dd), 7,57 (1H, td), 7,74 (1H, td), 8,00 (1H, dd), 8,83 (1H, d)

e) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0148] Eine Suspension des Produkts von Schritt d) (157 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit 1-Hydroxybenzotriazolhydrate (108 mg) versetzt, und die Mischung wurde 15 Minuten lang gerührt. 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (135 mg) wurde zugegeben, und es wurde 1 h weitergerührt. N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (69 mg) und Triethylamin (147 μ l) wurden zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde 18 h gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (10–100% Gradient) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff (136 mg) erhielt.

MS (APCI) 467 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,83 (6H, m), 2,04–2,08 (1H, m), 2,98 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,22–3,27 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,61 (2H, d), 3,72 (1H, s), 4,60 (2H, s), 7,43–7,48 (1H, m), 7,61–7,68 (1H, m), 7,78 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,22–8,31 (1H, m), 8,67 (1H, d)

Beispiel 3

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-ylmethyl)-thieno[2,3,d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0149] Eine Lösung von 7-Azaindol (0,78 g) in trockenem THF (30 ml) wurde bei 10°C unter Stickstoff tropfenweise mit 2,5 M n-Butyllithium (2,6 ml) versetzt, und die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde 15 min gerührt. 1,0 M etherische Zinkchloridlösung (6,61 ml) wurde zugegeben und die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand wurde mit trockenem Toluol (20 ml) verdünnt. Eine Lösung des Produkts von Beispiel 1 Teil a) (3,14 g) in trockenem Toluol (10 ml) und anschließend eine katalytische Menge an Natriumiodid wurden zugesetzt, und die Mischung wurde 72 h unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der

feste Rückstand wurde zwischen 2 N Salzsäure und Essigsäureethylester verteilt; die wäßrige Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (20–75% Gradient) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen gelben Feststoff (1,37 g) erhielt.

MS (APCI) 427 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,83 (6H, d), 2,09 (1H, Heptett), 3,20 (3H, s), 3,61 (2H, d), 3,86 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,02–7,05 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,88 (1H, d), 8,20 (1H, d), 11,56 (1H, s, br)

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-ylmethyl)-thieno[2,3d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0150] Die im Untertitel genannte Verbindung (1,22 g) wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt c aus dem Produkt von Teil a, (1,37 g) dargestellt.

MS (ESI) 413 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0151] Die Titelverbindung (100 mg) wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt d aus dem Produkt von Teil b), (145 mg) dargestellt.

MS (APCI) 456 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,82–0,84 (6H, m), 2,07–2,10 (1H, m), 3,02 (1H, s), 3,20–3,22 (3H, m), 3,30–3,32 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,57–3,68 (2H, m), 3,78 (1H, s), 4,14–4,16 (2H, m), 7,01–7,04 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,95–7,97 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 11,55 (1H, s, br)

Beispiel 4

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3d]-pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0152] Das Produkt von Beispiel 1 Teil b) (2,5 g) wurde in Chloroform (20 ml) gelöst und dann mit Indol (1,08 g), Natriumhydrogencarbonat (1,4 g) und Wasser (20 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 50% Essigsäureethylester in Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff (1,8 g) erhielt.

MS (APCI) 426 [M + H]⁺

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0153] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil d) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil a), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen hellrosa Feststoff erhielt.

MS (APCI) 412 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0154] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil e) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil b), wodurch man die Titelverbindung als einen hellrosa Feststoff erhielt.

MS (APCI) 454 [M + H]⁺

Beispiel 15

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylcarbonyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0155] DDQ (0,25 g) wurde zu einer gerührten Lösung des Produkts von Beispiel 4 (0,25 g) in THF (9 ml) und Wasser (1 ml) gegeben. Die Lösung wurde weitere 2 h gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester:Isohexan (7:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen hellrosa Feststoff (0,1 g) erhielt.

MS (APCI) 469 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,95–1,07 (6H, m), 2,21–2,38 (1H, m), 3,2 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,75–3,93 (2H, m), 7,21–7,32 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,27–8,31 (1H, m), 12,17 (1H, s).

Beispiel 6

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 2-Methyl-5-((1-methylethyl)amino)-thiophen-3,4-dicarbonsäureethylestermethylester

[0156] Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (33,8 g) in trockenem THF (200 ml) wurde unter Stickstoff bei 65°C 16 h mit Isopropylisothiocyanat (10,1 g) behandelt. Die Mischung wurde auf –78°C abgekühlt und mit 3-Brom-2-oxo-buttersäuremethylester (19,5 g) versetzt. Der Ansatz wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde weiterer 3-Brom-2-oxo-buttersäuremethylester (2,8 g) zugegeben, und die Mischung wurde 16 h auf 60°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wurde in Wasser (1,5 l) gegossen und mit Ether extrahiert. Durch Trocknen und Eindampfen erhielt man ein Öl, das chromatographiert wurde (SiO₂/10:1 Isohexan-Essigsäureethylester dann 5:1 Isohexan-Essigsäureethylester), was die im Untertitel genannte Verbindung (23,5 g) lieferte.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,23–1,35 (9H, m), 2,26 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,2 (2H, q), 7,42 (1H, br.s)

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-3,6-dimethyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0157] In wasserfreiem Toluol (90 ml) suspendiertes Silbercyanat (13,5 g) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit Acetylchlorid (5,34 ml) versetzt und 30 min kräftig gerührt. Das in wasserfreiem Toluol (15 ml) gelöste Produkt von Schritt a) (23 g) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 72 h gerührt. Ether (360 ml) wurde zugegeben, und das unlösliche Material wurde abfiltriert und mit einem kleinen Volumen Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei Raumtemperatur 72 h mit einer Lösung von Natriummethanolat in Methanol (25 Gew.-%, 64 ml) behandelt. Der Ansatz wurde mit Eis gekühlt, mit Trimethylsilylchlorid (50,8 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgezogen, und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung lieferte einen Rückstand, aus dem durch Chromatographieren (SiO₂/2:1 Isohexan-Essigsäureethylester, dann 3:2 Isohexan-Essigsäureethylester) die Hauptkomponente (12,2 g) isoliert wurde. Diese wurde bei Raumtemperatur 72 h in trockenem DMF (150 ml) mit Kaliumcarbonat (6,95 g) und Methyljodid (7,1 g) behandelt. Die Mischung wurde in Wasser (2 l) gegossen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Durch Waschen mit Kochsalzlösung, Trocknen und Eindampfen erhielt man einen Feststoff, der in Isohexan (200 ml), das Essigsäureethylester (3 ml) enthielt, gekocht wurde. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene hellgelbe Feststoff gesammelt und getrocknet, was die im Untertitel genannte Verbindung (10,5 g) lieferte.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,6 (6H, d), 2,44 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,66 (1H, br)

MS (APCI) (M⁺ + H)

c) 6-(Brommethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0158] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil b) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 6 Teil b), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,62–1,64 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,60–4,70 (3H, m)

d)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0159] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel Teil c) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 6 Teil c), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 445/446 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,56–1,61 (6H, m), 2,37–2,38 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,40–4,50 (1H, br.s), 5,25 (2H, s).

e)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0160] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 2 Teil d) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 6 Teil d), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 431/433 [M + H]⁺

δ ¹H_{D₂O} 1,53 (6H, d), 2,39 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,54–3,69 (1H, m), 5,32 (2H, s).

f)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

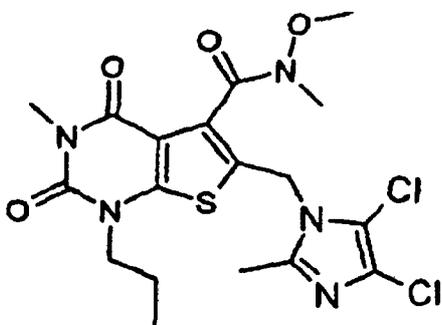
[0161] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil e) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 6 Teil e), wodurch man die Titelverbindung erhielt.

MS (APCI) 474/475 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 1,54–1,61 (6H, m), 2,40–2,44 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,11 und 3,43 (3H, 2 × s Verhältnis 1:5), 3,49 + 3,97 (3H, 2 × s Verhältnis 5:1), 4,47 (1H, br.s), 5,15–5,24 (2H, m).

Beispiel 7

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a) 6-Mercapto-3-methyl-1-propyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0162] Eine Mischung von 6-Chlor-3-methyl-1-propyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (3,76 g), Natriumhydrosulfid-hydrat (6,0 g) und Ethanol (100 ml) wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (500 ml) gelöst und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dann mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt, wodurch man einen hellgelben Feststoff erhielt, der direkt in den nächsten Schritt eingesetzt wurde.

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-3,6-dimethyl-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0163] Dargestellt aus dem Produkt von Schritt a) gemäß der Vorschrift von Beispiel 1, Schritt a).

δ ¹H_{CDCl₃} 1,00 (3H, t), 1,81 (2H, Sextett), 2,46 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,87–3,90 (2H, m), 3,96 (3H, s).

c) 6-(Brommethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0164] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil b) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil b) wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,02 (3H, t), 1,82 (2H, Sextett), 3,39 (3H, s), 3,91 (2H, t), 4,00 (3H, s), 4,68 (2H, s)

d)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0165] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil c) aus dem Produkt von Teil c) beschriebenen Vorschrift, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 445/447 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,99 (3H, t), 1,76 (2H, Sextett), 2,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,85 (2H, td), 3,99 (3H, s), 5,26 (2H, s).

Mpt. 155–156°C.

e)

6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0166] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil d) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil d), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 431/433 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,87 (3H, t), 1,67 (2H, Sextett), 2,38 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,78 (2H, t), 5,23 (2H, s).

f)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0167] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil e) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil e), wodurch man die Titelverbindung erhielt.

MS (APCI) 474/475/476 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,00 (3H, t), 1,80 (2H, Sextett), 2,40 (3H, s), 3,11 + 3,43 (3H, 2 × s Verhältnis 1:3), 3,38 (3H, s), 3,49 + 3,99 (3H, 2 × s Verhältnis 3:1), 3,75–3,82 (1H, m), 3,86–3,99 (1H, m), 5,09–5,24 (2H, m).

Beispiel 8

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indazol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0168] Trimethylaluminium (2 M Lösung in Toluol, 7,5 ml) wurde bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise zu Methoxylamin-hydrochlorid (1,5 g) in trockenem Toluol (10 ml) und wasserfreiem THF (5 ml) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Produkt von Beispiel 2 Teil a) (3 g, 9,7 mmol) wurde portionsweise zugesetzt, und es wurde 1 h gerührt. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde in Eis/verdünnte HCl gegossen und dann mit Essigsäureethylester extrahiert (×3). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein Gummi (3 g) erhielt, das ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Schritt eingesetzt wurde.

b)

3-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)-carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl](hydroxy)methyl]-1H-indazol-1-carbonsäurephenylmethylester

[0169] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2 Teil a) unter Verwendung des Produkts von Teil a) und 3-Formyl-1H-indazol-1-carbonsäurephenylmethylester.

LCMS (ESI) 606 (M⁺ + H)

c)

3-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)-carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-indazol-1-carbonsäurephenylmethylester

[0170] Trifluoressigsäure (2 ml) wurde zu dem Rohprodukt von Teil b) (1,7 g) in Dichlormethan (5 ml) und Triethylsilan (2 ml). Die Reaktionsmischung wurde 2 h gerührt und dann in Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (SiO₂) unter Verwendung von Essigsäureethylester:Isohexan (2:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen farblosen Schaum erhielt.

LCMS (ESI) 460 (M⁺ + H)

d)

1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indazol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0171] Das Produkt von Teil c) (0,5 g) wurde in Ethanol gelöst, mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0,1 g) versetzt und 1,5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (4 bar) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert (Celite) und im Vakuum eingeeengt. Die Reaktionsmischung wurde durch Chromatographie (SiO₂) unter Verwendung von Essigsäureethylester:Hexan (3:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als ein farbloses Gummi (0,3 g) erhielt.

LCMS (ESI) 456 (M⁺ + H)

δ ¹H_{CDCl₃} 0,92 (6H, d), 2,23 (1H, m), 3,08–3,43 (3H, m), 3,46 und 3,99 (3H, m, Rotamere), 4,49 (2H, s), 7,17 (1H, t), 7,4 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,81 (1H, d).

Beispiel 9

1-(2,2-Dimethylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 6-Chlor-1-(2,2-dimethylpropyl)-3-methyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0172] 6-Chlor-3-methyluracil (10,0 g) und Kaliumcarbonat (10,34 g) in DMF (70 ml) wurden unter Stickstoff mit Neopentyljodid (9,9 ml) versetzt und 48 h gerührt. Neopentyljodid (7,4 ml) wurde zugegeben, und der Ansatz wurde weitere 37 h unter Rückfluß gerührt. Der Ansatz wurde in Wasser (700 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein orangefarbenes Öl erhielt, 8,1 g.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,00 (9H, s), 3,34 (3H, s), 4,01 (2H, d), 8,02 (1H, s).

b) 1-(2,2-Dimethylpropyl)-6-mercapto-3-methyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0173] Das Produkt von Schritt a) (8,1 g) in Ethanol (300 ml) wurde unter Stickstoff mit NaSH (3,9 g) versetzt. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester gewaschen und dann mit 2 M HCl angesäuert. Dieses wurde dann mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein orangefarbenes Öl erhielt, 6,5 g.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,09 (9H, s), 3,27 (3H, s), 3,78 (0,5H, s), 4,18 (2H, s), 4,49 (1H, s), 5,79 (0,5H, s).

c) 1-(2,2-Dimethylpropyl)-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0174] Das Produkt von Schritt b) (6,3 g) in trockenem Dimethylformamid (100 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (1,9 g) versetzt, und es wurde 10 min gerührt. Brombrenztraubensäureethylester (4 ml) wurde zugesetzt, und es wurde unter Stickstoff 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in Wasser (1 l) gegossen und angesäuert (2 M HCl) und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Trocknen und Eindampfen lieferte ein Öl. Das Öl wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit Eis gekühlt, wobei gerührt wurde. Titantetrachlorid (6 ml) wurde zugesetzt, und es wurde weiter 2 Stunden lang unter Stickstoff gerührt. Der Ansatz wurde in Wasser (1 l) gegossen und mit Dichlormethan extrahiert (x2). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

[0175] Der Rückstand wurde durch Chromatographie (SiO₂/Essigsäureethylester-Dichlormethan 0–8%) aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein orangefarbenes Öl erhielt, 6,2 g
 δ ¹H_{CDCl₃} 1,05 (9H, s), 1,40 (3H, t), 3,42 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, q), 7,25 (1H, s).
 MS (APCI) 325,1 (M⁺ + H)

d)

1-(2,2-Dimethylpropyl)-6-[hydroxy(chinolin-4-yl)-methyl]-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0176] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Teil b) unter Verwendung des Produkts von Teil c) und 4-Chinolincarboxaldehyd dargestellt.
 δ ¹H_{CDCl₃} 0,91 (9H, s), 1,40 (3H, t), 3,38 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,70 (1H, s), 4,47 (2H, q), 6,76 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,16 (1H, m), 9,01 (1H, d).

e)

1-(2,2-Dimethylpropyl)-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0177] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2, Teil c) unter Verwendung des Produkts von Teil d) dargestellt.
 MS (ESI) 466 (M⁺ + H)

f)

1-(2,2-dimethylpropyl)-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0178] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Teil d) unter Verwendung des Produkts von Teil e) dargestellt.
 MS (ESI) 438,0 (M⁺ + H)

g)

1-(2,2-Dimethylpropyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0179] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2 Teil e), wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (61 mg) erhielt.
 MS (APCI) 481,1 (M⁺ + H)
 δ ¹H_{DMSO} 0,91 (9H, d), 2,97 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,29 (2H, d), 3,42 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,71 (1H, s), 4,59 (2H, s), 7,43 (1H, m), 7,63 (1H, t), 7,77 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,29 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,87 (1H, d).

Beispiel 10i)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0180] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt c) dargestellt.
 MS (APCI) 419 [M + H]⁺
 δ ¹H_{CDCl₃} 0,94 (6H, d); 1,31 (6H, d); 2,22 (1H, Septett); 3,0 (1H, Quintett); 3,39 (3H, s); 3,70 (2H, d); 4,0 (3H, s); 5,25 (2H, s); 6,86 (1H, m); 7,02 (1H, m).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure, Natriumsalz

[0181] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2 Schritt d) dargestellt.
 MS (APCI) 405 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,93 (6H, d); 1,33 (6H, d); 2,17 (1H, Septett); 3,26 (3H, s); 3,53 (1H, Septett); 3,74 (2H, d); 3,80–4,0 (1H, br.s); 6,0 (2H, s); 7,50–7,58 (1H, m); 7,64–7,69 (1H, m); 14,83 (1H, br.s).

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0182] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt e) dargestellt.

MS (APCI) 448 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,96 (6H, d); 1,23–1,42 (6H, m); 2,23 (1H, Septett); 2,98–3,08 (1H, m); 3,39 (3H, s); 3,43 + 3,98 (6H, 2 × s Verhältnis 5:1); 3,62 (1H, dd); 3,83 (1H, dd); 5,09–5,24 (2H, m); 6,87–6,89 (1H, m); 6,99–7,01 (1H, m).

Beispiel 10ii)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 2-Methylthioimidazol

[0183] Iodmethan (0,55 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Mercaptoimidazol (0,89 g) in Kaliumhydroxidlösung (8,90 ml, 1 M) gegeben, und es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen cremefarbenen Feststoff (0,87 g) erhielt.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 2,60 (3H, s); 5,30 (1H, s); 7,07 (2H, s).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0184] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt c) dargestellt.

MS (APCI) 423 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,96 (6H, dd); 2,24 (1H, Septett); 2,62 (3H, s); 3,39 (3H, s); 3,72 (2H, d); 4,01 (3H, s); 5,26 (2H, s); 7,06 (1H, m); 7,10 (1H, m).

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0185] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Teil d) dargestellt.

MS (APCI) 409/410 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,87 (6H, d); 2,16 (1H, Septett); 3,19 (3H, s); 3,29 (3H, s); 3,66 (2H, d); 5,14 (2H, s); 6,88 (1H, s); 7,47 (1H, s).

d)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl-methyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0186] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt e) dargestellt.

MS (APCI) 452 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,96–0,98 (6H, m); 2,27 (1H, Septett); 2,63 (3H, s); 3,38 (3H, s); 3,44 + 3,99 (3H, 2 × s, Verhältnis 5:1); 3,44 + 3,08 (3H, 2 × s Verhältnis 5:1); 3,63 (1H, m); 3,84 (1H, m); 5,12 (1H, d); 5,28 (1H, d); 7,08 (1H, s); 7,10 (1H, s).

Beispiel 10iii)

6-[2-Chlor-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

6-(2-Chlor-1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0187] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt c) unter Verwendung von 2-Chlor-imidazol dargestellt.

MS (APCI) 411 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,96 (6H, d); 2,25 (1H, Septett); 3,39 (3H, s); 3,73 (2H, d); 4,01 (3H, s); 5,25 (2H, s); 6,98 (1H, s); 7,06 (1H, s).

b)

6-(2-Chlor-1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0188] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt d) dargestellt.

MS (APCI) 397 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,88 (6H, d); 2,17 (1H, Septett); 3,20 (3H, s); 3,67 (2H, d); 5,18 (2H, s); 6,83 (1H, d); 7,53 (1H, d).

c)

6-[2-Chlor-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0189] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt e) dargestellt.

MS (APCI) 440 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,97 (6H, dd); 2,27 (1H, Septett); 3,39 (3H, s); 3,44 + 3,08 + 3,99 (3 × s, Verhältnis 1:4:1, 6H); 3,65 (1H, dd); 3,85 (1H, dd); 5,09 (1H, d); 5,29 (1H, d); 6,96 (1H, s); 7,10 (1H, s).

Beispiel 10iv)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-methylesterthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0190] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil c) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 1 Schritt b) und 2-Methylthiobenzimidazol, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 474 [M + H]⁺

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0191] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil d) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Schritt a), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff erhielt.

MS (APCI) 459 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0192] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1, Teil e), beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Schritt b), wodurch man die Titelverbindung erhielt.

MS (APCI) 502 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,87 (3H, s), 0,84 (3H, s), 2,07–2,2 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,62–3,7 (2H, m), 5,43 (2H, d), 7,13–7,2 (2H, m), 7,5–7,6 (2H, m).

Beispiel 10v)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0193] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil e) unter Verwendung des Produkts von Beispiel 10ii), Teil b) und Methoxylaminhydrochlorid dargestellt.

MS (APCI) 499 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,92 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,04–2,26 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,74 (2H, d), 3,9 (3H, s), 5,8 (2H, s), 7,12 (2H, t) und 7,17 (2H, t).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-N-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0194] Das Produkt von Teil a) (180 mg), 2-(2-Bromethoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,28 g), Kaliumcarbonat (0,17 g), Aceton (3 ml) und DMF (0,5 ml) wurden 24 h auf 60°C erhitzt. Der Ansatz wurde mit Wasser gequench und dann mit Essigsäureethylester extrahiert (×2). Die vereinigten organischen Extrakte wurden gewaschen (Kochsalzlösung), getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein Öl (130 mg) erhielt.

MS (APCI) 566/494 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0195] Das Produkt von Teil b) wurde 24 h mit p-Toluolsulfonsäure und Methanol behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und dann mit Dichlormethan extrahiert (×3). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum zu einem zähflüssigen Öl eingengt. Das Öl wurde mit Diethylether verrieben, wodurch man die Titelverbindung (15 mg) erhielt.

MS (APCI) 482 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,85 (3H, s), 0,91 (3H, s), 2,06–2,2 (1H, m), 3,2 (3H, s), 3,27–3,32 (7H, m), 3,61–3,84 (4H, m), 3,84–3,95 (1H, m), 4,82–4,9 (1H, m(br)), 5,2–5,3 (2H, m), 6,97 (1H, d) und 7,24 (1H, d).

Beispiel 10vi)

1,2,3,4-Tetrahydro-6-[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,2-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0196] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil c) und 2-(Methylamino)benzimidazol, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,85 g) erhielt.

MS (APCI) 456 [M + H]⁺

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,83–0,85 (6H, d), 2,05 (1H, m), 2,94–2,95 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,60–3,63 (2H, d), 3,84 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,83–6,87 (2H, m), 6,90–6,99 (1H, t), 7,08–7,11 (1H, d), 7,20–7,22 (1H, d).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0197] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil d), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen beigefarbenen Feststoff (0,54 g) erhielt.

MS (APCI) 442 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-6-[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0198] N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (0,09 g) und Triethylamin (0,12 ml) wurden zu einer Lösung des Produkts von Schritt c) (0,2 g) in Dichlormethan (5 ml) gegeben. 1-Hydroxybenzotriazol (0,12 g) sowie 1-ethyl-3-(3'-Dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (0,17 g) wurden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand, wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0–3% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Das erhaltene Produkt wurde aus Dichlormethan/Isohexan umkristallisiert, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,024 g) erhielt.

MS (ES⁺) 485,1967 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,82–0,86 (6H, m), 2–2,1 (1H, m), 2,93 (3H, d), 3 (1H, s), 3,2 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,61–3,64 (2H, d), 3,82 (1H, s), 5,12–5,53 (2H, ABq), 6,83–6,99 (3H, m), 7,19–7,28 (2H, m)

Beispiel 10vii)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0199] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil c) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Beispiel 1 Teil b) und 2-n-Propylbenzimidazol, wodurch man nach Aufreinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Isohexan:Essigsäureethylester (1:1) als Laufmittel die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 469 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,81–0,83 (6H, d), 0,94–0,99 (3H, t), 1,72–1,82 (2H, sext), 2,01–2,08 (1H, m), 2,80–2,85 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,59–3,61 (2H, d), 3,78 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,15–7,23 (2H, m), 7,53–7,59 (2H, m)

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0200] Dargestellt unter Anwendung der in Beispiel 1 Teil d) beschriebenen Vorschrift aus dem Produkt von Teil a), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (APCI) 455 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,78–0,85 (6H, d), 0,94–1 (3H, t), 1,74–1,86 (2H, sext), 2–2,07 (1H, m), 2,87–2,92 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,58–3,6 (2H, d), 5,82 (2H, s), 7,21–7,27 (2H, m), 7,58–7,65 (2H, m)

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0201] 1-Hydroxybenzotriazol (0,14 g) wurde zu einer Lösung des Produkts von Schritt b) (0,25 g) in Dichlormethan (5 ml) gegeben. Nach 5 Minuten Rühren wurde 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (0,21 g) zugesetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurden N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (0,1 g) und Triethylamin (0,15 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0–3% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die

Titelverbindung als einen gelben Feststoff (0,118 g) erhielt.

MS (APCI) 498,2 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,80–0,84 (6H, m), 0,95–1 (3H, t), 1,76–1,85 (2H, sext), 2–2,1 (1H, m), 2,84–2,93 (2H, t), 2,96 (1H, s), 3,2 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,41 (2H, s), 3,62–3,64 (2H, d), 3,76 (1H, s), 5,41–5,68 (2H, m), 7,14–7,21 (2H, m), 7,55–7,66 (2H, m)

Beispiel 10viii)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2,3-dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

6-[2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0202] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt c) unter Verwendung des Produkts von Beispiel 1 Schritt b) und N-Methylbenzimidazol dargestellt.

MS (APCI) 457 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,88 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,67 (2H, d), 3,85 (2H, s), 6,95–7,20 (4H, m).

b)

6-[2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0203] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt d) unter Verwendung des Produkts von Schritt a) dargestellt.

MS (APCI) 443 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,85 (6H, d), 2,10 (1H, non), 3,25 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,67 (2H, d), 5,34 (2H, s), 6,95–7,21 (4H, m), 10,80 (1H, s).

c)

6-[2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0204] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt e) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) dargestellt.

MS (ES⁺) 486 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} (90°C.) 0,88 (6H, d), 2,16 (1H, non), 3,00 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,97 (1H, d), 5,18 (1H, d), 7,01–7,23 (4H, m).

Beispiel 10ix)

6-[2,3-Dihydro-2-oxo-benzothiazol-3-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2,3-dihydro-2-oxo-benzothiazol-3-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0205] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt c) unter Verwendung des Produkts von Beispiel 1 Schritt b) und Benzothiazolon dargestellt.

MS (APCI) 460 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,88 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,67 (2H, d), 3,84 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,23–7,70 (4H, m).

b)

6-[2,3-Dihydro-2-oxo-benzothiazol-3-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0206] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt d) unter Ver-

wendung des Produkts von Schritt a) dargestellt.

MS (APCI) 468 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,86 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,64 (2H, d), 5,20 (2H, s), 7,18 (1H, dt), 7,28 (1H, dt), 7,63 (1H, dt), 8,18 (1H, d).

c)

6-[2,3-Dihydro-2-oxo-benzothiazol-3-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0207] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt e) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) dargestellt.

MS (ES⁺) 489 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} (90°C.) 0,89 (6H, d), 2,16 (1H, non), 3,00 (3H, s), 3,09 (1H, d), 3,32 (1H, d), 3,21 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,67–3,70 (2H, m), 4,97 (1H, d), 5,18 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,33–7,43 (2H, m), 7,63 (1H, d).

Beispiel 11i)

6-[(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

6-[(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0208] Essigsäureanhydrid (134 μ l) wurde bei Raumtemperatur und unter Stickstoff unter Rühren zu einer Lösung von Beispiel 5 Teil b), (0,45 g), 4-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) und Triethylamin (183 μ l) in Dichlormethan (2 ml) gegeben. Nach 48 h Rühren wurde die Mischung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Essigsäure (1%) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff (0,18 g) erhielt.

MS (ES⁺) 454 [M + H]⁺

b)

6-[(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0209] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil e) unter Verwendung des Produkts von Schritt a). Das Rohmaterial wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC (50–95% Acetonitril) aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung (23 mg) erhielt.

MS (APCI) 497 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,90–0,92 (6H, m), 2,15–2,19 (1H, m), 2,70 (3H, s), 3,05 (1H, s), 3,27 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,62–3,69 (3H, m), 3,83 (1H, s), 4,17–4,19 (3H, m), 7,28–7,42 (2H, m), 7,68–7,75 (1H, m), 7,87–7,89 (1H, m), 8,36 (1H, d)

Beispiel 11ii)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0210] Die im Untertitel genannte Verbindung (0,7 g) wurde nach dem Verfahren von Beispiel 3, Teil a) aus dem Produkt von Beispiel 1 Teil b) und 2-Methyl-7-azaindol (0,68 g) dargestellt.

MS (ES⁺) 441 [M + H]⁺

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0211] Die im Untertitel genannte Verbindung (0,66 g) wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil b) aus

dem Produkt von Teil a) (0,7 g) dargestellt.

MS (ES⁺) 427 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

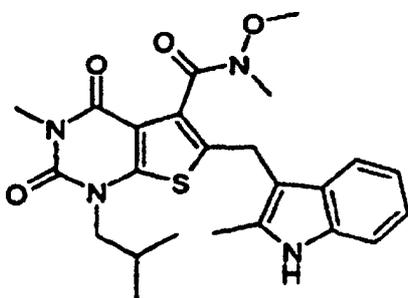
[0212] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil d) aus dem Produkt von Beispiel Schritt b) dargestellt.

MS (APCI) 470 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,81–0,83 (6H, m), 2,07 (1H, Heptett), 2,39 (3H, s), 2,98 (1H, s), 3,2–3,21 (3H, m), 3,43 (2H, s), 3,54–3,66 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,06–4,16 (2H, m), 6,95–6,98 (1H, m), 7,77–7,83 (1H, m), 8,08 (1H, d), 11,45 (1H, s)

Beispiel 12

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,4-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0213] Eine Lösung von 1,2,3,4-Tetrahydro-3,6-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester [Beispiel 1 Schritt a), 7,00 g] und N-Bromsuccinimid (4,42 g) in Chloroform (140 ml) unter Bestrahlung mit einer Wolframlampe 2 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (140 ml) und 2-Methylindol (5,92 g) wurden zugegeben und die Mischung wurde 48 Stunden lang kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1:3) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen hellbraunen Feststoff (6,68 g) erhielt.

MS (ES⁺) 440 [M + H]⁺

NMR δ ¹H_{CDCl₃} 0,87 (6H, d), 2,11–2,21 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,61 (2H, d), 3,99 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,08 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,91 (1H, s, br).

b) 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0214] Natriumhydroxidlösung (1 M, 13,6 ml) und Methanol (25 ml) wurden zu einer gerührten Lösung des Produkts von Schritt a) (4,00 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) gegeben. Nach 28 Stunden wurde die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von 20 ml eingeeengt, mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ether (2 × 100 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und mit Essigsäureethylester/Methanol (19:1, 2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen Feststoff (4,00 g) erhielt.

MS (ES⁺) 426 [M + H]⁺

NMR δ ¹H_{DMSO} 0,80 (6H, d), 1,99–2,09 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,32 (2H, s), 6,91 (1H, t), 7,00 (1H, t), 7,26 (1H, d), 10,96 (1H, s), 14,05 (1H, s, br).

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothi-
eno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0215] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil e) aus dem Produkt von Teil b) dargestellt.

MS (APCI) 469 [M + H]⁺

¹H-NMR (DMSO) δ 0,81–0,83 (6H, m), 2,04–2,08 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,99 (1H, s), 3,20 (3H, s), 3,25–3,40 (2H, m), 3,53–3,66 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,03–4,13 (2H, m), 6,91 (1H, t), 7,00 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,37–7,44 (1H, m)

Beispiel 13

6-[3-Chlorchinolin-4-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thien-
o[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 3-Chlor-4-chinolincarboxaldehyd

[0216] Eine Lösung von Selendioxid (1,90 g) in 1,4-Dioxan (5 ml) und Wasser (1,2 ml) wurde bei 60–70°C im Verlauf von 15 Minuten tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3-Chlor-4-methylchinolin (2,91 g) in 1,4-Dioxan (10 ml). Die Mischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂) unter Verwendung von Dichlormethan bis 5% Methanol in Dichlormethan in einem stufenweisen Gradienten als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen gelben Feststoff (1,19 g) erhielt.

MS (ES⁺) 192/194 {M + H}⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 7,73 (1H, ddd), 7,79 (1H, ddd), 8,15 (1H, dd), 8,89 (1H, dd), 8,98 (1H, s), 10,88 (1H, s).

b)

6-[3-Chlor-4-chinolinyldihydroxymethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]
pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0217] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Teil b) unter Verwendung des Produkts von Teil a) und Beispiel 2, Teil a) dargestellt.

MS (ES⁺) 502/504 {M + H}⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,91 (3H, d), 1,22 (3H, t), 2,19 (1H, sex), 3,36 (3H, s), 3,60–3,73 (2H, m), 3,89 (1H, d), 4,03–4,27 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,57 (1H, t), 8,14 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,56 (1H, d).

c) 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0218] Methansulfonylchlorid (0,07 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff zu einer Lösung des Produkts von Teil b) (0,42 g) und Triethylamin (0,23 ml) in wasserfreiem THF (10 ml) gegeben, und die Mischung wurde 30 min gerührt. 10% Palladium auf Aktivkohle (30 mg) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 2 h bei 5 bar hydriert. Es wurde über Celite filtriert, wobei mit Methanol (100 ml) gewaschen wurde. Das organische Material wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂) unter Verwendung von 1:1 Essigsäureethylester/Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff (0,31 g) erhielt.

MS (ES⁺) 486/488 {M + H}⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,86 (6H, d), 1,47 (3H, t), 2,12 (1H, non), 3,38 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,53 (2H, q), 4,80 (2H, s), 7,63 (1H, ddd), 7,74 (1H, ddd), 8,12–8,17 (2H, m), 8,91 (1H, s)

d)

6-[3-Chlor-4-chinolinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-
5-carbonsäure-Natriumsalz

[0219] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 2, Schritt d) unter Verwendung des Produkts von Schritt c) dargestellt.

MS (ES⁺) 458/460 {M + H}⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,77 (6H, d), 2,03 (1H, non), 3,18 (3H, s), 3,52 (2H, d), 4,70 (2H, s), 7,61 (1H, ddd), 7,76 (1H, ddd), 8,02 (1H, d), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s)

e)

6-[3-Chlor-4-chinolinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0220] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Schritt e) unter Verwendung des Produkts von Schritt d) dargestellt.

MS (APCI) 501/503 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} (130°C.) 0,82 (6H, m), 2,09 (1H, non), 3,17 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,70 (2H, s), 7,66 (1H, t), 7,77 (1H, t), 8,07 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,89 (1H, s)

Beispiel 14i)

N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 6-Chlor-3-methyl-1-propylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0221] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von 9, Teil a) unter Verwendung von 6-Chlor-3-methyluracil und Propyliodid dargestellt.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,98 (3H, t), 1,74 (2H, Sextett), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, t), 8,02 (1H, s).

b) 6-Mercapto-3-methyl-1-propyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0222] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil b) unter Verwendung des Produkts von Schritt a) dargestellt.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,97 (3H, t), 1,72 (2H, m), 3,31 (3H, s), 4,29 (2H, s).

c) 3-Methyl-2,4-dioxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0223] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil c) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) dargestellt.

δ ¹H_{CDCl₃} 1,02 (3H, t), 1,83 (2H, Sextett), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, t), 4,41 (2H, q), 7,30 (1H, s).

MS (APCI + ve) 297,1 (M⁺ + H)

d) 6-[Hydroxy(chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-2,4-dioxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0224] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil d) unter Verwendung des Produkts von Schritt c) dargestellt.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,89 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,65 (2H, Sextett), 3,38 (3H, s), 3,75 (1H, d), 3,64 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,48 (2H, q), 6,78 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, m), 9,02 (1H, d).

e) 3-Methyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0225] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil e) unter Verwendung des Produkts von Schritt d) dargestellt.

MS (ESn) 437,9 (M⁺ + H)

f) 3-Methyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0226] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil f) unter Verwendung des Produkts von Schritt e) dargestellt.

δ ¹H_{DMSO} 0,80 (3H, t), 1,57 (2H, Sextett), 3,68 (2H, t), 4,55 (2H, s), 3,19 (3H, s), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,83 (1H, d).

g) N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0227] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil g) unter Verwendung des Produkts von Schritt f) dargestellt.

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,83 (3H, m), 1,61 (2H, q), 2,98 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,30 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,74 (3H, d), 4,60 (2H, s), 7,46 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,27 (1H, m), 8,88 (1H, d).

MS (APCI) 453,1 (M^+ + H)

Beispiel 14ii)

1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0228] a) 6-Chlor-1-ethyl-3-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil a) unter Verwendung von 6-Chlor-3-methyluracil und Ethyliodid dargestellt.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,32 (3H, d), 3,33 (3H, s), 4,15 (2H, q), 5,92 (1H, s).

b) 1-Ethyl-6-mercapto-3-methyl-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0229] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil b) unter Verwendung des Produkts von Schritt c) dargestellt.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,26 (3H, t), 3,31 (3H, s), 4,15 (0,5H, s), 4,49 (2H, q), 5,57 (0,5H, s).

c) 1-Ethyl-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0230] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil c) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) dargestellt.

MS (APCI) 283,1 (M^+ + H)

d) 1-Ethyl-6-[hydroxy(chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0231] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil d) unter Verwendung des Produkts von Schritt c) dargestellt.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,21 (3H, t), 1,43 (3H, t), 3,38 (3H, s), 3,53 (1H, d), 3,75 (2H, m), 4,50 (2H, q), 6,79 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,85 (2H, m), 7,89 (2H, d), 9,03 (1H, d).

e) 1-Ethyl-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0232] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil e) unter Verwendung des Produkts von Schritt d) dargestellt.

MS (ESI) 424,0 (M^+ + H)

f) 1-Ethyl-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0233] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil f) unter Verwendung des Produkts von Schritt e) dargestellt.

MS (ESI) 396,0 (M^+ + H)

g) 1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0234] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil g) unter Verwendung des Produkts von Schritt f) dargestellt.

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,15 (3H, t), 2,99 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,31 (2H, d), 3,44 (2H, s), 3,73 (1H, s), 3,81 (2H, q), 4,60 (2H, s), 7,47 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,28 (1H, m), 8,88 (1H, d).

MS (APCI) 453,1 ($M^+ + H$).

Beispiel 14iii)

1-(Cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

a) 6-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-3-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0235] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil a) unter Verwendung von 6-Chlor-3-methyluracil und Cyclopropylmethylbromid dargestellt.

δ $^1H_{CDCl_3}$ 0,48 (4H, m), 1,24 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,85 (1H, s), 5,93 (1H, s).

b) 1-(Cyclopropylmethyl)-6-mercapto-3-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[0236] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil c) unter Verwendung des Produkts von Schritt a) dargestellt.

δ $^1H_{CDCl_3}$ 0,47 (4H, m), 1,31 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,18 (0,5H, s), 4,36 (2H, d), 5,77 (1,5H, s).

c) 1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0237] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil c) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) dargestellt.

MS (APCI) 309,1 ($M^+ + H$)

d)

1-(Cyclopropylmethyl)-6-[hydroxy(chinolin-4-ylmethyl)]-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0238] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil d) unter Verwendung des Produkts von Schritt c) dargestellt.

δ $^1H_{CDCl_3}$ 0,35 (2H, m), 0,49 (2H, m), 1,11 (1H, m), 1,41 (3H, t), 3,38 (3H, d), 3,60 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,80 (1H, d), 4,48 (2H, q), 6,79 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,16 (1H, m), 9,01 (1H, d).

e)

1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureethylester

[0239] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil e) unter Verwendung des Produkts von Schritt d) dargestellt.

MS (ESI) 450,0 ($M^+ + H$)

f)

1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0240] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil f) unter Verwendung des Produkts von Schritt e) dargestellt.

MS (ESI) 422,1 ($M^+ + H$)

g) 1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

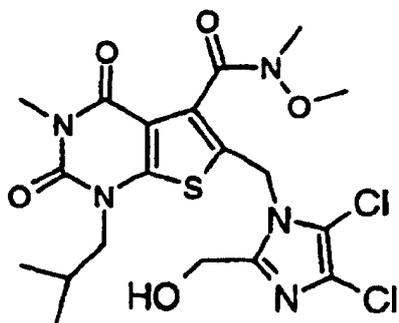
[0241] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 9, Teil g) unter Verwendung des Produkts von Schritt f) dargestellt.

δ $^1H_{DMSO}$ 1,15 (1H, m), 2,99 (1H, s), 3,22 (3H, d), 3,30 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,70 (3H, m), 4,60 (2H, s), 7,47 (1H, m), 7,64 (1H, t), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,28 (1H, m), 8,88 (1H, d).

MS (APCI) 465,1 ($M^+ + H$)

Beispiel 15

6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a) 4,5-Dichlor-1H-imidazol-2-methanol

[0242] Kaliumhydroxid (0,12 g, 2,14 mmol) in Wasser (4 ml) wurde zu 4,5-Dichlorimidazol gegeben, und die Suspension wurde 35 min gerührt. Paraformaldehyd (0,11 g, 3,66 mmol) wurde portionsweise zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, dann mit verdünnter HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und dann im Vakuum zu einem weißen Feststoff eingengt, 0,6 g (98%).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 4,36 (2H, s)

b)

6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0243] Kaliumcarbonat (0,14 g, 3,1 mmol) und das Produkt von Teil a) (0,51 g, 3,09 mmol) wurden zu einer Lösung des Produkts von Beispiel 1 Teil b) in DMF gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 16 h gerührt. Der gebildete feste Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem organefarbenen Feststoff eingengt 0,6 g, enthält DMF.

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,99 (6H, m), 2,19–2,31 (1H, m), 3,4 (3H, s), 3,72 (2H, d), 4,0 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,45 (2H, s).

c)

6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0244] Dargestellt aus dem Produkt von Schritt b) gemäß der Vorschrift von Beispiel 3, Schritt d).

MS (ESI) 484 [M + H]⁺

d)

6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-5-[[[(4S)-4-hydroxyisoxazolidin-2-yl]carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

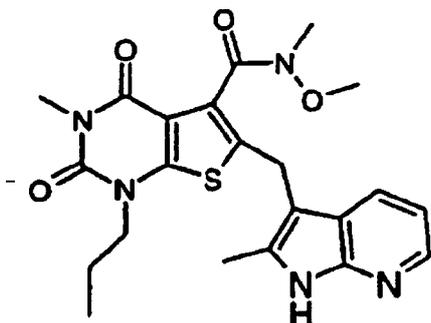
[0245] Dargestellt aus dem Produkt von Schritt c) unter Anwendung der Vorschrift von Beispiel 1 Teil e). Das Produkt wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von Ammoniumacetat:Acetonitril (70:30) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt.

δ $^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,91 (6H, m), 2,16–2,22 (1H, m), 3,2–3,6 (3H, br, s), 3,23 (3H, s), 3,68–3,73 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,378–5,39 (3H, m).

MS (APCI) 505 [M + H]⁺

Beispiel 16

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

3-Methyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0246] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 3 Teil a) aus dem Produkt von Beispiel 7 Teil c) und 2-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridin dargestellt.

MS (ESI) 427 [M + H]⁺

δ ¹H_{D₆-DMSO} 0,82 (6H, t), 1,59 (2H, Sextett), 2,38 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,72 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,17 (2H, s); 6,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 11,48 (1H, s).

b)

3-Methyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure-Natriumsalz

[0247] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde aus dem Produkt von Schritt a) unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 1 Teil d) dargestellt.

MS (ESI) 413 [M + H]⁺

δ ¹H_{D₆-DMSO} 0,77 (3H, t), 1,55 (1H, Sextett), 2,43 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,16 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 8,06 (1H, d).

c)

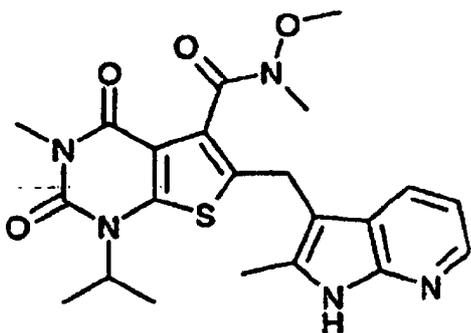
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0248] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil e) unter Verwendung des Produkts von Teil b) dargestellt.

δ ¹H_{D₆-DMSO} 0,77 (3H, t), 1,55 (1H, Sextett), 2,43 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,16 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 8,06 (1H, d).

Beispiel 17

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0249] Dargestellt gemäß der Vorschrift von Beispiel 3 Teil a) aus dem Produkt von Beispiel 6 Teil c), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff erhielt.

MS (ESI) 427 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 1,48 (6H, d), 2,49 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,20 (1H, s, br), 7,03–7,06 (1H, m), 7,79 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,10 (1H, s)

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0250] Dargestellt gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Teil d) aus dem Produkt von Teil a), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen Feststoff erhielt.

MS (ESI) 413 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

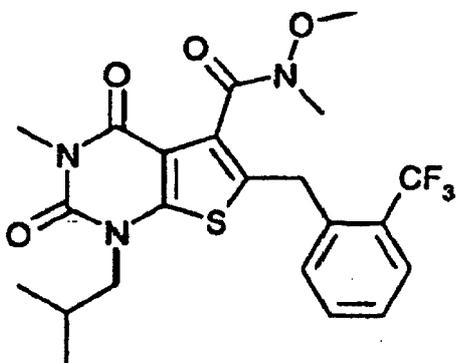
[0251] Die Titelverbindung wurde gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Teil e) aus dem Produkt von Teil b) dargestellt.

MS (APCI) 456 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 1,38–1,42 (6H, m), 2,40 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,17–3,18 (3H, m), 3,30 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,79 (1H, s), 4,00–4,15 (2H, m), 4,30 (1H, s, br), 6,96–6,99 (1H, s), 7,80–7,86 (1H, m), 8,09–8,10 (1H, m), 11,46 (1H, s)

Beispiel 18

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluormethyl)phenylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluormethyl)phenylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0252] Eine Lösung von 5-Brom-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (WO 0183489) in THF (60 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff mit Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in THF, 3,35 ml) versetzt. Nach 5 min wurde die Mischung 10 min mit einem Strom Kohlendioxid behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gequench, mit 2 N HCl angesäuert und mit Essigsäureethylester (×3) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit verdünnter HCl und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen gelben Feststoff (2,48 g) erhielt.

MS (ESI) 427 [M + H]⁺

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluormethyl)phenylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

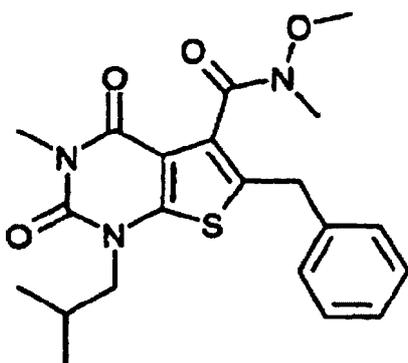
[0253] Die Titelverbindung wurde gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Teil e) aus dem Produkt von Teil a) dargestellt.

MS (APCI) 456 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,86–0,88 (6H, m), 2,12 (1H, Heptett), 3,00 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,59–3,73 (3H, m), 4,22 (2H, s), 7,48–7,54 (2H, m), 7,64–7,70 (1H, m), 7,75 (1H, d)

Beispiel 19

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(benzyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(benzyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

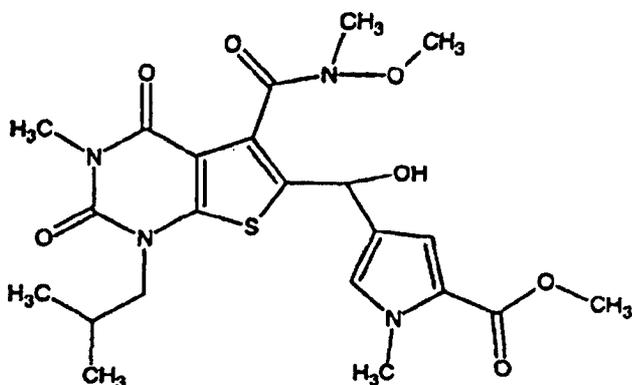
[0254] Die Titelverbindung wurde gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Teil e) aus 1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]-pyrimidin-5-carbonsäure (WO 9854190) dargestellt.

MS (APCI) 456 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,87–0,90 (6H, m), 2,10–2,17 (1H, m), 3,21 (1H, s), 3,21–3,22 (3H, m), 3,28–3,32 (2H, m), 3,39 (2H, m), 3,59–3,76 (3H, m), 4,02–4,05 (2H, m), 7,23–7,35 (5H, m).

Beispiel 20(i)

4-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]hydroxymethyl]-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester



a) 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0255] Trimethylaluminium (7,55 ml einer 2 M Lösung in Toluol) wurde bei 0°C unter Stickstoff zu N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (1,415 g) in trockenem Toluol (60 ml) gegeben. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde

die Temperatur auf Raumtemperatur erhöht, und die Mischung wurde eine weitere Stunde lang gerührt. Das Produkt von Beispiel 2 Teil a) (1,5 g) wurde portionsweise zugesetzt. Nach 2 h wurde der Ansatz in eiskalte 2 M HCl gegossen und gerührt, während er sich auf Raumtemperatur erwärmte. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, was die im Untertitel genannte Verbindung (1,359 g) lieferte.

MS (APCI) 326 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,93 (6H, d), 2,22 (1H, Septett), 3,22 (5H, s), 3,31 (2H, s), 3,42 (2H, br s), 4,03 (2H, d), 7,35 (1H, s).

b)

4-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[N-methoxy-N-methylaminocarbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl](hydroxy)methyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

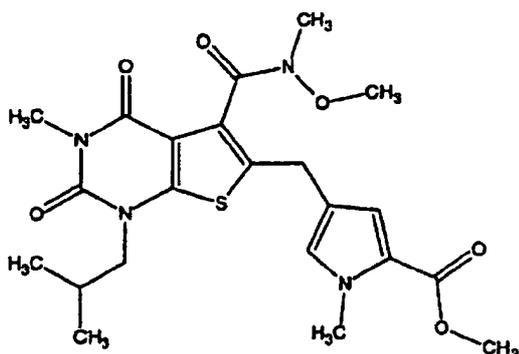
[0256] Das Produkt von Teil a) (240 mg) und 4-Formyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (250 mg) in trockenem THF (40 ml) wurden bei -78°C 5 h mit Lithiumdiisopropylamid (0,74 ml einer 2 M Lösung) behandelt. Der Ansatz wurde in einen Überschuß gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem festen Rückstand eingedampft, der durch Chromatographie (SiO₂/50–100% Essigsäureethylester in Isohexan) aufgereinigt wurde, wodurch man die Titelverbindung (56 mg) erhielt.

MS (APCI) 475 [M-OH]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,95–0,98 (6H, d), 2,29 (1H, Septett), 2,88 und 3,32 (1H, 2 × d), 3,32–3,92 (17H, m), 5,30–6,01 (1H, m), 6,86–6,88 (1H, m), 6,91–6,95 (1H, m).

Beispiel 20(ii)

1-Methyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(methoxymethylamino)-carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester



a)

1-Methyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

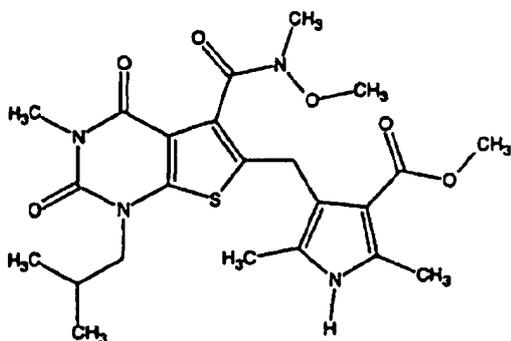
[0257] Das Produkt von Beispiel 20(i) Teil b) (95 mg) wurde bei Raumtemperatur 5 h mit Trifluoressigsäure (3 ml) und Triethylsilan (1,5 ml) behandelt. Durch Eindampfen Evaporation im Vakuum erhielt man einen Rückstand, der durch Umkehrphasen-HPLC (25%–95% Acetonitril-1% wäßrige Ammoniumacetatlösung als Laufmittel) aufgereinigt wurde, wodurch man die Titelverbindung (63 mg) erhielt.

MS (APCI) 477 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,96 (6H, d), 2,27 (1H, Septett), 3,10 und 3,40 (3H, 2 × s), 3,38 (3H, s), 3,49 und 3,97 (3H, 2 × s), 3,55–3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,97–4,01 (3H, m), 6,72 (1H, s), 6,82–6,89 (1H, m).

Beispiel 21

2,5-Dimethyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester



a) 4-Formyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1,3-dicarbonsäure-3-methylester-1-phenylmethylester

[0258] 2,5-Dimethyl-4-formyl-pyrrol-3-carbonsäuremethylester (500 mg) in THF (5 ml) wurde unter Stickstoff zu einer Suspension von Natriumhydrid (120 mg einer 60%igen Dispersion in Öl) in trockenem THF (10 ml) gegeben. Nach Ende des Aufschäumens wurde die Suspension auf 10°C abgekühlt, und mit Chlorameisensäurebenzylester (0,437 ml) versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Ethanol (0,5 ml) versetzt, und der Ansatz wurde dann in Wasser gegossen. Extraktion mit Essigsäureethylester, Waschen der Extrakte mit Kochsalzlösung, Trocknen und Eindampfen lieferte das Rohprodukt. Durch chromatographische Aufreinigung (SiO₂/30%–50% Essigsäureethylester in Isohexan) erhielt man die im Untertitel genannte Verbindung (0,6 g).

MS (APCI) 316 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 2,60 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,26–7,45 (5H, m), 10,31 (1H, s).

b)

4-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[N-methoxy-N-methylaminocarbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl](hydroxy)methyl]-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1,3-dicarbonsäure-3-methylester-1-(phenylmethyl)ester

[0259] Das Produkt von Schritt a) (0,6 g) und das Produkt von Beispiel 20(i) Schritt a) wurden unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2 Teil b) miteinander umgesetzt, wodurch man nach Aufreinigung durch Chromatographie (SiO₂/50%–100% Essigsäureethylester in Isohexan) die im Untertitel genannte Verbindung erhielt (195 mg).

MS (APCI) 623 [M-OH]⁺

c)

2,5-Dimethyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-1,3-dicarbonsäure-3-methylester-1-(phenylmethyl)ester

[0260] Das Produkt von Schritt b) wurde nach dem Verfahren von Beispiel 20(ii) Teil a) in die im Untertitel genannte Verbindung umgewandelt und chromatographisch aufgereinigt (SiO₂/50%–100% Essigsäureethylester in Isohexan) (125 mg).

MS (APCI) 625 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,93 (6H, d), 2,21 (1H, Septett), 2,29 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,19 und 3,36 (3H, 2 × s), 3,41 (3H, s), 3,47 und 3,95 (3H, 2 × s), 3,58 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 4,09–4,19 (2H, m), 5,38 (2H, s), 7,38–7,42 (5H, m).

d)

2,5-Dimethyl-4-[[1,2,3,4-tetrahydro-5-[N-methoxy-N-methylaminocarbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]methyl]-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester

[0261] Das Produkt von Schritt c) (189 mg) in trockenem Ethanol (18 ml) wurde mit einer Aufschlammung von 10% Pd/C (20 mg) in trockenem Ethanol (2 ml) versetzt und 75 min bei 4 bar hydriert. Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen lieferte einen Rückstand, der durch Chromatographie in zwei Stufen – zunächst (SiO₂/3:1 Essigsäureethylester-Isohexan) und dann (SiO₂/2:1 Isohexan-Aceton) – aufgereinigt wurde, wo-

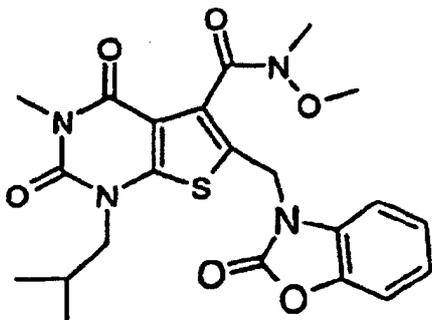
durch man die Titelverbindung (85 mg) erhielt.

MS (APCI) 491 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,94 (6H, d), 2,15 und 2,17 (3H, 2 × s), 2,24 (1H, Septett), 2,48 (3H, s), 3,10 und 3,41 (3H, 2 × s), 3,37 (3H, s), 3,51 und 3,96 (3H, 2 × s), 3,58–3,63 (1H, m), 3,75–3,8 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,01–4,07 (1H, m), 4,18–4,29 (1H, m).

Beispiel 22

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0262] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 c) unter Verwendung des Produkts von Beispiel 1 Teil b) und Benzoxazol synthetisiert. Das Produkt wurde durch SiO₂-Chromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (3:2) als Laufmittel und anschließendes Umkristallisieren mit Diethylether aufgereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt.

MS (ESI) 444 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,95 (6H, d), 2,25 (1H, Septett), 3,39 (3H, d), 3,73 (2H, d), 4,04 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,18 (4H, m).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0263] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil d) unter Verwendung des Produkts von Teil a)

MS (ESI) 430 [M + H]⁺

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

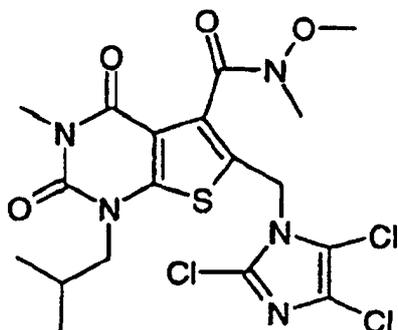
[0264] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil e) unter Verwendung des Produkts von Teil b).

MS (ESI) 473 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,91 (6H, d), 2,20 (1H, Septett), 3,16 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,71 (2H, d), 5,1 (2H, s), 7,15 (2H, m) und 7,27 (2H, d).

Beispiel 23

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

[0265] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil c) unter Verwendung von 2,4,5-Trichlor-imidazol und dem Produkt von Beispiel 1, Teil b) dargestellt und durch Chromatographie ($\text{SiO}_2/20\%–50\%$ Essigsäureethylester-Isohexan) aufgereinigt.

MS (APCI) 479/481/483 $[\text{M} + \text{H}]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,97 (6H, d), 2,25 (1H, Septett), 3,39 (3H, s), 3,74 (2H, d), 3,99 (3H, s), 5,37 (2H, s).

b)

1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-ylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäure

[0266] Das Produkt von Teil a) (170 mg) wurde bei Raumtemperatur 4 h mit Lithiumhydroxid-monohydrat (31 mg) in Wasser (0,75 ml), Methanol (0,75 ml) und THF (2,25 ml) behandelt. Der Ansatz wurde mit Eisessig angesäuert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Dichlormethan extrahiert. Durch Trocknen und Eindampfen erhielt man die im Untertitel genannte Verbindung (110 mg).

MS (APCI) 465/467/469 $[\text{M} + \text{H}]^+$

c)

1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

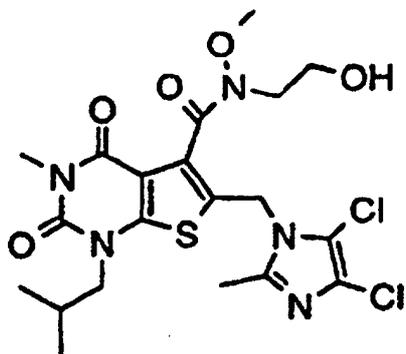
[0267] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1, Teil e) unter Verwendung des Produkts von Schritt b) oben dargestellt und durch Chromatographie ($\text{SiO}_2/50\%–66\%$ Essigsäureethylester-Isohexan) aufgereinigt.

MS (APCI) 508/510/512 $[\text{M} + \text{H}]^+$

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,98 (6H, d), 2,28 (1H, Septett), 3,39 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,64 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 5,18 (1H, d), 5,37 (1H, d).

Beispiel 24i)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1-isobutyl-N-methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1-isobutyl-N-methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0268] Dargestellt aus dem Produkt von Beispiel 1 Teil d) und Methoxylamin-hydrochlorid gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Teil e).

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,87 (6H, d), 2,21 (1H, n), 2,37 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,91 (3H, s), 5,80 (2H, s), 13,45 (1H, s).

b)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1-isobutyl-N-methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

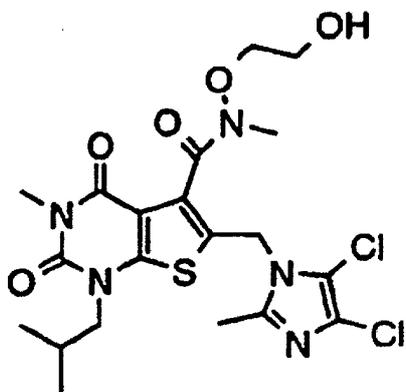
[0269] Kaliumcarbonat (72 mg) und 2-Iodethanol (0,072 ml) wurden zu einer Lösung des Produkts von Teil a) (72 mg) in Aceton (3 ml) gegeben. Die Mischung wurde 10 h unter Rückfluß gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (2 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Normalphasen-HPLC mit Dichlormethan/Ethanol-Gradientenelution aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung (43 mg) als einen Schaum erhielt.

MS (APCI) 516/518/520 [M - H]⁻

δ $^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,87 0,98 (6H, d), 2,27 (1H, n), 2,43 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,58 (1H, dt), 3,67 (1H, dd), 3,83 (1H, dd), 3,94–3,99 (2H, m), 4,03–4,07 (1H, m), 4,36 (1H, dt), 5,25 (2H, ABq).

Beispiel 24ii)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethoxy)-1-isobutyl-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

6-[4,5-dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-hydroxy-1-isobutyl-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0270] Oxalsäurechlorid (0,162 ml) wurde zu einer gerührten Lösung des Produkts von Beispiel 1 Teil d) (415 mg) und Dimethylformamid (0,01 ml) in Dichlormethan (4 ml) gegeben. Nach 1 h wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (3 ml) gelöst, und 1 ml der Lösung wurde zu einer gerührten Lösung von N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid (129 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 ml) gegeben. Nach 1 h wurde die Mischung mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (129 mg) erhielt.

MS (ESI) 474/476/478 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,88–0,93 (6H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,32 (2,25H, s), 2,36 (0,75H, s), 2,98 (0,75H, s), 3,22 (3H, s), 3,26 (0,75H, s), 3,63–3,78 (1H, m), 5,22 (1,5H, s), 5,26 (0,5H, s), 9,80 (0,75H, s), 10,00 (0,25H, s).

b)

6-(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethoxy)-1-isobutyl-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno(2,3-d)pyrimidin-5-carbonsäureamid

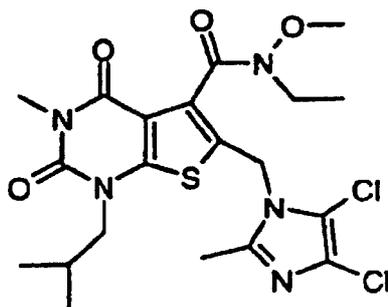
[0271] sKaliumcarbonat (125 mg) und 2-Iodethanol (0,125 ml) wurden zu einer Lösung des Produkts von Teil a) (125 mg) in Aceton (5 ml) gegeben. Die Mischung wurde 16 h gerührt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC mit 0,1% wässrige Ammoniumacetatlösung/Acetonitril-Gradientenelution auf gereinigt und das auf diese Weise erhaltene Öl wurde mit Ether verrieben, wodurch man die Titelverbindung erhielt (75 mg) als einen Feststoff erhielt.

MS (APCI) 517/519/521 [M + H]⁺

δ ¹H_{DMSO} 0,89–0,91 (6H, m), 2,10–2,21 (1H, m), 2,33 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,02 (1H, s), 3,21 (2H, s), 3,22 (1H, s), 3,27 (1H, s), 3,20–3,34 (1,33H, m), 3,57–3,78 (4H, m), 4,03–4,13 (0,67H, m), 4,50 (0,67H, t), 4,79 (0,33H, t), 5,20–5,32 (2H, m),

Beispiel 24iii)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid



a)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

[0272] Hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 Teil e) unter Verwendung von Methoxylamin-hydrochlorid und dem Produkt von Beispiel 1 Teil d). Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach SiO₂-Chromatographie unter Verwendung von (1–5% Methanol in DCM) als Laufmittel als weißer Feststoff erhalten.

δ ¹H_{CDCl₃} 0,5 (6H, d), 2,21 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,91 (3H, s), 5,8 (2H, s) und 13,45 (1H, s).

b)

6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid

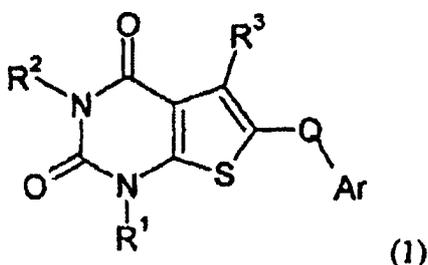
[0273] Das Produkt von Teil a) (100 mg) wurde zu einer gerührten Lösung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 8,4 mg) in THF (5 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 30 min unter Stickstoff gerührt. Ethyliod (0,2 ml) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethanol gequench und im Vakuum eingengt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gelöst und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wurde nach SiO₂-Chromatographie unter Verwendung von (20% Ethanol in DCM) als Laufmittel als weißer Feststoff erhalten.

MS (ESI) 503 [M + H]⁺

δ ¹H_{CDCl₃} 0,98 (6H, d), 1,39 (3H, t), 2,26 (1H, m), 2,4 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,99 (1H, m) und 5,17 (2H, m).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (1)



wobei:

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl stehen, die jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein können;

R³ für eine Gruppe -CON(R¹⁰)YR¹¹ steht;

[wobei Y für O, S oder NR¹² steht (wobei R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht);

und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-(C₁₋₆-alkyl)amino substituiertes C₁₋₆-Alkyl stehen];

Q für -CO- oder -C(R⁴)(R⁵)- steht (wobei R⁴ für ein Wasserstoffatom oder C₁₋₄-Alkyl steht und R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe steht);

Ar für ein 5- bis 10gliedriges aromatisches Ringsystem steht, in dem bis zu 4 Ringatome unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome sein können, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1, 2 oder 3 Hydroxygruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, Dihalogenalkyl, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Nitro, Cyano, -N(R⁶)R⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen substituiert sein kann;

p für 1 bis 4 steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁₋₄-Alkanoyl oder C₁₋₄-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R² für Methyl oder Ethyl steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ für Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropylmethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Chlorpropyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl steht.

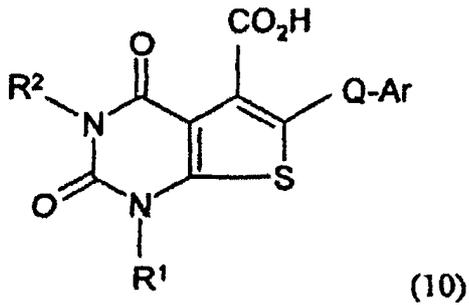
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Q für -CO- oder -CH₂- steht.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R¹⁰ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁₋₄-Alkyl steht.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹¹ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁₋₄-Alkyl steht.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Y für O steht.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R³ für -CON(Me)OMe, -CON(Et)OMe, -CON(OEt)Me, -CON(Et)OEt, -CON(CH₂CH₂OH)OEt, -CON(CH₂CH₂OH)Me, -CON(OCH₂CH₂OH)Me oder -CON(OCH₂CH₂OH)Et steht.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei Ar wenigstens 1 Ringstickstoff enthält.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei Ar wenigstens 2 Ringstickstoffe enthält.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei Ar ausgewählt ist aus Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Phenyl, Chinolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydrobenzoxazolyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Imidazo[1,2-a]pyridyl, Imidazo[4,5-b]pyridyl, 2,3-Dihydrothiazolo[5,4-b]pyridyl, 2,3-Dihydropyrazinyl, 2,3-Dihydrobenzothiazolyl und 2,3-Dihydrobenzimidazolyl, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls gemäß Anspruch 1 substituiert sind.
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei Ar durch 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Hydroxygruppen), C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, Trihalogenalkyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₂₋₄-Alkanoyl, Oxo, Thioxo, Cyano, -NHR⁷ und -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹ (wobei p für 1 oder 2 steht), Hydroxy, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Carbamoyl, C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Carboxy und einem 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit bis zu 4 unabhängig voneinander aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen substituiert ist.
13. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen es sich um die folgenden handelt:
6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(4-chinolinylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indol-3-ylcarbonyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-6-(1H-indazol-3-ylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1-(2,2-Dimethylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[[2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(2-Chlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-[[2-(methylthio)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;

1,2,3,4-Tetrahydro-6-[[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(2,3-Dihydro-2-oxobenzothiazol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-6-[(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[(3-Chlorchinolin-4-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1-(Cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl]-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
N-Methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1-propyl-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1-Ethyl-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1-(Cyclopropylmethyl)-N-methoxy-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-6-(chinolin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[4,5-Dichlor-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxo-1-propylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(1-methylethyl)-6-[2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluormethyl)phenylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-(benzyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
4-[1,2,3,4-Tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl(hydroxy)methyl]-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester;
1-Methyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(methoxymethylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester;
2,5-Dimethyl-4-[1,2,3,4-tetrahydro-5-[(N-methoxy-N-methylamino)carbonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolylmethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
1,2,3,4-Tetrahydro-N-methoxy-N,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-trichlor-1H-imidazol-1-yl)methyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1-isobutyl-N-methoxy-3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-(2-hydroxyethoxy)-1-isobutyl-N,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid; und
6-[4,5-Dichlor-2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl]-N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methoxy-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-5-carbonsäureamid;
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

14. Verfahren zur Herstellung einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung (der Formel (1) oder einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel (1)), in der wenigstens eine funktionelle Gruppe geschützt ist,

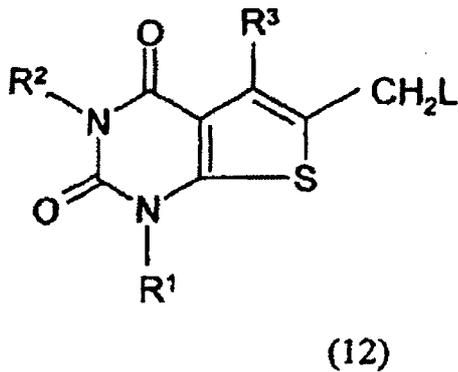
unter Anwendung eines der folgenden Verfahren:

a) Wenn R^3 die Formel $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$ aufweist, Umsetzen einer Verbindung der Formel (10):



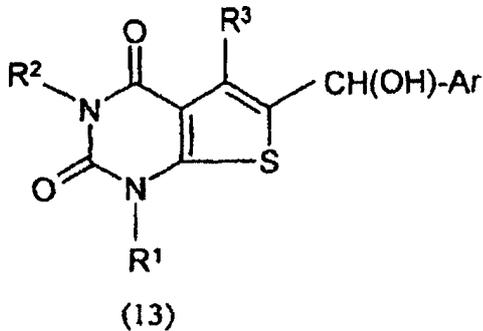
mit einer Verbindung der Formel $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$

b) Wenn Q für Methylen steht, Umsetzen einer Verbindung der Formel (12):

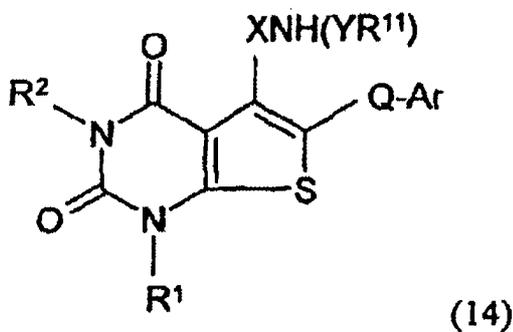


mit einer Verbindung der Formel Ar;

c) Wenn Q für Methylen steht, Reduzieren einer Verbindung der Formel (13):



d) Umsetzen einer Verbindung der Formel (14):



mit einer Verbindung der Formel $\text{L}'\text{-R}^{10}$; oder

e) Umwandlung einer Verbindung der Formel (1) in eine andere Verbindung der Formel (1);

wobei L und L' für Abgangsgruppen stehen, X für $-\text{CO}-$ steht und R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , Q und Ar wie oben definiert sind und funktionelle Gruppen jeweils gegebenenfalls geschützt sind;

worauf gegebenenfalls nach a), b), c), d) oder e) die Verbindung der Formel (1) in eine weitere Verbindung der Formel (1) umgewandelt wird und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gebildet wird.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und ein pharmazeutisch annehmbares Adjuvans, ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in der Therapie.

17. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Inhibierung der Proliferation von T-Zellen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen