

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Februar 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/010568 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 495/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008031

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2005 (22.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
04017543.2 23. Juli 2004 (23.07.2004) EP
10 2005 013 622.2 24. März 2005 (24.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CURACYTE DISCOVERY GMBH [DE/DE]; Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REICHELT, Claudia [DE/DE]; Schönbachstrasse 54, 04299 Leipzig (DE). LUDWIG, Alexander [DE/DE]; Arthur-Hoffmann-Strasse 90, 04275 Leipzig (DE). SCHULZE,

Alexander [DE/DE]; Charlottenstrasse 5, 04317 Leipzig (DE). DAGHISH, Mohammed [DE/DE]; Mozartstrasse 6, 04107 Leipzig (DE). LEISTNER, Siegfried [DE/DE]; Werfelstrasse 23, 04340 Leipzig (DE).

(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, 81825 München (DE).

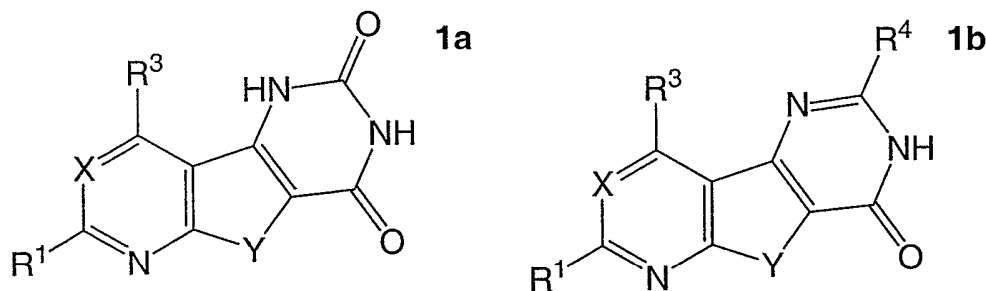
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIDO[3',2':4,5]THIENO[3,2-D]PYRIMIDINE-2,4(1 H,3H)-DIONES AND -4(3H)-ONES, SUBSTITUTED THIENO[2,3-D:4,5-D']DIPYRIMIDINE-2,4(1 H,3H)-DIONES AND -4(3H)-ONES, SUBSTITUTED PYRIDO[3',2':4,5]FURO[3,2-D]PYRIMIDINE-2,4(1 H,3H)-DIONES AND -4(3H)-ONES, AND SUBSTITUTED FURO[2,3-D:4,5-D']DIPYRIMIDINE-2,4(1 H,3H)-DIONES AN

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRIDO



(57) Abstract: The invention relates to novel pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4(1 H,3H)-diones and -4(3H)-one (X=C-H, Y=S), thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidine-2,4(1 H,3H)-diones and -4(3H)-one (X=N, Y=S), in addition to pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine-2,4(1 H,3H)-diones and -4(3H)-one (X=C-H, Y=O) and furo[2,3-d:4,5-d']dipyrimidine-2,4(1 H,3H)-diones and -4(3H)-one (X=N, Y=O) of general formulae 1a and 1b. The invention also relates to a method for the production thereof, pharmaceutical preparations containing said compounds and/or tautomers thereof and physiologically compatible salts which can be produced therefrom and/or solvates thereof, in addition to the pharmaceutical use of said compounds, tautomers thereof, salts or solvates, as inhibitors of TNF α -release.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1 H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=S), Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1 H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=S) sowie Pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-2,4(1 H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=O) und Furo[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1 H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=O) der allgemeinen Formeln 1 a und 1 b, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen und/oder deren Tautomere und daraus herstellbare physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Solvate enthalten, sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, deren Tautomere, Salze oder Solvate, als Inhibitoren der TNF α -Freisetzung.

WO 2006/010568 A2



ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

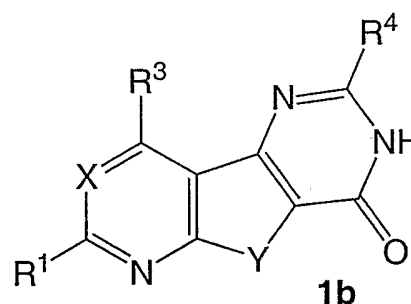
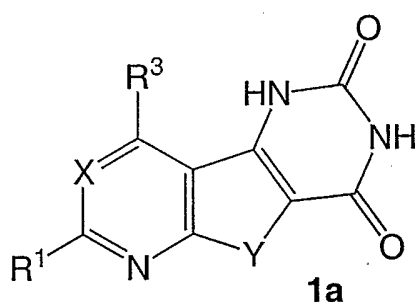
Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Substituierte Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)dione und -4(3H)one, substituierte Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one, substituierte Pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)one sowie substituierte Furo[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und die Verwendung als Inhibitoren der TNF α -Freisetzung sowie Verfahren zu deren Herstellung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Heterocyclen, die als Bis lactame der allgemeinen Formel 1a bzw. Monolactame der allgemeinen Formel 1b des bisher wenig bekannten tricyclischen Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-Systems sowie des Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-Systems anzusehen sind. Die Erfindung betrifft weiterhin die Eignung entsprechender Verbindungen als TNF α -Freisetzungshemmer.



Gegenstand der Erfindung sind demzufolge die Verbindungen selbst, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen und/oder deren Tautomere, pharmakologisch übliche Prodrug-Formulierungen und daraus herstellbare physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Solvate enthalten, sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, deren Tautomere, Salze oder Solvate, einschließlich Prodrug-Formulierungen als Inhibitoren der TNF α -Freisetzung. Prodrug-Formulierungen umfassen hierbei alle jene Substanzen, die durch einfache Transformation einschließlich Hydrolyse, Oxidation, oder Reduktion entweder enzymatisch, metabolisch oder auf andere Art und Weise entstehen. Insbesondere, wenn ein solches Prodrug dieser

erfindungsgemäßen Verbindungen einem Patienten appliziert wurde, und dieses Prodrug in eine Substanz der allgemeinen Formeln Ia und Ib transformiert wird, wodurch der gewünschte pharmakologische Effekt erzielt wird.

Stand der Technik

Das Zytokin Tumour necrosis factor (TNF α) ist eines von heute 17 bekannten Mitgliedern einer strukturell sehr ähnlichen Proteinfamilie. Seinen Namen verdankt es der Fähigkeit, eine Nekrose von transplantierten Tumorzellen im Mausmodell zu triggern. Neben seiner Apoptose-induzierenden Wirkung wurde sehr schnell erkannt, dass TNF α auch ganz maßgeblich in die Regulation der Entzündungsantwort und der Immunantwort eingebunden ist. Eine Überproduktion von TNF α oder die Aktivierung der TNF α -vermittelten Signalkaskaden spielen in der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen, wie z.B. Sepsis, cerebrale Form der Malaria, neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Mb. Alzheimer, Mb. Parkinson, bei Diabetes mellitus, COPD/Asthma, Tumorerkrankungen und hier insbesondere Tumoren des Blutbildenden Systems wie z.B. Leukämien und Lymphome, virale Erkrankungen und hier insbesondere retrovirale Erkrankungen wie z.B. das erworbene Immundefizienz Syndrom (AIDS), Guillain-Barre Syndrom, Rhinitis allergica, allergische Konjunktivitis, systemische Sklerodermie, Graft versus host disease (GvHD), Systemischer Lupus Erythematodes (SLE), Osteoporosis, Toxisches Schocksyndrom, Akute Glomerulonephritis, akute und chronische Schmerzen, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, bei Sarkoidose, Multiple Sklerose, Rheumatoid Arthritis (RA), Osteoarthritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, Uveitis, Mb. Crohn, Mb. Behcet, Myasthenia Gravis und chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Ekzeme und Alopecie, eine zentrale Rolle (*Chen G, Goeddel DV (2002) TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science 296 1634-1635; Ware CF (2003) The TNF superfamily. Cytokine & Growth Factor reviews 14 181-184; Dempsey PW (2003) The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. Cytokine & Growth Factor reviews 14 193-209*).

Bei TNF α handelt es sich um eines der wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine, der in die Pathogenese fast aller chronisch entzündlichen Erkrankungen maßgeblich

eingebunden ist. TNF α , welches auch als Cachectin, Makrophagen-Cytotoxin (MCT), E tumor necrosis factor- α und als macrophage cytotoxic factor (MCF) beschrieben wurde, wird von verschiedensten Zellen nach Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS), Interferonen (IFN's), IL-2, Bradykinin, GM-CSF, Antigen-Antikörper-Komplexen, Substanz P und zahlreichen weiteren biologisch aktiven Verbindungen synthetisiert und sezerniert. TNF α wird unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich von aktivierten Makrophagen, T-Lymphozyten, Mikrogliazellen und NL-Zellen gebildet. Stimulierte und somit aktivierte Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Astrozyten, Keratinozyten, Endothelzellen und Lungen-Epithelzellen sezernieren gleichfalls TNF α .

Humanes TNF α ist ein 17 kDa großes Protein, welches aus 157 Aminosäuren besteht und zu Dimeren und Trimeren assoziiert. Es existiert eine weitere höhermolekulare Variante dieses Moleküls mit einer Molmasse von 26 kDa, das als Transmembranprotein in der Zellmembran verankert ist. Man weiß heute, dass zunächst die höhermolekulare Transmembranform synthetisiert in die Zellmembran eingelagert wird und bei Bedarf deren extrazelluläre Domäne durch das TNF α converting enzyme (TACE) abgespalten wird. Das lösliche TNF α zirkuliert als ein Homotrimer und bindet sich an seine spezifischen Rezeptoren an Zelloberflächen. Die Bindung von TNF α an seine Rezeptoren (TNFR1, TNFR2) bewirkt bei diesen eine konformative Änderung und Dimerisierung bzw. Clusterung, welche über eine Signalkaskade den biologischen Effekt von TNF α vermitteln. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass über die Bindung von TNF α an den TNFR1 die meisten biologischen Effekte realisiert werden. Dies beinhaltet die Induktion der Apoptose über eine Aktivierung der Caspase 8 und nachfolgender Aktivierung der Caspasen 3, 6 und 7, die dann zur Apoptose der Zelle führen.

Ein weiterer wichtiger Signalweg durch TNF α ist die Aktivierung von zwei wichtigen Transkriptionsfaktoren, dem nuclear factor-kappaB (NF- κ B) und c-Jun. Diese beiden Transkriptionsfaktoren spielen eine außerordentlich wichtige Rolle in der Regulation der Genexpression bei der Zelldifferenzierung, dem Zellwachstum, bei der Immun- und Entzündungsantwort, bei Zellstressregulationsvorgängen und bei der Tumorgenese.

NF- κ B reguliert unter anderem die Gene für IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , LT- α , IFN- α/β , G-CSF, M-CSF, GM-CSF, für den Zytokinrezeptor IL-2R α , für die Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1, MAdCAM, E-Selektin, für die immunregulatorischen Moleküle leichte Kette des Igy, MHC Class I und II, TCR α und β , β_2 Mikroglobulin, TAP1, iNOS und für die Akute Phase Proteine SAA, α_1 -saures Glycoprotein und TSG-14/PTX3.

Über die tatsächliche physiologische Bedeutung der Bindung von TNF α an den TNFR2 existieren heute noch erhebliche Widersprüche. Deshalb ist die Aufdeckung der genauen molekularen Signaltransduktionsabläufe noch Gegenstand der Grundlagenforschung. Mehrheitlich geht man heute davon aus, dass die Bindung von TNF α an den TNFR2 auch die Mitogen-aktivierten Proteinkinase Kinasen (MAPKK) aktiviert, im speziellen die MEKK1 und die ASK1, die über eine Aktivierungskaskade zur Aktivierung der c-Jun Kinase (JNK) und damit zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors c-Jun führt. In diesen Regulationsweg ist auch die Aktivierung der p38 Kinase eingebunden, die zur Aktivierung von p38 führt. Die Aktivierung von p38 ist essentiell für die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 β , TNF α und IL-6 und ist darüber hinaus auch verantwortlich für die Induktion und Expression der mit chronischen Entzündung vergesellschafteten Enzyme COX-2 und iNOS (*Ono K, Han J (2000) The p38 signal transduction pathway: activation and function. Cell Signal 12 1-13*). Über weitere Aktivierungswege werden auch die wichtigen Transkriptionsfaktoren activating-transcription factor 2 (ATF2) und das Aktivatorprotein-1 (AP-1) induziert, welche unmittelbar stimulierenden Einfluss auf die Expression pro-inflammatorischer Moleküle wie E-Selectin, RANTES, IL-12, IL-6 und IL-8 ausüben (*Guicciardi ME, Gores GJ (2003) J Clin Invest 111 1813-1815*).

Die biologische Bedeutung von TNF erkannten zuerst 1969 GRANGER et al. (*Granger GA, Shacks SJ, Williams TW, Kolb WP (1969) Lymphocyte in vitro cytotoxicity: specific release of lymphotoxin-like materials from tuberculin-sensitive lymphoid cells. Nature 221 1155-1157*) die zeigen konnten, dass ein von Lymphozyten und Makrophagen sezerniertes Protein (Lymphotoxin) zur Lyse von Zellen, insbesondere von Tumorzellen, führt. 1984 konnten GRAY et al. (*Gray PW, Aggarwal BB, Benton CV, Briingman TS, Henzel WJ, Jarrett JA, Leung DW, Maffatt*

B, Ng P, Svedersky LP et al. (1984) Cloning and expression of cDNA for human lymphotoxin, a lymphokine with tumor necrosis activity. *Nature* 312 721-724) und PENNICA et al. (Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Deyrynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, Goeddel DV (1984) Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Natur* 312 724-729) die cDNA für TNF α klonieren und das Protein exprimieren.

Die biologische Aktivität von TNF α wird hauptsächlich über zwei spezifische Rezeptortypen (TNFR1, TNFR2) vermittelt, die sich transmembran und mit einem extra- und intrazellulären Anteil auf einer Vielzahl Zellen des menschlichen Körpers befinden.

TNF α besitzt ein sehr breites Spektrum an biologischen Aktivitäten und reguliert fast alle Zellen. Er ist aus heutiger Sicht ein wesentlicher Mediator bei Entzündungs- und Immunreaktionen, aber auch bei der Apoptose, der Zelldifferenzierung, bei der Induktion von Fieber und zahlreichen weiteren pathophysiologischen Regulationsprozessen.

Eine zentrale Stellung nimmt TNF α bei der Endothelzellaktivierung während des Entzündungsprozesses ein. Hierbei stellt die Aktivierung der vaskulären Endothelzellen einen wesentlichen Schritt in der Initiationsphase der entzündlichen Reaktionen im Gewebe dar. So führen pro-inflammatorische Zytokine, mit TNF α an der Spitze, zur Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle und chemotaktisch wirksamer Chemokine, die ihrerseits Makrophagen und T-Lymphozyten die Möglichkeit geben, am Endothel anzudocken und über eine aktive Wanderung ins entzündliche Gewebe (Extravasion) zu kommen. Man unterscheidet heute in diesem Zusammenhang eine lokale Wirkung von TNF α von einer systemischen. Die lokalen Effekte sind wie oben angeführt eine verstärkte Diapedese von Immun- und Entzündungszellen ins entzündliche Gewebe und eine starke Adhäsion von Thrombozyten an den Blutgefäßwänden. Der systemische Effekt von TNF α führt zu Ödemen, einer Verringerung des Blutvolumens, Hypoproteinämie, verbreitete intravaskuläre Blutgerinnung und in ihrer Maximalvariante zu multiplem Organversagen (septischer Schock).

TNF α bewirkt also eine lokale Aktivierung des vaskulären Endothels, eine Freisetzung von Stickoxid (NO) mit nachfolgender Steigerung der vaskulären Permeabilität, eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine erhöhte Expression von „class II major histocompatibility molecules“ (MHC II). Das Ergebnis ist ein Einwandern von Entzündungs- und Immunzellen, Antikörpern und Komplementfaktoren in das entzündliche Gewebe. TNF α verursacht gleichfalls in den lokalen Lymphknoten eine antigenspezifische Aktivierung der B- und T-Lymphozyten. Des Weiteren aktiviert TNF α Thrombozyten und verstärkt deren Adhäsion an den Gefäßwänden.

TNF α selbst induziert die Synthese anderer pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-8 und GM-CSF und führt dadurch zu einem Circulus vitiosus des entzündlichen Prozesses. Zusätzlich ist TNF α noch maßgeblich in weitere pathophysiologische Prozesse, wie die Gelenkknorpelzerstörung bei rheumatischen Erkrankungen, Knochenresorptionsprozesse, Hemmung der Knochenbildung, Hemmung der Proteoglycansynthese und Induktion von Matrix Metalloproteinasen (MMP's) und Prostaglandin E₂ (*Mease P (2002) Psoriatic arthritis: The role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept. Clin Exp Rheumatol 20 (Suppl. 28) S116-S121*) involviert.

Übersicht der abgesicherten biologischen Wirkung von TNF α auf humane Zellen/Organe

Tabelle 1

Zellart/Organe	Biologische Wirkung
Endothelzelle	Zytokin-Freisetzung, Expression von Adhäsionsmolekülen, Freisetzung von Gerinnungsfaktoren, Induktion der induzierbaren Stickoxid Synthase (iNOS)
B-Lymphozyt	Verstärkung der Antikörperproduktion
T-Lymphozyt	T-Zell Aktivierung, Apoptose, Freisetzung von IFN γ , IL-2
Gehirn	Induktion von Fieber und Schlaf
Leber	Freisetzung von „Akute Phase“ Proteinen
Adipozyt	Hemmung der Lipoprotein-Lipase, Vermittlung der Insulin Resistenz

Fibroblast	Zellteilung, Induktion von MMP's und Zytokinen
Myozyt	Induktion der Apoptose, Funktionsstörungen
Osteoclast	Knochenresorption
Macrophage	Freisetzung von TNF α nach Stimulation durch Bakterien, Viren und Zytokine
Monozyt	Monozyten Aktivierung, Freisetzung von TNF α , IL-1, IL-6, iNOS
Thrombozyten	verstärkte Thrombozytenaggregation

Entwicklung von TNF α Inhibitoren

In der Vergangenheit gab es zahlreiche therapeutische Strategien, um die biologische Aktivität von TNF α zu hemmen und damit den chronischen Entzündungsprozess zu unterbrechen.

- An erster Stelle standen Bemühungen, die Synthese von TNF α zu hemmen. Hierzu kamen anti-inflammatorische Zytokine, wie z.B. das IL-10, Pentoxifylline, Thalidomid bzw.-Analoga, Kortikosteroide, Cyclosporin A, PDE-4 Inhibitoren und Antisense Oligonukleotide zum Einsatz.

Am erfolgreichsten werden seit Jahren Kortikosteroide in der akuten Phase eines schweren entzündlichen Prozesses eingesetzt. Ihre breitere und besonders längere Anwendung ist auf Grund der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen stark limitiert. Diese Gründe treffen auch für das gleichfalls seit Jahren zugelassene Immunsuppressivum Cyclosporin A zu. Pentoxifylline und Thalidomidanaloga zeigten in den klinischen Studien nur eine unzureichende therapeutische Wirksamkeit.

- Der Einsatz von PDE-4 Inhibitoren zeigt über die intrazelluläre Steigerung der cAMP Konzentration einen inhibierenden Einfluss auf die TNF α Freisetzung. Momentan sind mit Cilomilast, AWD 12-81 (GSK) und Roflumilast (Altana) drei Entwicklungskandidaten in der fortgeschrittenen klinischen Prüfung bzw. stehen kurz vor der Zulassung. Die klinische Anwendung dieser Substanzen

geht jedoch auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, hauptsächlich emetischer Natur, einher.

- Die Antisense-Therapie befindet sich noch in einer sehr frühen Entwicklungsphase und hat zumindest in den ersten Tieruntersuchungen die erhoffte Wirksamkeit nachweisen können, aber auch hier sind noch umfangreiche grundlagenorientierte Arbeiten notwendig.
- Ein weiterer Ansatz bestand in der Inhibierung des TNF α Prozessings durch Inhibitoren der Metalloproteinase TNF converting enzyme (TACE). Die Entwicklung von niedermolekularen TACE Inhibitoren befindet sich noch in der Phase der angewandten Grundlagenforschung. So beschrieben TSUKIDA et al. 2004 Hydroxamsäurederivate, die TACE in vitro hemmen (*Tsukida T, Moriyama H, Inoue Y, Kondo H, Yoshino K, Nishimura S (2004) Synthesis and biological activity of selective azasugar-based TACE inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 22 1569-1572*). Einige Matrix Metalloproteinase Inhibitoren hemmen auch unspezifisch TACE, sind aber auf Grund ihrer MMP-inhibitorischen Aktivität für eine pharmazeutische Entwicklung nicht geeignet. WILLIAMS et al. konnten überraschend zeigen, dass der MMP Inhibitor BB-2275 paradoxerweise sowohl TACE, als auch das Shedding der TNF α Rezeptoren (TNFR1, TNFR2) hemmt und dadurch keinen TNF α inhibierenden Effekt hatte (*Williams LM, Gibbons DL, Gearing A, et al. (1996) Paradoxical effects of a synthetic metalloproteinase inhibitor that blocks both p55 and p75 TNF receptor shedding and TNF alpha processing in RA synovial membrane cell cultures. J Clin Invest 97 2833-2841*). Alle heute bekannten TACE Inhibitoren sind in ihrer hemmenden Wirkung unspezifisch, d.h. auch andere wichtige Metalloenzyme werden durch sie gehemmt, mit der Wahrscheinlichkeit unerwünschter (Neben)Wirkungen.
- Momentan sind zahlreiche nichtproteinogene (small molecules) TNF α Inhibitoren in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Haupttarget dieser Wirkstoffe sind intrazelluläre Proteinkinasen, die über eine Phosphorylierung Transkriptionsfaktoren aktivieren und dadurch unmittelbar in die Genexpression eingreifen. Am besten untersucht ist in diesem

Zusammenhang die Regulation des Transkriptionsfaktors NFκB. NFκB befindet sich komplexiert mit IκB, der als Inhibitor für NFκB wirkt. Wird dieser Inhibitor durch die Proteinkinasen IKK-1 und IKK-2 phosphoryliert, kommt es zu einer partiellen Degradation von IκB, die die Freisetzung des NFκB aus dem Komplex verursacht. Jetzt kann der Transkriptionsfaktor NFκB vom Zytosol in den Zellkern wandern und dort direkt die Expression von z.B. TNFα erhöhen. Es ist hierbei offensichtlich, dass es bei einer Hemmung der Proteinkinase IKK zu keiner Phosphorylierung der IκB und damit zu keiner Aktivierung des NFκB kommt, mit dem Resultat, dass die Expression von z.B. TNFα, aber auch anderer NFκB-abhängiger Mediatoren, nicht stimuliert wird. Die Firma Boehringer Ingelheim beschrieb in zwei Patenten (US 2004/0180922 A1 und US 2005/0038104 A1) Aminoamide und Benzothiophene, die sehr effektiv die Aktivität der beiden Proteinkinasen IKK-1 und IKK-2 hemmten und dadurch u.a. einen anti-entzündlichen Effekt erzielten. Ausgewählte Vertreter der in diesem Patent beschriebenen Verbindungen, hemmten jedoch nicht die IKK-1 bzw. IKK-2. Es kann deshalb zu Grunde gelegt werden, dass die in diesem Patent beschriebenen Substanzen über einen gänzlich anderen Regulationsweg die Freisetzung von TNFα hemmen.

- In neuerer Zeit haben sich Strategien zur Blockierung des TNFα durch Antikörper gegen TNFα und lösliche TNF-Rezeptoren durchgesetzt.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind mit Remicade[®] und Humira[™] zwei monoklonale anti-TNF Antikörper von der FDA und auch von der EMEA als anti-inflammatorische Therapeutika zugelassen worden.

Remicade (Essex/Centrocor) wurde durch die FDA 1998 für die Indikation Mb. Crohn und in 2000 für die Indikation Rheumatoide Arthritis zugelassen. Momentan laufen klinische Studien für die Anwendung bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropatica. Bei Remicade handelt es sich um einen chimaeren monoklonalen Antikörper gegen das humane TNFα. In den klinischen Studien zeigte das Präparat gute bis sehr gute Wirkeigenschaften beim Mb. Crohn. Jedoch wurde über teilweise erhebliche Nebenwirkungen, wie erhöhte

Infektionsgefahr, Magen-Darm Beschwerden, Kopfschmerz und allergische Reaktionen berichtet. Ein Teil der Nebenwirkungen wird auf den Maus-Anteil des monoklonalen Antikörpers zurückgeführt, der vom menschlichen Organismus als „fremd“ erkannt wird, wodurch Antikörper dagegen gebildet werden. Remicade wird intravenös verabreicht und die jährlichen Medikamentenkosten belaufen sich auf über \$ 12.000 pro Patient.

Humira (Abbott) ist für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis seit 2002 in USA und seit 2003 in Europa zugelassen. Klinische Studien zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zeigten sehr gute Therapieerfolge. Als häufige Nebenwirkungen wurden Kopfschmerz, erhöhte Infektanfälligkeit, Magen-Darm Beschwerden und allergische Reaktionen beobachtet. Bei Humira handelt es sich um einen vollhumanisierten monoklonalen Antikörper gegen humanes TNF α . Das Präparat wird subcutan (s.c.) verabreicht. Die jährlichen Behandlungskosten belaufen sich auch bei diesem Präparat auf über \$ 12.000 pro Patient.

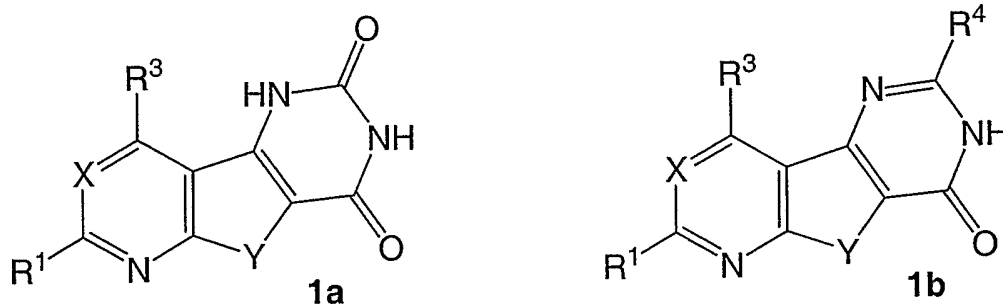
Enbrel (Immunex/Wyeth) wurde erstmals durch die FDA 1998 für die Indikation Rheumatoide Arthritis zugelassen und seit 2000 ist das Präparat auch auf dem europäischen Markt. Die Zulassung für die Indikation Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropatica wird noch 2004 von der FDA erwartet. Bei Enbrel handelt es sich um ein rekombinantes (CHO-Zellen) dimeres Fusionsprotein, bei dem zwei extrazelluläre Bindungsdomänen des p75-Anteils des TNF Rezeptors an den Fc-Anteil des humanen IgG1-Moleküls angekoppelt sind und dadurch lösliches TNF α im Blut/Gewebe abbinden und somit neutralisieren kann. Laut Herstellerangaben besitzt dieses Fusionsprotein ein geringes immunogenes Potential, wohingegen aber auch Fälle beschrieben wurden, in denen eine Antikörperbildung gegen das Fusionsprotein beobachtet wurde. Als häufige Nebenwirkungen wurden allergische Reaktionen, Infektanfälligkeit und die Bildung von Auto-Antikörpern (ANA) beschrieben. Das Präparat wird subcutan verabreicht und die jährlichen Behandlungskosten belaufen sich ebenfalls auf über \$ 10.000 pro Patient.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich das therapeutische Konzept der Hemmung von TNF α als biologischer Endpunkt, als tragfähig in der Klinik erwiesen hat. Momentan stehen nur proteinogene Präparate (monoklonale Antikörper, Fusionsproteine) zur Verfügung, die eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen aufweisen. Darüber hinaus ist deren intravenöse bzw. subkutane Applikationsform für Patienten sehr belastend und geht mit einer entsprechend schlechten Compliance einher. Die sehr hohen Herstellungs- und somit auch Behandlungskosten limitieren ebenfalls deren Einsatz.

Es besteht deshalb nach wie vor Bedarf an niedermolekularen, nichtproteinogenen Wirkstoffen, die oral verabreicht werden können und eine bessere Verträglichkeit aufweisen. Zurzeit existieren noch keine bekannten niedermolekularen Verbindungen, die selektiv die Synthese von TNF α hemmen, ohne mit anderen Stoffwechselwegen zu interagieren und die oben beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht aufweisen.

Es besteht deshalb die Aufgabe, neuartige und oral applizierbare niedermolekulare Wirkstoffe zu entwickeln, die zu einer signifikanten Inhibition der TNF α -Freisetzung aus relevanten humanen Zellpopulationen führen.

Diese Aufgabe wird von Verbindungen



der allgemeinen Formeln 1a und 1b gelöst.

In bisher nur wenigen Fällen ist über biologisch aktive Pyrido[3',2':4,5]thieno-[3,2-d]pyrimidin-Derivate, jedoch noch nicht über entsprechende -2,4(1H,3H)-dione berichtet worden:

So wurden von *J.M. Quintela et al.: Bioorg. Med.* 6 (1998) 1911-1925, die Synthese von mehreren 2-Dimethylamino-(oder 2-H)-4-sek.amino-7-ethoxy-8-cyano-(oder 8-H)-9-phenyl- und auch das strukturanaloge 4-Ethoxy-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-Derivat beschrieben. Einige dieser Verbindungen zeigten eine die Histamin-Freisetzung aus Mastzellen von Ratten inhibierende Wirkung. *Abdel-Rahmann et al.: Pharmazie* 58 (2003) 372-377 berichteten über die Synthese von 8-Acetyl-3-amino-7-methyl-4-imino-9-substituierten Phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidinen mit antimikrobieller Wirksamkeit. Weiterhin wurden Derivate dieses Heterosystems mit unter anderem signifikanter cholesterolsenkender (*C.J.Shishoo, M.B.Devani und V.S.Bhadti: Indian Patent* 151.456 (1983); *Chem. Abstr.:* 100, 209858 (1984); und *V.P.Arya, Drugs Future*, 10, 123 (1985)), mit analgetischer (*C.G.Dave et al.: J. Indian Chem.Soc.* 66, 48 (1989)), mit antipyretischer (*E.Bousquet et al.: Farmaco Ed.Sci.* 40, 869 (1985); und *E.Bousquet et al.: Farmaco Ed.Sci.* 39, 110 (1984)), mit antianaphylaktischer (*H.Vieweg, S.Leistner, G.Wagner et al.: East German Patent* DD 257830 (1988); *Chem. Abstr.:* 110, 95262p (1989); und *H.Vieweg, S.Leistner, G.Wagner et al.: East German Patent* DD 258234 (1988)); mit antiinflammatorischer (*E.F.Elslager, P.W.Jacob und M.Leslic: J.Heterocyclic Chem.* 9, 775 (1972); und *M.Chaykovsky et al.: J.Med.Chem.* 10, 188 (1973); und *L.A.Radinovskaya und A.Sharanin: Khim.Geterotsikl.Soedin.* 805 (1988); und *S.Leistner et al.: Pharmazie* 41, 54 (1986)); mit klinisch effektiver antiallergischer (*G.D.Madding und M.D.Thompson: J.Heterocyclic Chem.* 24, 581 (1987)); und mit potentiell antineoplastischer Wirksamkeit (*C.C.Cheng:in Progress in Medicinal Chemistry* 25, 35 (1989) beschrieben.

Von *M.A.A.El-Neairy (Phosphoryls, Sulfur and Silicon* 1999, 189) wurden 8-Acetyl-7-methyl-9-p-nitrophenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion und dessen 9-p-Dimethylamino-Analogon und von *V.A.Artemov et al. (Chemistry of Heterocyclic Compounds* 30, 110 (1994) das entsprechende 7,9-Dimethyl-2,4-dion-Derivat beschrieben. Angaben über pharmakologische Eigenschaften dieser Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione sind bisher nicht bekannt.

Als Inhibitoren der TNF α -Freisetzung sind Verbindungen der allgemeinen Formeln 1a und 1b (jeweils für X=C-R²) jedoch bisher völlig unbekannt.

Einige Vertreter des tricyclischen Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-heterosystems sind als solche bereits bekannt.

Es handelt sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a (für X=N) um R¹- und R³-substituierte Bislactame und bei den Verbindungen der allgemeinen Formel 1b (für X=N) um R¹-, R³- und R⁴-substituierte Monolactame des Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-heterosystems.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a (für X=N) ist eine Substanz (mit R¹ = H und R³ = NHMe) beschrieben (Clark, J. und Hitiris, G. J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1984, 2005). Ein Hinweis auf pharmakologische Eigenschaften findet sich nicht.

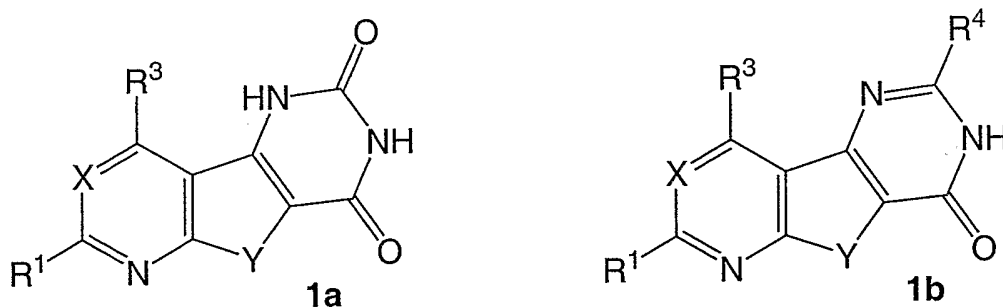
Von den Verbindungen der allgemeinen Formel 1b (für X=N) sind dagegen derzeit 24 Substanzen literaturbekannt.

Es handelt sich dabei vorwiegend um Verbindungen mit R¹ = Ph und R³ = Me und verschiedenen R⁴-Substituenten wie Me, SH, SAlk, SCH₂COR⁵, NHNH₂ und daraus dargestellte Hydrazone sowie substituierte 3,5-Pyrazol-1-yl-Reste. Als R¹ tritt auch H, Me, OH und 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl und als R³ auch Ph, NHMe (in diesem Fall R¹ = H; R⁴ = NH₂). In der Veröffentlichung von Wagner, G. Vieweg, H. und Leistner, S. Pharmazie 48, 588 (1993) ist ein Hinweis auf nicht sehr ausgeprägte Wirkung am PCA-Test der Ratte gegeben. Ein Hinweis auf andere pharmakologische Eigenschaften findet sich laut Recherche nicht.

Vor der vorliegenden Erfindung bekannte Struktur-Wirkungsbeziehungen erlaubten keine seriöse Voraussage, ob Verbindungen der allgemeinen Formel 1a (für X=N), aber auch 1b (für X=N) nützliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Es ist daher überraschend, daß erstmals festgestellt werden konnte, daß Derivate der Titelverbindungen 1a und 1b die TNF α -Freisetzung inhibieren.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=S), Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=S) sowie Pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=O) und Furo[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=O) der allgemeinen Formeln 1a und 1b



worin bedeuten:

- X C-R² oder Stickstoff
 Y Schwefel oder Sauerstoff und

R¹ und R³, gleich oder ungleich unabhängig voneinander,

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂Alkyl (ggf. mit R^S substituiert),
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Benzyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert)), Phenyl-(C₂₋₆)alkyl , Phenyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert),
- Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl (jeweils ggf. mit R^S-substituiert),
- mono- oder bicyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen (ggf. ein oder mehrfach mit R^S substituiert) mit 5 - 14 Ringatomen darunter 1 - 4 Heteroatome, die vorzugsweise N, O und S sind und ggf. am Heteroatom ein oder mehrfach oxidiert sind,

- C₁₋₁₂Alkylacyl (ggf. mit R^S substituiert),
- Benzoyl, 1- und 2-Naphthoyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Heterocyclacyl [z.B. Nicotinoyl, Isonicotinoyl, 2-Picolinoyl, 2-Thienoyl, 2-Furoyl] (ggf. mit R^S substituiert)
- Hydroxy,
- Sulfhydryl,
- C₁₋₁₀ Alkoxy,
- Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl (jeweils C₁₋₆)
- Formyl, Carboxyl, C₁₋₄Alkoxy-carbonyl;
- CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- Cyano, Rhodano, Nitro, SO₃H, SO₂OAlk (mit „Alk“: C₁₋₅),
- Chlor, Brom, Iod, Fluor,
- Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₅)alkylamino (jeweils ggf. mit R^S am Alkylrest substituiert),
- Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-S,S-Dioxid, Pyrrolidino,
- Piperidino, 1-Piperazino, 4-Methyl-1-piperazino, 4-Hydroxyethyl-1-piperazino, 4-Phenyl-1-piperazino,
- Cycloalkylamino, C₃₋₁₄ Arylamino und Heteroarylamino [z.B. Phenyl-, 1- und 2-Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Acridinyl-, Phenothiazinyl-, 2-Thienyl- und 2-Furylamino] (ggf. jeweils an den carbo- bzw. heterocyclischen Ringen mit R^S substituiert);

R²

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂ Alkyl,
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl,
- Benzyl, Phenyl(C₂₋₆)alkyl (jeweils ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen und/oder aliphatischen Molekülteil substituiert);

- Phenacyl (ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen Molekülteil substituiert);
- Carboxyl, C₁₋₄ Alkoxy-carbonyl, CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- R*CO- (worin R* Wasserstoff, C₁₋₁₂Alkyl bedeuten sowie ggf. mit R^S substituiert),
- Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, -N=N-C₆H₅, -N=N-C₆H₄-R^S,
- 1,3-Diphenyl-pyrazol-4-yl, Thiazolin-2-yl, Imidazolin-2-yl und 3,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidinyl;

R⁴

- C₂₋₁₄Alkyl, C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₂₋₁₄Alkenyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl, C₂₋₁₄Alkynyl (jeweils ggf. am C-Skelett der vorgenannten aliphatischen oder cycloaliphatischen Reste mit R^S substituiert);
- Phenyl, 2-R^S-Phenyl, 3-R^S-Phenyl, 4-R^S-Phenyl, 2-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S,5-R^S-Phenyl, 2-R^S,3-R^S,4-R^S-Phenyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- mono-, bi- oder tricyclische gesättigter oder ein- oder mehrfach ungesättigter heterocyclischer Rest mit insgesamt 4-14 Ring-Atomen, davon 1-5 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O, S und Se sind (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- CH₂OAlk* (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl),
- CH₂OCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, Phenyl sowie mit R^S substituiert),
- COOH, COOAlk** (mit Alk**: C₁₋₅Alkyl),
- NH₂, NHAik*, (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl)
- NHH₂, NHHNCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkenyl, Phenyl sowie mit R^S substituiert),
- SO₃H, S-Phenacyl, S-Alkyl, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl (jeweils C₁₋₈)
- S-Alkenyl, SO-Alkenyl, SO₂-Alkenyl (jeweils C₂₋₈), S-Alkynyl, SO-Alkynyl, SO₂-Alkynyl (jeweils C₂₋₆) (ggf. jeweils am C-Skelett der oben genannten aliphatischen Reste mit -OH, -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl oder (C₃₋₇)Cycloalkyl substituiert)

Der oben erwähnte Ausdruck „ggf. mit R[§] substituiert“ bedeutet, daß die genannten Reste einfach oder mehrfach, gleich oder ungleich unabhängig voneinander, substituiert sein können, wobei R[§] folgende Bedeutung hat:

OH, -SH, -O-C₁₋₈Alkyl, -O-C₆₋₁₄Aryl, -S-C₁₋₄Alkyl, -S-C₆₋₁₄Aryl,
 -SO-C₁₋₄Alkyl, -SO-C₆₋₁₄Aryl, -SO₂-C₁₋₄Alkyl, -SO₂-C₆₋₁₄Aryl, -SO₃H,
 -OSO₂C₁₋₈Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄Aryl, -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -(CO)C₁₋₈Alkyl,
 -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆Alkyl, -CON(C₁₋₆Alkyl)₂,
 -NH₂, -NHC₁₋₆Alkyl, -N(C₁₋₆Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄Aryl, -NH-Hetaryl,
 -N(C₆₋₁₄Aryl)₂, -N(C₁₋₆Alkyl)(C₆₋₁₄Aryl),
 -CH₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃,
 -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃,
 -CH₂CHF₂, -CH₂CHCl₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br,
 -Cyclopropyl, -Cyclopropylmethyl, -Cylobutyl, -Cyclobutylmethyl, -Cyclopentyl, -
 -Cyclopentylmethyl, -Cylohexyl, -Cyclohexylmethyl,
 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, und -SCN

Ausgenommen vom Stoffschutz sind die folgenden Verbindungen der Formel 1a:

	R ¹	X	R ³
1.	Me	C-H	Me
2.	Me	C-Ac	4-NMe ₂ Ph
3.	Me	C-Ac	4-NO ₂ Ph

Ausgenommen vom Stoffschutz sind auch die folgenden Verbindungen der Formel 1b mit folgenden Resten:

jeweils R¹ = OEt, X = C-CN, R³ = Ph mit R⁴ = Benzyl, Phenyl, z.T. mehrfach mit Me, OMe, NO₂ und Cl substituiert und 3,4-Methylenedioxy-phenyl;

jeweils R¹ = Ph, X = C-H, R³ = Ph mit R⁴ = Phenyl, p-OCH₃-Ph, p-Cl-Ph, 2,3,4-Tri-OCH₃-Ph und 2-Thienyl;

jeweils R¹ = Me, X = C-H, R³ = Me mit R⁴ = CH₂OMe, CH₂OEt, CH₂OCOMe, CH₂COOPh, SCH₂COPh, NH₂, NHNH₂, COOH, Ph; sowie:

R¹ = Me, R³ = Ph, R⁴ = COOEt; X = C-H;

$R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{p-Br-Ph}$, $R^4 = \text{COOEt}$; $X = \text{C-H}$;
 $R^1 = \text{p-Br-Ph}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$; $X = \text{C-H}$;
 $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$; $X = \text{C-Benzyl}$
 $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$, $X = \text{C-Me}$
 $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{SEt}$, $X = \text{N}$.

In der Erfindungsbeschreibung bedeuten die Begriffe "Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, usw.", auch in Wortzusammensetzungen wie Alkylsulfonyl, Alkylamino oder Alkoxy-carbonyl usw. sowohl die unverzweigten wie auch die verzweigten möglichen Verbindungen. Ebenso bedeuten „Alkenyl und Alkynyl“ die entsprechend möglichen einfach oder mehrfach ungesättigten Verbindungen. Das gleiche gilt auch für die entsprechenden cyclischen Verbindungen.

Im Sinne der Erfindung gelten alle Reste als miteinander kombinierbar, soweit bei der Definition der Reste nichts anderes angegeben ist. Es sollen alle denkbaren Untergruppierungen als offenbart gelten.

Die Erfindung betrifft auch physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formeln 1a und 1b.

Die physiologisch verträglichen Salze werden auf übliche Weise durch Umsetzung basischer Verbindungen der allgemeinen Formeln 1a und 1b mit anorganischen oder organischen Säuren, ggf. auch bei Vorliegen von Verbindungen mit aciden Eigenschaften, wenn z.B. einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 in diesen Verbindungen $-\text{COOH}$ bzw. $-\text{SO}_3\text{H}$ bedeutet, durch Neutralisation mit anorganischen oder organischen Basen, erhalten.

Als anorganische Säuren kommen vorzugsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-, 3- und 4-Alkyloxy- und Acyloxybenzoesäuren, Ascorbinsäure, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylsulfonsäuren, Benzolsulfonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure und Aminosäuren zur Anwendung.

Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Ammoniak, Natron- und Kalilauge sowie als organische Basen Alkylamine, C₁-C₃, Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Piperazin und -Derivate, Picoline, Chinaldin oder Pyrimidin zur Anwendung.

Weiterhin können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln 1a und 1b dadurch gewonnen werden, dass jene Substanzen, die als Substituenten eine tertiäre Amino-Gruppe besitzen, in prinzipiell bekannter Weise mit alkylierenden Agentien - wie zum Beispiel Alkyl- oder Aralkylhalogeniden - in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze übergeführt werden können.

Die Erfindung betrifft auch Solvate der Verbindungen, einschließlich der pharmazeutisch akzeptablen Salze, Säuren, Basen und Ester sowie deren aktive Metabolite und gegebenenfalls deren Tautomere gemäß der allgemeinen Formeln 1a und 1b einschließlich Prodrug-Formulierungen. Prodrug-Formulierungen umfassen hierbei alle jene Substanzen, die durch einfache Transformation einschließlich Hydrolyse, Oxidation, oder Reduktion entweder enzymatisch, metabolisch oder auf andere Art und Weise entstehen. Ein geeignetes Prodrug enthält beispielsweise eine Substanz der allgemeinen Formeln 1a und 1b, die über einen enzymatisch spaltbaren Linker (z.B. Carbamat, Phosphat, N-Glycosid oder eine Disulfidgruppe) an eine lösungsverbessernde Substanz (z.B. Tetraethylenglykol, Saccharide, Aminosäuren oder Glucuronsäure, etc.) gebunden ist. Ein solches Prodrug einer erfindungsgemäßen Verbindung kann einem Patienten appliziert werden, und dieses Prodrug kann in eine Substanz der allgemeinen Formeln 1a und 1b transformiert werden, wodurch der gewünschte pharmakologische Effekt erzielt wird.

Die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelbaren Erkrankungen schließen alle ein, bei denen TNF-alpha eine Rolle spielt und die durch eine Hemmung oder Inhibierung desselben positiv zu beeinflussen sind, z.B. chronische Entzündungserkrankungen, Autoimmun-Erkrankungen, cardiovaskuläre Erkrankungen, virale Erkrankungen und hier insbesondere retrovirale Erkrankungen wie z.B. das erworbene Immundefizienz Syndrom (AIDS) sowie Krebs, insbesondere Entartungen des blutbildenden Systems. Insbesondere sind dies Rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporosis, Asthma bronchiale, chronische obstruktive pulmonäre Erkrankung (COPD), Multiple Sklerose, Sepsis, cerebrale Form der

Malaria, neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Mb. Alzheimer, Mb. Parkinson, Guillain-Barre-Syndrom, Crohns Disease, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Disease (GvHD), systemischer Lupus erythematodes (SLE), Vasculitis, Uveitis, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Respiratorisches Distress-Syndrom beim Erwachsenen (ARDS), multiples Organversagen nach Trauma, akute Glomerulonephritis, akute und chronische Schmerzen, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, entzündliche Dermatosen, atopische Dermatitis, Psoriasis vulgaris, Alopecie, Rhinitis allergica, allergische Konjunktivitis, akute Meningitis, Myasthenia Gravis, Sklerodermie und Sarkoidose.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. oral, parenteral, kutan, subkutan, intravenös, intramuskulär, rektal oder inhalativ. Bevorzugt ist die intravenöse oder inhalative Verabreichung. Die Verbindung wird einem Patienten, der eine Therapie einer unter das Indikationsspektrum der erfindungsgemäßen Verbindungen fallenden Krankheit bedarf, über einen vom Arzt zu bestimmenden Zeitraum verabreicht. Die Verbindung kann sowohl Menschen als auch anderen Säugern verabreicht werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird vom Arzt anhand der patientenspezifischen Parameter wie z.B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, etc. bestimmt. Bevorzugt beträgt die Dosierung zwischen 0,001 mg/kg bis 1000 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,01 bis 500 mg/kg Körpergewicht und ganz bevorzugt 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Entsprechend der Art der Verabreichung wird das Medikament in geeigneter Weise formuliert, z.B. in Form von Lösungen bzw. Suspensionen, einfachen oder dragierten Tabletten, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Pulver zur Rekonstitution vor Gebrauch, Aerosolen, Inhalationssprays, Wirkstoffpflastern, Granulaten, Suppositorien, Ovula, Injektionspräparaten, Cremes, Salben, Gels, Mikrosphären, Implantaten, die nach üblichen galenischen Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls zusammen mit weiteren Wirkstoffen und mit in pharmazeutischen Zusammensetzungen üblichen Exzipientien formuliert werden, z.B. je nach herzustellendem Präparat Talk, Gummi

arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige und nichtwäßrige Träger, Fettkörper mit tierischem oder pflanzlichem Ursprung, Paraffinderivate, Glykole (insbesondere Polyethylenglykol), verschiedene Weichmacher, Dispergiermittel oder Emulgatoren, pharmazeutisch verträgliche Gase (z.B. Luft, Sauerstoff, Kohlendioxid usw.), Konservierungsstoffe.

Zur Herstellung flüssiger Präparate können Additive wie Natriumchloridlösung, Ethanol, Sorbit, Glycerin, Olivenöl, Mandelöl, Propylenglycol oder Ethylenglycol verwendet werden.

Bei der Verwendung von Infusions- oder Injektionslösungen sind diese sind bevorzugt wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei es möglich ist, diese vor Gebrauch herzustellen, beispielsweise aus lyophilisierten Präparaten, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger, wie Mannit, Lactose, Glucose, Albumin und dergleichen, enthalten. Die gebrauchsfertigen Lösungen werden sterilisiert und gegebenenfalls mit Hilfsmitteln vermischt, beispielsweise mit Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Emulgatoren, Lösungsvermittlern, Puffern und/oder Salzen zur Regulierung des osmotischen Drucks. Die Sterilisierung kann durch Sterilfiltration durch Filter mit einer kleinen Porengröße erzielt werden, wonach die Zusammensetzung gegebenenfalls lyophilisiert werden kann. Geringe Mengen an Antibiotika können auch zugesetzt werden, um die Beibehaltung der Sterilität zu gewährleisten.

Weiter bevorzugt werden Inhalationszusammensetzungen, z.B. in Form von Aerosolen, Sprays, oder als mikronisiertes Pulver hergestellt. Dazu werden die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder als in pharmazeutisch üblichen Lösungsmitteln gelöst bzw. suspendiert und mittels Überdruck in einem bestimmten Volumen fein verteilt und inhaliert. Ein entsprechendes Vorgehen erfolgt bei den zu inhalierenden Festsubstanzen, die gleichfalls mittels Überdruck fein verteilt und inhaliert werden. Ebenfalls andere als mit Überdruck funktionierende Applikatoren sind hierbei eingeschlossen.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zubereitungen, die eine therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffs (erfindungsgemäße Verbindung der

Formel (1a) oder (1b)) zusammen mit organischen oder anorganischen festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Trägern, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet sind, und die mit den aktiven Inhaltsstoffen nicht nachteilig wechselwirken, enthalten.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass die erfindungsgemäße Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch im Rahmen von Kombinationstherapien mit schon bekannten Wirkstoffen zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen. Dabei sollen überraschende Synergieeffekte zur Steigerung der therapeutischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen genutzt werden. Die Kombination kann zum einen darin bestehen, eine einzige pharmazeutische Zusammensetzung anzubieten, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren der nachfolgend genannten Wirkstoffen enthält oder dem Patienten werden gleichzeitig oder zeitlich versetzt mehrere Mittel, die einen oder mehreren der nachfolgenden Wirkstoffe enthalten, verabreicht.

Es ist bevorzugt eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffe zu kombinieren:

- Corticosteroide
- (monoklonale) Antikörpern gegen TNF-alpha oder andere Wirkstoffe, die die Bildung bzw. Freisetzung von TNF-alpha oder die Aktivität von TNF-alpha hemmen (z.B. rekombinante TNF α -Rezeptorkonstrukte)
- Zytokin-Antagonisten (z.B. IL-1 β , IL-6, IL-12)
- Chemokin-Antagonisten
- Zytokin-Agonisten (z.B. IL-10)
- immunmodulatorische Wirkstoffe wie z.B. Cyclosporin A, Methodrexat, Leflunomid, D-Penicillamin, Auranofine
- Substanz P-Antagonisten
- Bradykinin-Antagonisten
- PAF-Antagonisten

- Adenosin-Rezeptor-Antagonisten
- Antibiotika/Virostatika
- α -Mimetika
- Zytostatika
- β_2 -Adrenoceptor Agonisten (z.B. Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Fenoterol, Formoterol)
- Leukotrien-Antagonisten (entweder Enzym-Inhibitoren [wie 5-Lipoxygenaseinhibitoren oder Arachidonsäure-Enzyminhibitoren] oder Rezeptorantagonisten), z.B. Pranlukast, Montelukast, Zafirlukast, Zileuton
- Antihistaminika (bevorzugt solche mit Mastzellen-stabilisierenden Eigenschaften oder Leukotrien-antagonisierenden Aspekten, wie z.B. Loratadin, Astemizol, Mizolastin, Olopatadin)
- Theophyllin
- Muscarinrezeptor-Antagonisten, z.B. Spiriva

Die Kombination mit oben aufgeführten Arzneimitteln bzw. Wirkprinzipien dient besonders dazu, den akut zu behandelnden Krankheitszustand in einem möglichst frühen Stadium in seiner Manifestation zu beeinflussen und nicht chronisch werden zu lassen, da die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit den anderen Wirkstoffen komplementäre/additive Aspekte ermöglichen. In der Kombination ergibt sich ein positiver Effekt u.a. daraus, dass eine geringere Substanzmenge pro Prinzip angewendet werden kann und damit zum einen eine Verbesserung des therapeutischen Effektes, geringere UAWs und zum anderen ein Spareffekt zu erreichen ist.

Abhängig von der Krankheitsausprägung und den zugrunde liegenden Symptomen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zu den anderen Wirkstoffen in der Kombination im Verhältnis von 1:10.000 bis 10.000:1, bevorzugt 1:1000 bis 1000:1, ganz bevorzugt 1:10 bis 10:1, vorliegen.

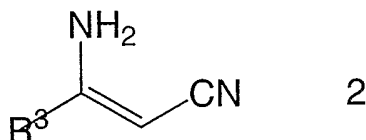
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der

allgemeinen Formeln 1a und 1b mit den zuvor aufgeführten Bedeutungen von R^1 , R^3 , R^4 , X und Y sind gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

A)

Für $X=N$: Darstellung der 2-Aminonitrile der allgemeinen Formel 2



durch Umsetzung von Acetonitril mit einem Nitril der allgemeinen Formel 3 (mit identischer Bedeutung von R^3)



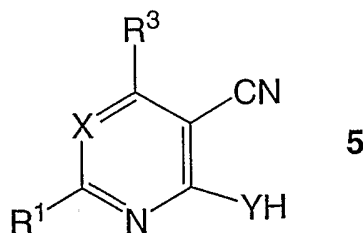
in Gegenwart eines Alkoxides, vorzugsweise Kalium-*tert*-butoxid in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol.

Umsetzung eines Säurehalogenids der allgemeinen Formel 4 (mit identischer Bedeutung von R^1)

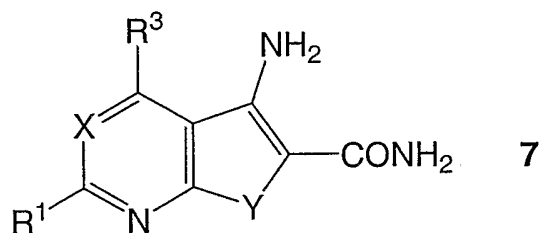


mit einem Thiocyanat, vorzugsweise Ammoniumthiocyanat, in einem geeignetem Lösungsmittel, vorzugsweise Dioxan, zum Carbonsäure-isothiocyanat welches mit einem 2-Aminonitril der allgemeinen Formel 2 zum Pyrimidin-5-carbonitril der allgemeinen Formel 5 (mit $X=N$) umgesetzt wird.

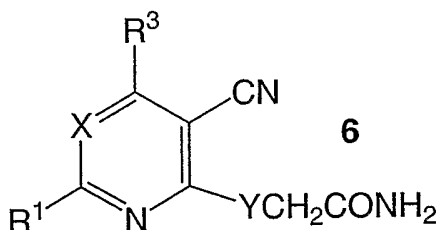
- Umsetzung der dargestellten Pyridin- bzw Pyrimidin-3-carbonitrile der allgemeinen Formel 5,



mit identischer Bedeutung von R^1 , R^3 , X und Y wie oben,
 in an sich bekannter Weise mit Chloracetamid, $ClCH_2CONH_2$, in methanolischer oder
 ethanolischer Lösung in Gegenwart eines Natriumalkoxides, vorzugsweise
 Natriummethoxid oder Natriumethoxid, zunächst zu den Verbindungen der
 allgemeinen Formel 7, mit identischer Bedeutung von X, R^1 , R^3 und Y



- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 7 (mit identischer Bedeutung von X, Y, R^1 , und R^3 wie oben) sind aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 5, auch dadurch darstellbar, dass diese Verbindungen mit Chloracetamid zunächst in vorzugsweise ethanolischer Lösung in Gegenwart von vorzugsweise Triethylamin oder in wasserfreier acetonischer Lösung in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 6,



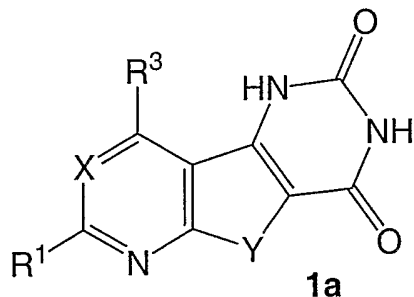
worin X, Y, R^1 und R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden

und diese Verbindungen in einem weiteren Syntheseschritt in vorzugsweise wasserfreier ethanolischer Lösung mit einer katalytischen Menge Natriummethoxid oder Natriumethoxid durch Erhitzen unter Rückfluss gleichfalls in die oben genannten Verbindungen der allgemeinen Formel 7 übergeführt werden;

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel 7 mit Phosgen oder Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen) in einem vorzugsweise aprotischen, hochsiedenden Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol bzw. deren Mischungen unter Erhitzen, ggf. in Anwesenheit katalytischer Mengen eines

Natriumalkoxides, wie zum Beispiel

Natriumethylat, zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1a,

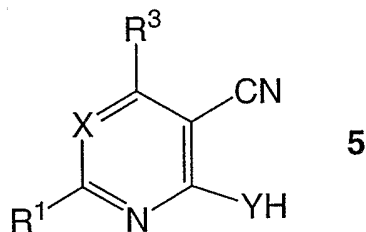


worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben bedeuten;

oder

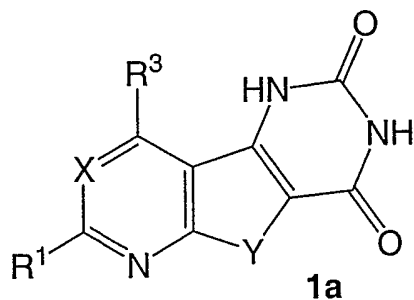
B)

Umsetzung der bekannten bzw. nach prinzipiell bekannten Methoden dargestellten Pyridin- bzw. Pyrimidin-3-carbonitrile der allgemeinen Formel 5,



mit identischer Bedeutung von X, Y, R¹ und R³ wie oben,

mit N-Chloracetylurethan, ClCH₂CONHCOOC₂H₅, in methanolischer oder ethanolischer Lösung oder in Butoxyethoxyethanol in Gegenwart einer organischen Base vorzugsweise Triethylamin, unter Erwärmen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a,

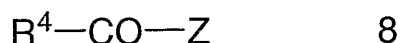


worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben bedeuten;

oder

C)

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel 7,
 worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben bedeuten,
 mit Carbonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel 8,



worin

R⁴

C₂₋₁₄Alkyl, C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₂₋₁₄Alkenyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl, C₂₋₁₄Alkynyl
 (jeweils ggf. am C-Skelett der vorgenannten aliphatischen oder
 cycloaliphatischen Reste mit R^S substituiert);

- Phenyl, 2-R^S-Phenyl, 3-R^S-Phenyl, 4-R^S-Phenyl, 2-R^S,5-R^S-Phenyl,
 3-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S,5-R^S-Phenyl,
 2-R^S,3-R^S,4-R^S-Phenyl,

- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert);

- mono-, bi- oder tricyclische gesättigter oder ein- oder mehrfach
 ungesättigter heterocyclischer Rest mit insgesamt 4-14 Ring-Atomen,
 davon 1-5 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O, S und Se sind
 (jeweils ggf. mit R^S substituiert);

- CH₂OAlk* (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl),

- CH₂OCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, Phenyl sowie mit R^S
 substituiert),

- COOH, COOAlk** (mit Alk**: C₁₋₅Alkyl),

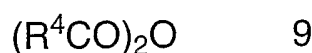
bedeutet

und

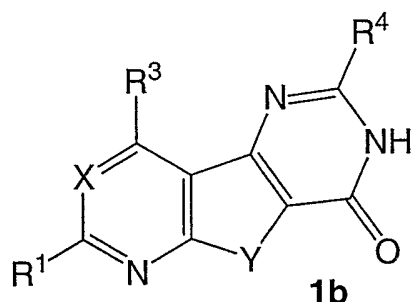
Z = Chlor oder Brom

oder

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel 7 (worin X, Y, R¹ und R³
 dasselbe wie oben bedeuten),
 mit Carbonsäureanhydriden der allgemeinen Formel 9,



worin R^4 dasselbe wie bei den Verbindungen der allgemeinen Formel 8 bedeutet, jeweils im Überschuss und in der Siedehitze, gegebenenfalls zusammen mit Pyridin oder einem aprotischen, hochsiedenden Lösungsmittel, wie zum Beispiel Toluol oder Xylol, Behandlung des gebildeten Niederschlages mit wässrig-ethanolischer Natronlauge oder mittels konz. wässriger Ammoniak-Lösung, jeweils bis zu einem pH-Wert von 8-10, unter Erwärmen, nachfolgendem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure unter Bildung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1b,

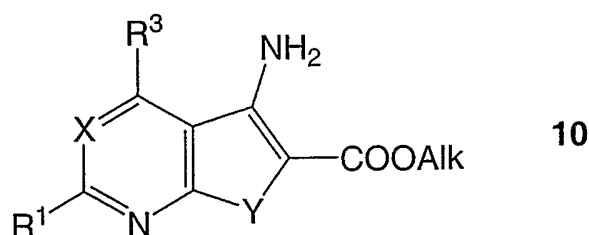


worin X, Y, R^1 und R^3 dasselbe wie oben bedeuten und R^4 die bei den Verbindungen der allgemeinen Formel 8 angegebene Bedeutung aufweist

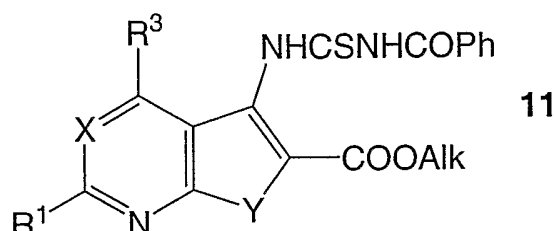
oder

D)

- Umsetzung der aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 5 und Chloressigsäurealkylestern, C_1 - C_3 , darstellbaren bekannten oder nach prinzipiell bekannten Methoden darstellbaren Verbindungen der allgemeinen Formel 10,

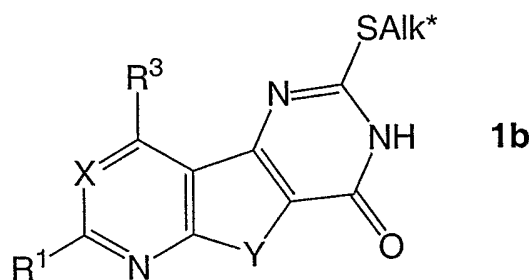


worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben und Alk Alkyl, C₁-C₃, bedeuten,
mit Benzoylisothiocyanat, PhCONCS, in aprotischen, dipolaren Lösungsmitteln,
vorzugsweise Aceton oder Dioxan
unter Erwärmen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 11,



worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben und Alk Alkyl, C₁-C₃, bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel 11 mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in protischen oder aprotischen polaren Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen unter Erwärmen,
Zugabe von Brom- oder Iodalkanen, -alkenen oder alkinen, C₃-C₇ zu der erkalteten alkalischen Reaktionslösung,
mäßiges Erwärmen bis zur Beendigung der Umsetzung,
Ansäuern mit verdünnter Salzsäure unter Entstehung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1b,



worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben und Alk* (C₁₋₈)Alkyl, (C₂₋₈)Alkenyl, (C₃₋₆) Alkynyl, jeweils unverzweigt oder gegebenenfalls verzweigt und ggf. mit einem Rest wie -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl und (C₃₋₇)Cycloalkyl substituiert ist,
bedeuten,

oder

E)

- Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1b bei denen R^4 SAlk* und Alk* (C_{1-8})Alkyl, (C_{2-8})Alkenyl, (C_{3-6}) Alkynyl, jeweils unverzweigt oder verzweigt und ggf. mit einem Rest wie -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl und (C_{3-7})Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet,

mit annähernd äquimolarer Menge Dihydrogenperoxid in Essigsäure oder Ameisensäure unter dc-Kontrolle bei Raumtemperatur oder mit KIO₄ in protischen oder aprotischen, dipolaren Lösungsmitteln unter Erwärmen

zu jenen Verbindungen der allgemeinen Formel 1b, worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben bedeuten und R^4 SOAlk* und Alk* (C_{1-8})Alkyl, (C_{2-8})Alkenyl, (C_{3-6}) Alkynyl, jeweils unverzweigt oder verzweigt und ggf. mit einem Rest wie -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl und (C_{3-7}) Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet

oder

F)

- Umsetzung jener Verbindungen der allgemeinen Formel 1b bei denen R^4 SAlk* oder SOAlk* und Alk* (C_{1-8})Alkyl, (C_{2-8})Alkenyl, (C_{3-6}) Alkynyl, jeweils unverzweigt oder verzweigt und ggf. mit einem Rest wie -CN, -SCN, NO₂, Phenyl und (C_{3-7}) Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet,

mit überschüssigem Dihydrogenperoxid in Essigsäure oder Ameisensäure unter dc-Kontrolle bei Raumtemperatur, gegebenenfalls auch unter mäßigem Erwärmen oder mit KMnO₄ in protischen oder aprotischen, dipolaren Lösungsmitteln unter Erwärmen

zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1b, worin X, Y, R¹ und R³ dasselbe wie oben bedeuten und R^4 SO₂Alk* und Alk*(C_{1-8}) Alkyl, (C_{2-8})Alkenyl, (C_{3-6}) Alkynyl, jeweils unverzweigt oder verzweigt und ggf. mit einem Rest wie -CN, -SCN, NO₂, Phenyl und (C_{3-7})Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die unter A) bis F) beschriebenen Verfahren innerhalb weiter Grenzen variiert werden.

Weitere Ausführungsformen der Erfindung können beispielsweise darin bestehen,

dass die Darstellung der tricyclischen Pyrimidin-2,4-dione der allgemeinen Formel 1a bzw. die der tricyclischen Pyrimidin-4-one der allgemeinen Formel 1b unter Verwendung eines Mikrowellengeräts realisiert wird,

Methodenbeschreibung der Hemmung der TNF α Freisetzung nach LPS Stimulation von humanem Vollblut

Die Stimulierung isolierter Leukozyten für die Freisetzung von Zytokinen kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Lipopolysaccharide (LPS) stellen einen Stimulus für die Untersuchung der Freisetzung von TNF α dar. LPS ist Bestandteil bakterieller Zellwände und wird beim Abtöten der Bakterien (durch Antibiotika oder das natürliche Immunsystem) freigesetzt. LPS stimuliert insbesondere die Aktivität phagozytischer Leukozyten (Gewebsmakrophagen, Granulozyten, Monozyten) und verursacht die Infiltration von Leukozyten vom peripheren Blut in das betroffene Gewebe. Ein Zytokin von besonderer Bedeutung für diese Mechanismen ist TNF α , das in großen Mengen durch die betroffenen Zellen sezerniert wird. Hauptquelle dabei sind Monozyten und Makrophagen. TNF α initiiert und prolongiert den Entzündungsprozess im Zusammenspiel mit anderen Mediatoren.

Für die Untersuchung des Effektes auf die LPS-induzierte TNF α -Freisetzung wurde eine Methode verwendet, die von MARX et al. (*Marx D, Tassabehji M, Heer S, Hüttenbrink KB, Szelenyi I (2002) Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 15 7-15*) beschrieben wurde. Die Methode in Kürze: Humanes Blut wird von verschiedenen Spendern entnommen, durch Zusatz von 10 mM Na-Citrat ungerinnbar gemacht und 1:5 mit RPMI 1640 Zellkulturmedium verdünnt. Die Testsubstanzen werden den Blutproben in verschiedenen Konzentrationen zugefügt. 15 Minuten später werden die Leukozyten durch Zusatz von Lipopolysacchariden (LPS) aus *Salmonella abortus equi* in einer Endkonzentration von 1 μ g/ml stimuliert. Nach Inkubation der Testansätze für 24 Stunden bei 37°C. und unter 5% CO₂ in wassergesättigter Luft, wird das Blut zentrifugiert und die Konzentration an TNF α im zellfreien Überstand unter Verwendung eines käuflichen ELISA (BD Biosciences) nach Angaben des Herstellers exakt vermessen.

IC₅₀-Werte im Bereich von 10⁻⁶ bis 10⁻¹⁰ M wurden für die in der Erfindung beschriebenen Substanzen bestimmt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 1a und 1b sind schwache Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und äußerst starke Inhibitoren der Freisetzung von TNF α .

Die nachfolgende Auflistung beinhaltet erfindungsgemäße Substanzen, die im TNF α -Hemmassay bei 10nM die TNF α -Freisetzung >20% hemmen:

Bsp.	Verbindung
1	7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion
2	7-(4-Methoxyphenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion
4	9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion
10	9-Trifluormethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion
12	9-Methyl-7-(4-nitro-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
13	9-Methyl-7-naphthalen-1-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
14	7-(Chinolin-6-yl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
16	9-Methyl-7-(4-phenyloxy-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
17	9-Methyl-7-(4-n-propyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
19	7-(4-Brom-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
20	4-(9-Methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion-7-yl)-benzoesäureethylester
41	7-(2-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
42	9-Methyl-7-(2-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
46	7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
50	7-Biphen-4-yl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

52	9-Methyl-7-naphthalen-2-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
58	9-Methyl-7-biphenyl-2-ethyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

Die nachfolgende Auflistung beinhaltet erfindungsgemäße Substanzen, die im TNF α -Hemmassay einen IC₅₀-Wert von <10 nM aufweisen:

Bsp.	Verbindung
15	7-(4-Amino-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
21	9-Methyl-7-(4-iso-propoxy-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
22	7-(4-Iod-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
23	9-Methyl-7-(4-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
25	7-(4-Cyano-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
26	7-(3-Fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
27	7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
28	7-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
29	9-Methyl-7-phenyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
52	9-Methyl-7-naphthalen-2-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindungen sind nachfolgend aufgelistet:

- Formel 1a mit Y = S, wobei die Substituenten R₁, R₃, X die folgenden Bedeutungen haben:

R ₁	X	R ₃
----------------	---	----------------

4-MeO-Ph	C-H	Me
4-MeO-Ph	C-H	CF ₃
Ph	C-H	Me
4-MeO-Ph	N	Me
4-Me-Ph	N	Me
4-NC-Ph	N	Me
4-NH ₂ -Ph	N	Me
2-F,4-Br-Ph	N	Me
Naphtalen-2-yl	N	Me
3,4-(MeO) ₂ -Ph	C-H	Me
4-F-Ph	C-H	Me
Me	C-H	Ph
Ph	C-H	Ph
Me	C-H	Me
Me	C-CH ₂ -Ph-4'-NO ₂	Me

- Formel 1a mit Y = O und R₁ = Ph, X = C-H und R₃ = Me.
- Formel 1b mit Y = S, wobei die Substituenten R₁, X, R₃, R₄ die folgenden Bedeutungen haben:

R ₁	X	R ₃	R ₄
Biphenyl	N	Me	Et
Ph	C-H	Me	Et
Ph	C-H	Me	nPr
Ph	C-H	Me	SEt
3,4-(MeO) ₂ -Ph	C-H	Me	nPr

Ganz speziell seien die nachfolgenden Verbindungen als bevorzugt genannt:

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

9-Methyl-7-(4-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

7-(4-Cyano-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

7-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

9-Methyl-7-biphenyl-2-ethyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

2-Ethyl-9-methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on

7-(3,4-Dimethoxy)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

7-Phenyl-2-n-propyl-9-(pyrid-3-yl)-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on;

7-(4-Fluor-phenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-
dion;

7-Phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on-2-carbonsäure;

9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

7-Phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on-2-carbonsäure;

7,9-Dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion

(allgemeine Formel 1a: R₁=3,4-(MeO)₂-Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)

3.0 g (8.7 mmol) 3-Amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7a; allgemeine Formel 7: $R_1=3,4-(CH_3O)_2-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) werden in 100 ml abs. Dioxan suspendiert. Anschließend werden 1.1 ml (8.7 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und anschließend in 50 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit konz. Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt und der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 3.08 g (96 %); HPLC t_R : 13.8 min, Reinheit: 99.9 % (s. a in Tab. 1);

MS (ESI, m/e): 368 [M-H]⁻

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Vorstufen werden durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 mit Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) analog Beispiel 1 die folgenden Beispiele 2-8, 11-14, 16-38, 42 und 45-52 erhalten:

Beispiel 2

7-(4-Methoxyphenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4-MeO-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-6-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7b; allgemeine Formel 7: $R_1=4-MeO-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 3

7-(4-Fluorphenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4-F-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-6-(4-fluorphenyl)-4-methyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7c; allgemeine Formel 7: $R_1=4-F-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 4**9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion****(allgemeine Formel 1a: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)**

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-4-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7d; allgemeine Formel 7: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S) (s. Tab. 1)

Beispiel 5**7-Methyl-9-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion****(Beispiel 5; allgemeine Formel 1a: R₁=Me, X=C-H, R₃=Ph, Y=S)**

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-6-methyl-4-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7e; allgemeine Formel 7: R₁=Me, X=C-H, R₃=Ph, Y=S) (s. Tab. 1)

Beispiel 6**7,9-Diphenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion****(allgemeine Formel 1a: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Ph, Y=S)**

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-4,6-diphenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7f; allgemeine Formel 7: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Ph, Y=S) (s. Tab. 1)

Beispiel 7**7,9-Dimethyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion****(allgemeine Formel 1a: R₁=Me, X=C-H, R₃=Me, Y=S)**

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-4,6-dimethyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7g; allgemeine Formel 7: $R_1=Me$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 8

7,9-Dimethyl-8-(4'-nitrobenzyl)-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=Me$, $X=C-CH_2-Ph-4'-NO_2$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 3-Amino-4,6-dimethyl-5-(4'-nitrobenzyl)-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid (Beispiel 62; Experiment 7h; allgemeine Formel 7: $R_1=Me$, $X=C-CH_2-Ph-4'-NO_2$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 9

9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=O$)

Zu 1.0 g (3.4 mmol) 3-Amino-4-methyl-6-phenyl-furo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureethylester (allgemeine Formel 10: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=O$)* in 20 ml abs. Aceton werden 1.0 g (6.8 mmol) Benzoylisocyanat gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der nach Zugabe von Wasser ausgefallene Niederschlag abgesaugt und trocken gesaugt. Der Niederschlag wird in 6.8 ml (6.8 mmol) Natriumhydroxid-Lösung (1M) und 20 ml Ethanol 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit 100 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Nach Zugabe von 0.44 ml (5.1 mmol) Oxalylchlorid wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Wasser suspendiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.85 g (85 %); HPLC t_R : 15.0 min, Reinheit: 85.1 % (s. a in Tab. 1);

MS (ESI, m/e): 294 [M+H]⁺

(* Lit.: Wagner G., Prantz J. *Pharmazie* (1990); 45, 213-214)

Beispiel 10**9-Trifluormethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion*****(allgemeine Formel 1a: R₁=4-MeO-Ph, X=C-H, R₃=CF₃, Y=S)**

Zu 1,55 g (5 mmol) 4-Trifluormethyl-2-mercapto-6-(4-methoxyphenyl)-pyridin-3-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5i; allgemeine Formel 5: R₁=4-MeO-Ph, X=C-H, R₃=CF₃, Y=S) in 25 ml Butoxyethoxyethanol werden 1,00 g (5.5 mmol) N-chloracetylurethan sowie 0.96 ml (12.5 mmol) Triethylamin gegeben und der Ansatz 30 Minuten bei 80 °C gerührt. Anschließend wird der gerührte Ansatz für 30-60 Minuten auf 180 °C erwärmt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, erst mit Ethanol, anschließend mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.62g (82%); HPLC t_R: --- min, Reinheit: 99.9 % (s. a in Tab. 1); MS (ESI, m/e): 394 [M+H]⁺

(* in Anlehnung an: *Shestopalov, A. M.; Nikishin, K. G.; Gromova, A. V.; Rodinovskaya, L. A. Russ.Chem. Bull. (2003), 52(10), 2203-2206*)

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Vorstufen werden durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel 5 mit N-chloracetylurethan analog Beispiel 10 die folgenden Beispiele 39-41, 43 und 44 und erhalten:

Beispiel 11**9-Methyl-7-(thiophen-2-yl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion****(allgemeine Formel 1a: R₁=Thiophen-2-yl, X=N, R₃=Me, Y=S)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(thiophen-2-yl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7j; allgemeine Formel 7: R₁=Thiophen-2-yl, X=N, R₃=Me, Y=S) (s. Tab. 1)

Beispiel 12

9-Methyl-7-(4-nitro-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-NO}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(4-nitro-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7k; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-NO}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 13

9-Methyl-7-naphthalen-1-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Naphthalen\text{-1-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-naphthalen-1-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7l; allgemeine Formel 7: $R_1=Naphthalen\text{-1-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 14

7-(Chinolin-6-yl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Chinolin\text{-6-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(chinolin-6-yl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7m; allgemeine Formel 7: $R_1=Chinolin\text{-6-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 15

7-(4-Amino-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-NH}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

5.5 g (15.5 mmol) 9-Methyl-7-(4-nitro-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (Beispiel 12, allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-NO}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) werden mit 9.9 g (56.9 mmol) Natriumdithionit und 31.5 ml Glykolmonomethylester in 30 ml Wasser suspendiert und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach werden 20 ml Wasser und 20 ml konz. HCl zugetropft und es wird weitere 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit Natriumcarbonat alkalisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 4.8 g (95%); HPLC t_R : 10.6 min, Reinheit: 93.0 % (s. a in Tab. 1);

MS (ESI, m/e): 324 [M+H]⁺

Beispiel 16

9-Methyl-7-(4-phenyloxy-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-Ph-O-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(4-phenyloxy-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7o; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-Ph-O-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 17

9-Methyl-7-(4-n-propyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-n-Pr-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(4-n-propyl-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7p; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-n-Pr-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 18

7-(4-Trifluormethyl-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-CF}_3\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7q; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-CF}_3\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 19

7-(4-Brom-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-Br-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-brom-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7r; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-Br-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 20

4-(9-Methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion-7-yl)-benzoesäureethylester (allgemeine Formel 1a: $R_1=EtOCO\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 4-(5-Amino-6-carbamoyl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-benzoesäureethylester (Beispiel 62; Experiment 7s; allgemeine Formel 7: $R_1=EtOCO\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 21

9-Methyl-7-(4-iso-propoxy-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-iso-PrO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-iso-propoxy-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7t; allgemeine Formel 7: $R_1=4$ -iso-PrO-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 22

**7-(4-Iod-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4$ -I-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7u; allgemeine Formel 7: $R_1=4$ -I-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 23

**9-Methyl-7-(4-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4$ -Me-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7v; allgemeine Formel 7: $R_1=4$ -Me-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 24

**7-(4-Chlor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4$ -Cl-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7w; allgemeine Formel 7: $R_1=4$ -Cl-Ph, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 25

7-(4-Cyano-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-CN-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-cyano-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7x; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-CN-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 26

7-(3-Fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=3\text{-F-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(3-fluor-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7y; allgemeine Formel 7: $R_1=3\text{-F-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 27

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7z; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 28

7-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-Br,2-F-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-brom-2-fluor-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]-pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aa; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-Br,2-F-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 29

9-Methyl-7-phenyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ab; allgemeine Formel 7: $R_1=Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 30

7,9-Dimethyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Me$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2,4-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ac; allgemeine Formel 7: $R_1=Me$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 31

7-Benzyl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Bn$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-benzyl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ad; allgemeine Formel 7: $R_1=Bn$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 32

7-Cyclopropyl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{CyPr}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-cyclopropyl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ae; allgemeine Formel 7: $R_1=\text{CyPr}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 33

7-Cyclohexyl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{CyHex}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-cyclohexyl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7af; allgemeine Formel 7: $R_1=\text{CyHex}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 34

7-Benzhydryl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{Benzhydryl}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-benzhydryl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ag; allgemeine Formel 7: $R_1=\text{Benzhydryl}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 35

9-Methyl-7-pyridin-4-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{Pyridin-4-yl}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-pyridin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ah; allgemeine Formel 7: R_1 =Pyridin-4-yl, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 36

9-Methyl-7-styryl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: R_1 =Styryl, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-styryl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aj; allgemeine Formel 7: R_1 =Styryl, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 37

7-(2-Fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: $R_1=2-F-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(2-fluor-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aj; allgemeine Formel 7: $R_1=2-F-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 38

7-(2,6-Difluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: $R_1=2,4-F_2-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(2,4-difluor-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ak; allgemeine Formel 7: $R_1=2,4-F_2-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 39

7-(2-Brom-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=2\text{-Br-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 10 aus 2-(2-Brom-phenyl)-4-mercapto-6-methyl-pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5al; allgemeine Formel 5: $R_1=2\text{-Br-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 40

7-(3-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=3\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 10 aus 4-Mercapto-2-(3-methoxy-phenyl)-6-methyl-pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5am; allgemeine Formel 5: $R_1=3\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 41

7-(2-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=2\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 10 aus 4-Mercapto-2-(2-methoxy-phenyl)-6-methyl-pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5an; allgemeine Formel 5: $R_1=2\text{-MeO-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 42

9-Methyl-7-(2-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=2\text{-Me-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-4-methyl-2-(2-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ao; allgemeine Formel 7: $R_1=2\text{-Me-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 43

9-Methyl-7-pyridin-3-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Pyridin-3-yl$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 10 aus 4-Mercapto-6-methyl-2-pyridin-3-yl-pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5ap; allgemeine Formel 5: $R_1=Pyridin-3-yl$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 44

7-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=2,4-(MeO)_2-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 4-Mercapto-2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5aq; allgemeine Formel 5: $R_1=2,4-(MeO)_2-Ph$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 45

7-Furan-2-yl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion
(allgemeine Formel 1a: $R_1=Furan-2-yl$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-furan-2-yl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ar; allgemeine Formel 7: $R_1=Furan-2-yl$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 46

7-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: $R_1=3,4-(\text{MeO})_2\text{-Ph}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7as; allgemeine Formel 7: $R_1=3,4-(\text{MeO})_2\text{-Ph}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 47

7-Methyl-9-phenyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{Me}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Ph}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-methyl-4-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7at; allgemeine Formel 7: $R_1=\text{Me}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Ph}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 48

9-Methyl-7-(3-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion

(allgemeine Formel 1a: $R_1=3\text{-Me-Ph}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$)

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(3-methyl-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7au; allgemeine Formel 7: $R_1=3\text{-Me-Ph}$, $X=\text{N}$, $R_3=\text{Me}$, $Y=\text{S}$) (s. Tab. 1)

Beispiel 49

9-Methyl-7-(4-(methylsulfonyl)-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion**(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-Me-SO}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-(methylsulfonyl)-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7av; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-Me-SO}_2\text{-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 50**7-Biphen-4-yl-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion****(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{Biphen-4-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-biphen-4-yl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aw; allgemeine Formel 7: $R_1=\text{Biphen-4-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 51**7-(4-t-Butyl-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion****(allgemeine Formel 1a: $R_1=4\text{-t-Bu-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-(4-t-butyl-phenyl)-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ax; allgemeine Formel 7: $R_1=4\text{-t-Bu-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 52**9-Methyl-7-naphthalen-2-yl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion****(allgemeine Formel 1a: $R_1=\text{Naphthalen-2-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$)**

Analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-naphthalen-2-yl-4-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ay; allgemeine Formel 7: R_1 =Naphthalen-2-yl, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) (s. Tab. 1)

Beispiel 53

2-Ethyl-9-methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on (allgemeine Formel 1b: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $R_4=Et$, $Y=S$)

Es werden 0.86 g (3.0 mmol) 3-Amino-6-phenyl-4-methyl-thieno[2,3-b]pyridin-2-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7d; allgemeine Formel 7: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) und 5.0 ml (39.2 mmol) Propionsäureanhydrid in 20 ml Toluol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit ca. 5 ml Ethanol gewaschen und trocken gesaugt. Der Rückstand wird in 5 ml (15.0 mmol) Natriumhydroxid-Lösung (3N) 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden 5 ml Wasser zugegeben und es wird mit Essigsäure (10 %) neutralisiert. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt, mit ca. 10 ml Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.29 g (30 %); HPLC t_R : 17.6 min, Reinheit: 96.2 % (s. Tab. 2);

MS (ESI, m/e): 322 $[M+H]^+$

Beispiel 54

9-Methyl-7-phenyl-2-propyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on (allgemeine Formel 1b: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $R_4=nPr$, $Y=S$)

Analog Beispiel 53 aus 3-Amino-6-phenyl-4-methyl-thieno[2,3-b]pyridin-2-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7d; allgemeine Formel 7: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) und Buttersäureanhydrid.

Es wird bei 170 °C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Natriumhydroxid alkalisiert und kurz erwärmt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.55 g (91 %); HPLC t_R : 20.3 min, Reinheit: 46.8 % (s. Tab. 2);
MS (ESI, m/e): 336 $[M+H]^+$

Beispiel 55

7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-9-methyl-2-propyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on (allgemeine Formel 1b: $R_1=3,4-(MeO)_2-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $R_4=nPr$, $Y=S$)

Analog Beispiel 53 aus 3-Amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-thieno[2,3-*b*]-pyridin-2-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7a; allgemeine Formel 7: $R_1=3,4-(MeO)_2-Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) und Buttersäureanhydrid.

Der Rückstand wird in 5 ml (15.0 mmol) Natriumhydroxid-Lösung (3N) und 5 ml Ethanol 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern mit Salzsäure (10 %) wird der Niederschlag mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.59 g (47 %); HPLC t_R : 17.4 min, Reinheit: 89.8 % (s. Tab. 2);
MS (ESI, m/e): 396 $[M+H]^+$

Beispiel 56

2-Ethylthio-9-methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on (allgemeine Formel 1b: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $R_4=SEt$, $Y=S$)

Zu 2.00 g (4.2 mmol) 3-(3-Benzoylthioureido)-4-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureethylester (Beispiel 64; Experiment 11; allgemeine Formel 11: $R_1=Ph$, $X=C-H$, $R_3=Me$, $Y=S$) in 25 ml Ethanol werden 10.5 ml (10.5 mmol) Natriumhydroxid-Lösung (1N) gegeben und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml *N,N*-Dimethylformamid, 5 ml (5 mmol) Natriumhydroxid-Lösung (1N) und 0,50 ml Iodethan (6.2 mmol) wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Ansäuern mit verd. Salzsäure ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.23 g (83 %), HPLC t_R : 18.5 min, Reinheit: 98.5 % (s. Tab. 2);

MS (ESI, m/e): 354 [M+H]⁺

Beispiel 57

9-Methyl-7-(4-iso-propoxy-phenyl)-2-propyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

(allgemeine Formel 1b: R₁=4-isoPropO-Ph, X=N, R₃=Me, R₄=Prop, Y=S)

100 mg (0.3 mmol) 5-Amino-4-methyl-2-(4-iso-propoxy-phenyl)-thieno[2,3-d]-pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7t; allgemeine Formel 7: R₁=4-isoPropO-Ph, X=N, R₃=Me, Y=S) werden zusammen mit 3 ml (18 mmol) Buttersäureanhydrid 45 Minuten in einer Mikrowelle (300 W) auf 160 °C erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und in Ethanol resuspendiert. Man stellt mit 1 M LiOH-Lösung pH 11 ein und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit verd. HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 15 mg (13 %), HPLC t_R: 6.7 min, Reinheit: 98.1 % (s. Tab. 2);

MS (ESI, m/e): 393 [M-H]⁻

Beispiel 58

9-Methyl-7-biphenyl-2-ethyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

(allgemeine Formel 1b: R₁=4-Ph-Ph, X=N, R₃=Me, R₄=Et, Y=S)

Analog Beispiel 57 aus 5-Amino-2-biphen-4-yl-4-methyl-thieno[2,3-b]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aw; allgemeine Formel 7: R₁=Biphen-4-yl, X=N, R₃=Me, Y=S) und Propionsäureanhydrid (s. Tab. 2)

Beispiel 59

9-Methyl-7-biphenyl-2-propyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

(allgemeine Formel 1b: $R_1=4\text{-Ph-Ph}$, $X=N$, $R_3=Me$, $R_4=Prop$, $Y=S$)

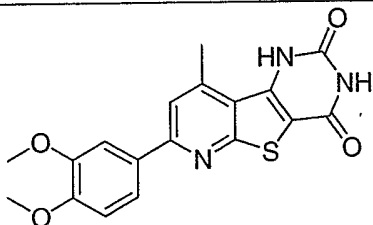
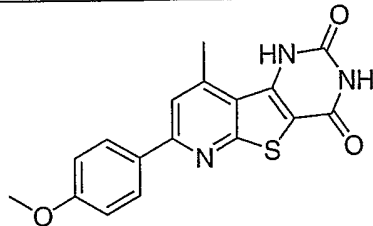
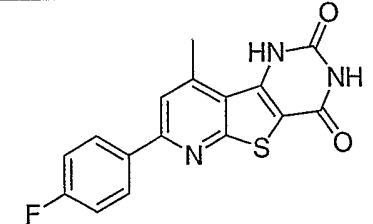
Analog Beispiel 57 aus 5-Amino-2-biphen-4-yl-4-methyl-thieno[2,3-*b*]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7aw; allgemeine Formel 7: $R_1=Biphen-4\text{-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) und Buttersäureanhydrid (s. Tab. 2)

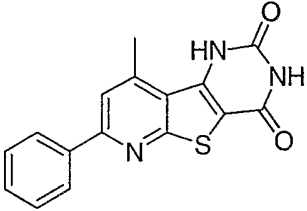
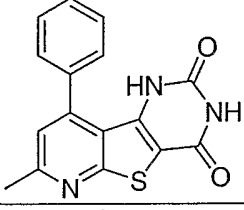
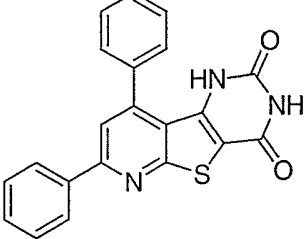
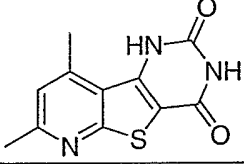
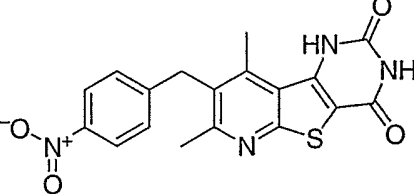
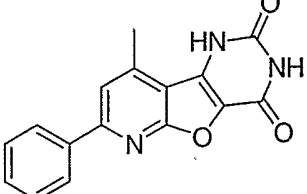
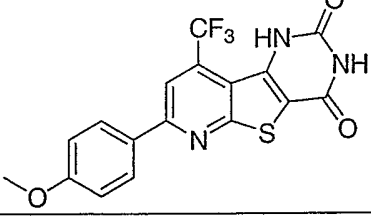
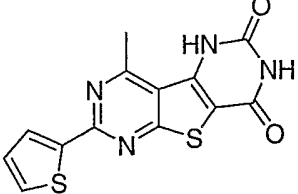
Beispiel 60

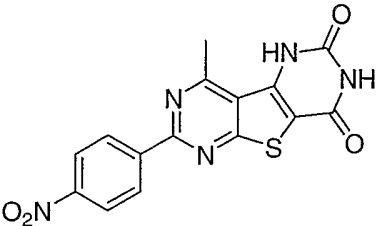
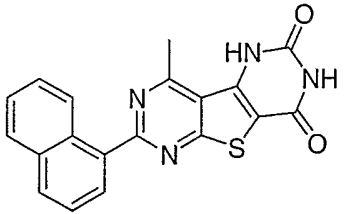
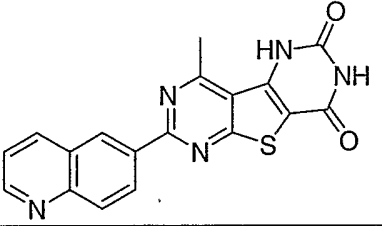
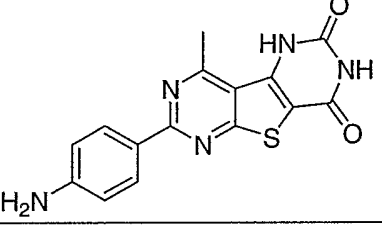
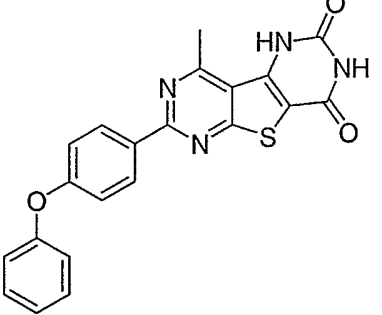
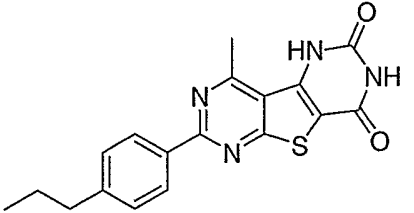
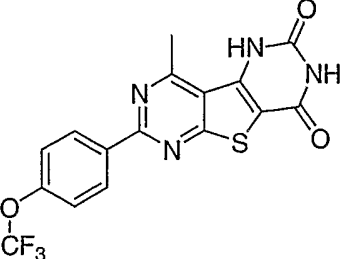
9-Methyl-7-naphthalen-2-yl-2-propyl-thieno[2,3-*d*:4,5-*d'*]dipyrimidin-4(3*H*)-on
(allgemeine Formel 1b: $R_1=Naphthalen-2\text{-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $R_4=Prop$, $Y=S$)

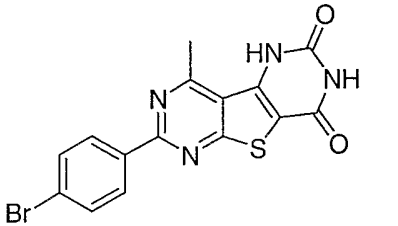
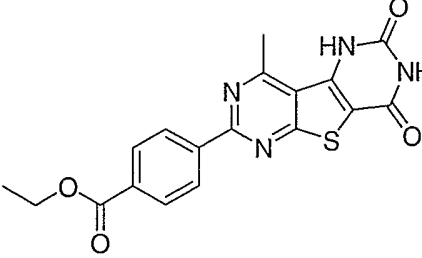
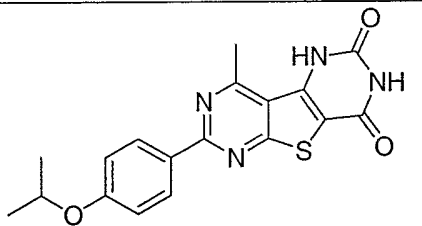
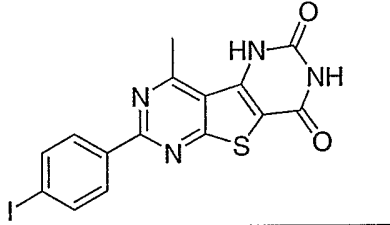
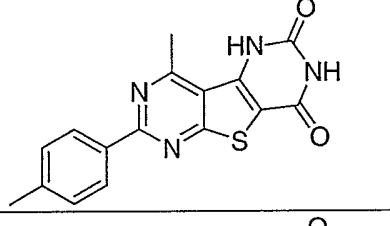
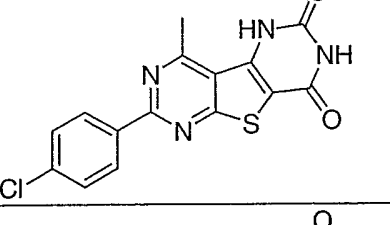
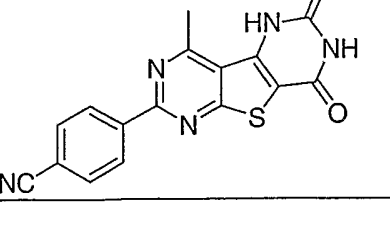
Analog Beispiel 57 aus 5-Amino-2-naphthalen-2-yl-4-methyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-carboxamid (Beispiel 62; Experiment 7ay; allgemeine Formel 7: $R_1=Naphthalen-2\text{-yl}$, $X=N$, $R_3=Me$, $Y=S$) und Buttersäureanhydrid (s. Tab. 2)

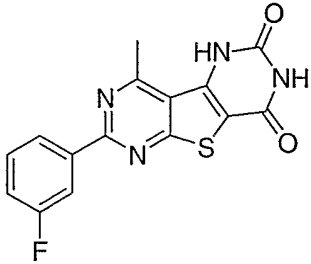
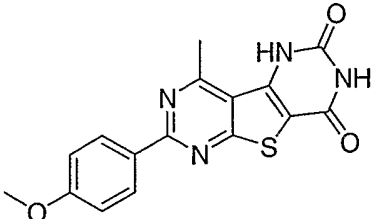
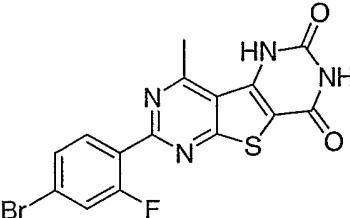
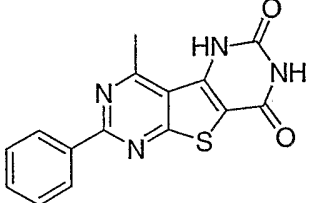
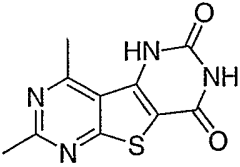
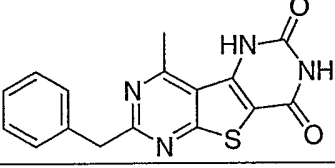
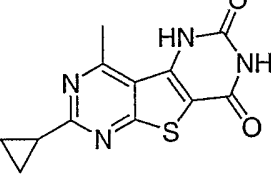
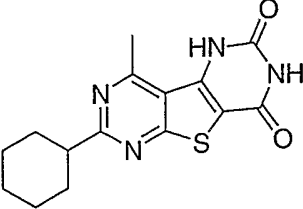
Tab. 1 Beispiele der allgemeinen Formel 1a

Bei- spiel	Struktur	M [g/mol]	t_R^a [min]	Reinheit ^a [%]	MS (m/z)	Schmp. [°C]
1		369.39	13.8	99.9	368 [M-H] ⁺	> 400
2		339.37	14.8	96.8	340 [M+H] ⁺	> 400
3		327.33	15.4	99.8	328 [M+H] ⁺	> 400

4		309.34	14.2	98.3	310 [M+H] ⁺	> 400
5		309.34	13.0	99.5	310 [M+H] ⁺	n.b.
6		371.41	17.3	98.6	372 [M+H] ⁺	380 - 381
7 ^b		247.27	9.3	95.2	248 [M+H] ⁺	> 400
8		382.39	13.9	97.2	383 [M+H] ⁺	> 400
9 ^c		293.28	15.0	85.1	294 [M+H] ⁺	n.b.
10 ^d		393.34	15.4	99	394 M+H] ⁺	n.b.
11		316.36	13.3	99	315 [M-H] ⁻	281

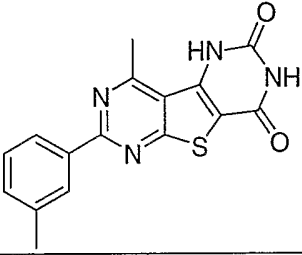
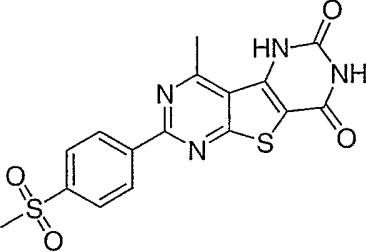
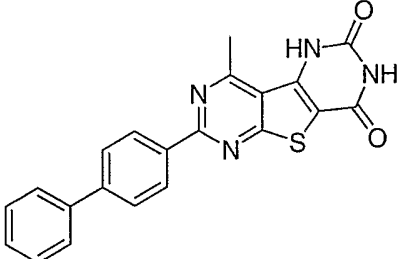
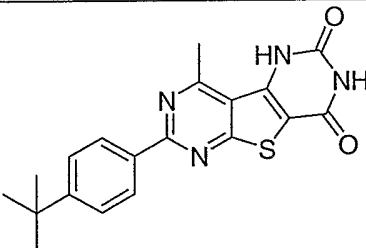
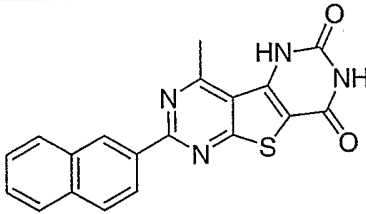
12		355.33	14.6	95	354 [M-H] ⁻	>320
13		360.39	14.2	>99	359 [M-H] ⁻	>400
14		361.38	11.4	99	360 [M-H] ⁻	>400
15		325.35	10.6	93	324 [M-H] ⁻	>330
16		402.43	17.8	99	401 [M-H] ⁻	>300
17		352.41	4.4*	>99	351 [M-H] ⁻	>310
18		394.33	n.b.	n.b.	393 [M-H] ⁻	224

19		389.23	16.1	>99	388 [M-H] ⁻	>300
20		382.39	15.3	77	381 [M-H] ⁻	>400
21		368.41	16.4	94	367 [M-H] ⁻	383 - 384
22		436.23	17.1	>99	435 [M-H] ⁻	>400
23		340.36	14.4	>99	339 [M-H] ⁻	305
24		344.78	15.9	>99	343 [M-H] ⁻	>330
25		335.34	13.8	94	334 [M-H] ⁻	>310

26		328.32	14.5	>99	327 [M-H] ⁻	330
27		324.36	15.0	>99	323 [M-H] ⁻	>330
28		407.22	15.9	95	406 [M-H] ⁻	>330
29		310.33	13.9	>99	309 [M-H] ⁻	>320
30		248.26	9.3	>99	247 [M-H] ⁻	>300
31		324.36	12.6	97	323 [M-H] ⁻	309
32		274.3	17.1	99	273 [M-H] ⁻	>345
33		316.38	13.6	>99	315 [M-H] ⁻	>330

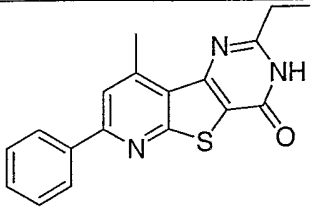
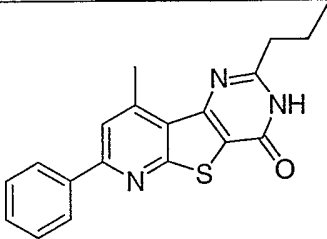
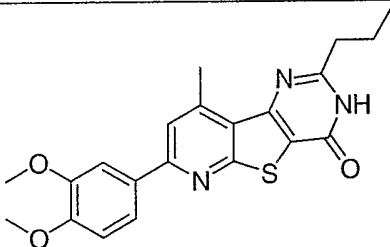
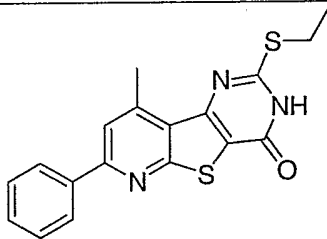
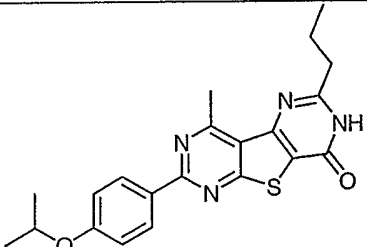
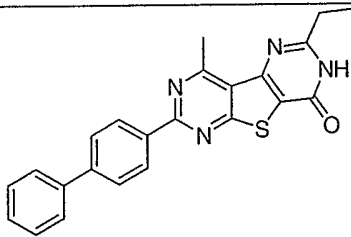
34		400.45	15.0	95	399 [M-H] ⁻	299
35		311.32	9.7	97	310 [M-H] ⁻	>300
36		336.37	16.4	>99	335 [M-H] ⁻	284
37		328.32	12.5	>99	327 [M-H] ⁻	200
38		346.31	12.1	96	345 [M-H] ⁻	300
39		389.23	12.8	97	388 [M-H] ⁻	>310
40		340.36	13.9	>99	339 [M-H] ⁻	>310

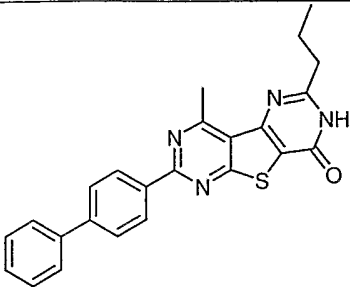
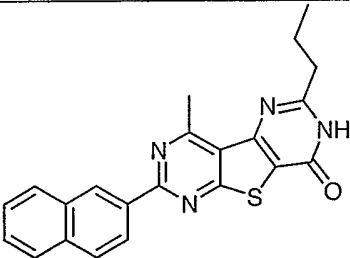
41		340.36	11.4	98	339 [M-H] ⁻	189 - 192
42		324.36	22.0	98	323 [M-H] ⁻	>300
43		311.32	9.6	>99	310 [M-H] ⁻	>300
44		370.38	12.1	98	369 [M-H] ⁻	266
45		300.29	11.3	>99	299 [M-H] ⁻	305 - 307
46		370.38	13.6	>99	369 [M-H] ⁻	191
47		310.33	11.1	97	309 [M-H] ⁻	260 - 262

48		324.36	15.4	>99	323 [M-H] ⁻	>400
49		388.42	11.5	91	387 [M-H] ⁻	>400
50		386.43	17.1	98	385 [M-H] ⁻	390 Zers.
51		366.44	16.9	99	365 [M-H] ⁻	370 Zers.
52		360.39	17.0	98	359 [M-H] ⁻	>300

- a Retentionszeit (t_R) und Reinheit durch HPLC bestimmt:
Säule: RP-18 (Waters Nova-Pak C₁₈, 60 Angström, 4 μ m, 3.9x150mm); Eluent A: 0.1% TFA, B: 0.09% TFA / 80% Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion: 254nm; Gradient (linear) B: 0-2min: 0%, 2-20min: 0-100%, 20-25min: 100%, 25-35min: 100-0%
- b Lit.: Wagner G., Böhm N. *Pharmazie* (1993); 48, 95-99
- c Beispiel für Verbindungen der allgemeinen Formel 1a mit Y=O
- d Darstellung erfolgt in Anlehnung an Shestopalov, A. M.; Nikishin, K. G.; Gromova, A. V.; Rodinovskaya, L. A. *Russ.Chem. Bull.* (2003), 52(10), 2203-2206
- * Säule: RP-18 (CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm); Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09% TFA / 80% Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion: 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 20 %, 0.5-5 min: 20-100 %, 5-7 min: 100 %, 7-7.3 min: 100-20 %, 7.3-9 min 20 %
- ** Säule: RP-18 (CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm); Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09 % TFA Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25 °C; λ : 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 50 %, 0.5-4 min: 50-100 %, 4-6 min: 100 %, 6-6.3 min: 100-50 %, 6-8 min: 50 %
- n.b. nicht bestimmt

Tab. 2 Beispiele der allgemeinen Formel 1b (Y=S)

Bei- spiel	Struktur	M [g/mol]	t _R ^a [min]	Reinheit ^a [%]	MS(m/z)	Schmp. [°C]
53		321.40	17.6	96.2	322 [M+H] ⁺	359 - 360
54		335.42	20.3	46.8	336 [M+H] ⁺	n.b.
55		395.47	17.4	89.8	396 [M+H] ⁺	300 - 301
56		353.46	18.5	98.5	354 [M+H] ⁺	n.b.
57		394.49	6.7*	98.1	393 [M-H] ⁻	350
58		398.48	7.0*	92.7	397 [M-H] ⁻	>400

59		412.51	7.5**	97.6	411 [M-H] ⁻	>300
60		386.47	7.0*	98.2	385 [M-H] ⁻	>400

a Retentionszeit (t_R) und Reinheit durch HPLC bestimmt:

Säule: RP-18 (Waters Nova-Pak C₁₈, 60 Angström, 4 μ m, 3.9x150mm); Eluent A: 0.1% TFA / Wasser, B: 0.09% TFA / 80% Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion: 254nm; Gradient (linear) B: 0-2min: 0%, 2-20min: 0-100%, 20-25min: 100%, 25-35min: 100-0%

* Säule: RP-18 (CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm); Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09% TFA / 80% Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion: 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 20 %, 0.5-5 min: 20-100 %, 5-7 min: 100 %, 7-7.3 min: 100-20 %, 7.3-9 min 20 %

** Säule: RP-18 (CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm); Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09 % TFA Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25 °C; λ : 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 50 %, 0.5-4 min: 50-100 %, 4-6 min: 100 %, 6-6.3 min: 100-50 %, 6-8 min: 50 %

n.b. nicht bestimmt

Beispiel 61

Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 5

Methode A: Darstellung von 5-unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel 5 (X= C-H)

2-Mercapto-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-pyridin-3-carbonitril

(Experiment 5a; allgemeine Formel 5: R₁=3,4-(MeO)₂-Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)

5.0 g (22.5 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)butan-1,3-dion*, 2.9 g (29.2 mmol) Cyanthioacetamid und 4.0 g (29.2 mmol) Kaliumcarbonat werden bei Raumtemperatur 21 Stunden in 170 ml Aceton gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethanol/Wasser (1:1) gerade gelöst. Nach Ansäuern mit Eisessig wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 6.34 g (98 %); HPLC t_R : 12.9 min, Reinheit: 87.5 % (s. a in Tab. 3);

MS (ESI, m/e): 287 [M+H]⁺

(* Nicht kommerziell verfügbare 1,3-Diketone werden nach bekannten Verfahren erhalten und sind in der Fachliteratur beschrieben.)

Analog Methode A werden die folgenden Experimente durchgeführt: 5a-5g, 5i (s. Tab.3)

Methode B: Darstellung von 5-Benzyl-substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel 5 mit X=C-CH₂-Ph-4-NO₂

4,6-Dimethyl-2-mercapto-5-(4'-nitrobenzyl)-pyridin-3-carbonitril

(Experiment 5h; allgemeine Formel 5: R₁=Me, X=C-CH₂-Ph-4-NO₂, R₃=Me, Y=S)

Zu einer Lösung von 1.28 g (55.7 mmol) Natrium in 50 ml abs. Ethanol werden 5.70 ml (55.2 mmol) Acetylaceton und 0.75 g (5.0 mmol) Natriumiodid gegeben. Nach Eintragen einer Suspension von 13.20 g (61.1 mmol) 4'-Nitrobenzylbromid in 60 ml abs. Ethanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Filtrieren werden 5.23 g (52.2 mmol) Cyanthioacetamid und 5 ml (36.1 mmol) Triethylamin zum Filtrat hinzugefügt. Anschließend wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Kühlen erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit ca. 50 ml Ethanol und ca. 10 ml Ether rasch gewaschen, trocken gesaugt und bei i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 5.30 g (32 %); HPLC t_R : 13.3 min, Reinheit: 95.9 % (s. Tab. 3);

MS (ESI, m/e): 300 [M+H]⁺

Methode C: Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 5 mit X= N

2-Mercapto-6-(4-*iso*-propoxy-phenyl)-4-methyl-pyrimidin-3-carbonitril

(Experiment 5t; allgemeine Formel 5: R₁=4-(*iso*PropO)-Ph, X=N, R₃=Me, Y=S)

5.5 g (28 mmol) 4-*iso*-Propoxybenzoylchlorid und 2.5 g (33 mmol) Ammoniumthiocyanat werden in 100 ml Dioxan suspendiert und 15 min unter

Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 3.0 g (36 mmol) (E/Z)-3-Aminocrotonsäurenitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Gemisch mit 500 ml Eiswasser gemischt und über Nacht stehen gelassen, anschließend filtriert und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 7.3 g (92 %); MS (ESI, m/e): 286 [M+H]⁺ (s. Tab. 3);

Analog Methode C werden die folgenden Experimente durchgeführt: 5j–5ay (s. Tab.3)

Beispiel 62

Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 7

3-Amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureamid

(Experiment 7a; allgemeine Formel 7: R₁=3,4-(MeO)₂-Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)

2.1 g (31.4 mmol) Natriumethylat werden in 40 ml abs. Ethanol gelöst. Es werden 3.0 g (10.5 mmol) 2-Mercapto-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-pyridin-3-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5a; allgemeine Formel 5: R₁=3,4-(MeO)₂-Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S) und 1.2 g (12.6 mmol) 2-Chloracetamid zugegeben und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben und der Niederschlag abgesaugt, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 3.4 g (94 %); HPLC t_R: 14.0 min, Reinheit: 99.8 % (s. a in Tab. 4);

MS (ESI, m/e): 344 [M+H]⁺

Analog dargestellte Beispiele der allgemeinen Formel 7 sind in Tab. 4 aufgeführt.

Beispiel 63

Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 10

**3-Amino-4-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureethylester
(Experiment 10a; allgemeine Formel 10: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)**

6.45 g (28.5 mmol) 2-Mercapto-6-phenyl-4-methyl-pyridin-3-carbonitril (Beispiel 61; Experiment 5d; allgemeine Formel 5: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S) werden in 100 ml abs. Ethanol vorgelegt und 5.3 ml (50.0 mmol) 2-Chloressigsäureethylester sowie 10 ml (72.1 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Es wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und der nach Kühlen ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser und Ethanol gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Anschließend wird der Niederschlag in einer Lösung aus 0.14 g (1.6 mmol) Natriumethylat in abs. Ethanol 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit 30 ml Wasser und 15 ml Ethanol gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (91 %); HPLC t_R: 18.0 min, Reinheit: 98.4 % ;

MS (ESI, m/e): 313 [M+H]⁺

Beispiel 64

Beispiele zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 11

**3-(3-Benzoylthioureido)-4-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure-
ethylester (Beispiel 11; allgemeine Formel 11: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S)**

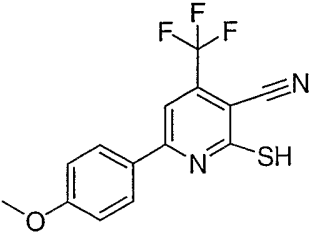
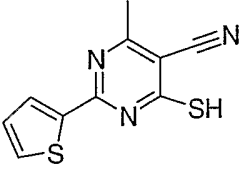
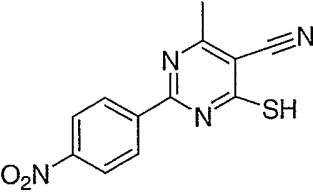
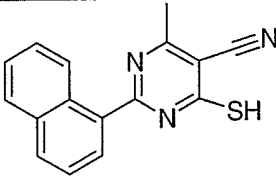
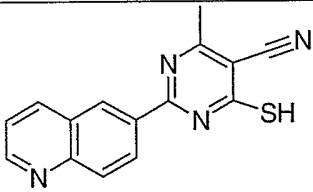
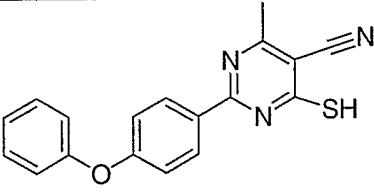
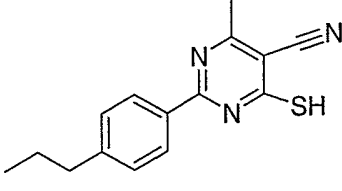
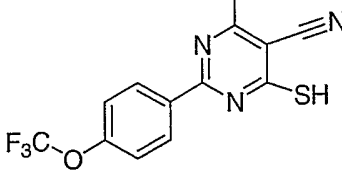
Zu 2.78 g (8.9 mmol) 3-Amino-4-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure-ethylester (Beispiel 63; Experiment 10a; allgemeine Formel 10: R₁=Ph, X=C-H, R₃=Me, Y=S) in 10 ml Aceton werden 5 ml (13.3 mmol) acetonischer Benzoylisothiocyanat-Lösung (2M) gegeben und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser und Ethanol gewaschen, trocken gesaugt und i. Vak. Bei 50 °C getrocknet.

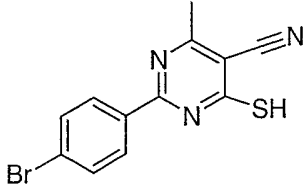
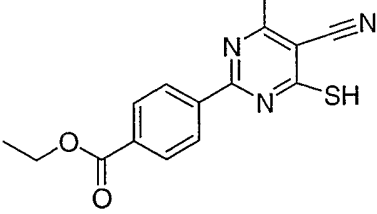
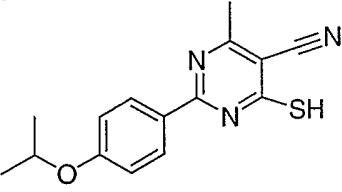
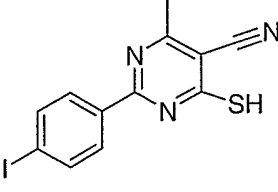
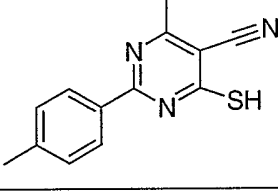
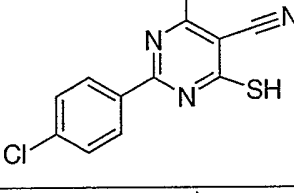
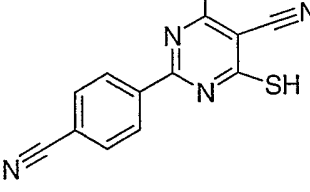
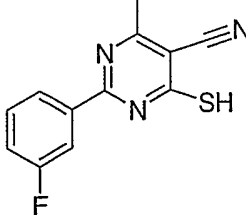
Ausbeute: 3.93 g (93 %); HPLC t_R: 19.3 min, Reinheit: 99.9 % (s. a in Tab. 4);

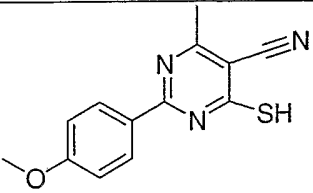
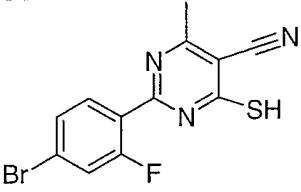
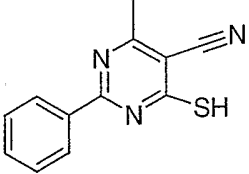
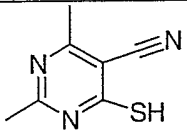
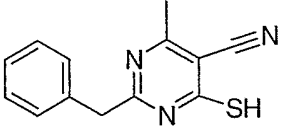
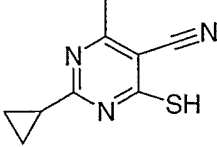
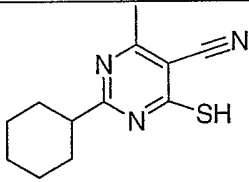
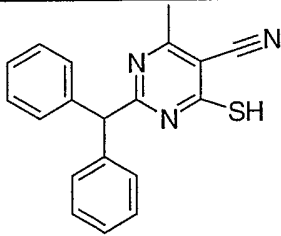
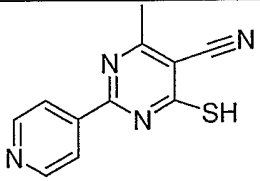
MS (ESI, m/e): 476 [M+H]⁺

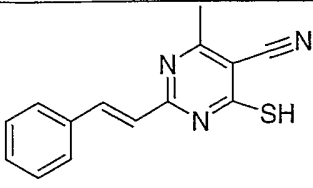
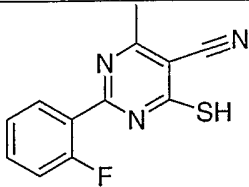
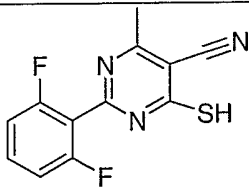
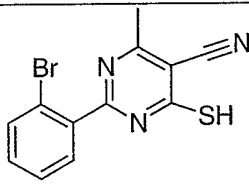
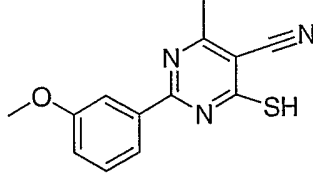
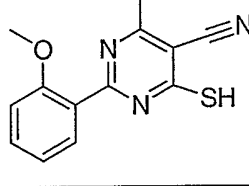
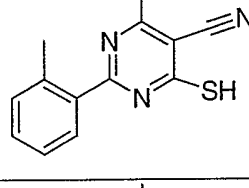
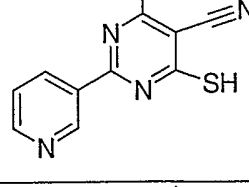
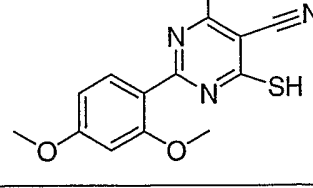
Tab. 3 Beispiele der allgemeinen Formel 5 (Y=S)

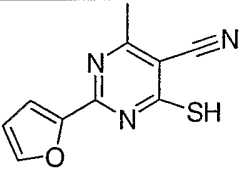
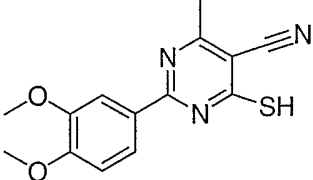
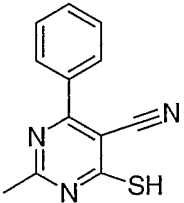
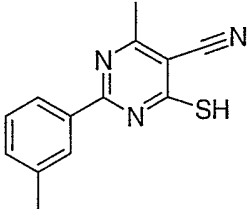
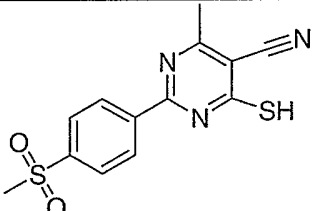
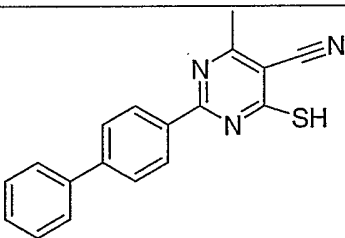
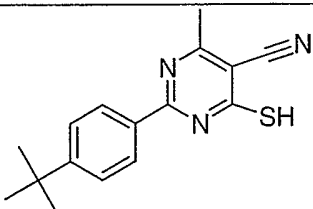
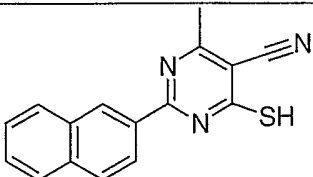
Experiment	Struktur	M [g/mol]	MS (ESI) [m/z]
5a ^a		286.35	287 [M+H] ⁺
5b ^{a,b}		256.32	257 [M+H] ⁺
5c ^{a,c}		244.29	245 [M+H] ⁺
5d ^{a,d}		226.30	227 [M+H] ⁺
5e ^{e,f}		226.30	227 [M+H] ⁺
5f ^{a,g}		288.37	289 [M+H] ⁺
5g ^{a,h}		164.23	165 [M+H] ⁺
5h ⁱ		299.35	300 [M+H] ⁺

5j ⁱ		310.29	311 [M+H] ⁺
5j ^j		233.31	234 [M+H] ⁺
5k ^j		272.28	273 [M+H] ⁺
5l ⁱ		277.34	278 [M+H] ⁺
5m ⁱ		278.33	279 [M+H] ⁺
5o ^j		319.38	320 [M+H] ⁺
5p ^j		269.36	270 [M+H] ⁺
5q ^j		311.28	312 [M+H] ⁺

5r ^j		306.18	306; 308 [M+H] ⁺
5s ^j		299.35	300 [M+H] ⁺
5t ^j		285.36	286 [M+H] ⁺
5u ^j		353.18	354 [M+H] ⁺
5v ^j		241.31	242 [M+H] ⁺
5w ^j		261.73	262 [M+H] ⁺
5x ^j		252.29	253 [M+H] ⁺
5y ^j		245.28	246 [M+H] ⁺

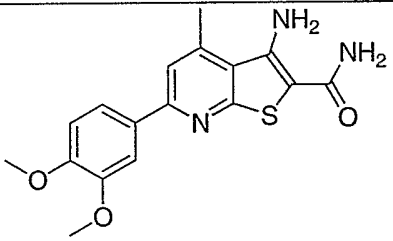
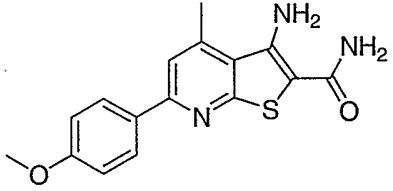
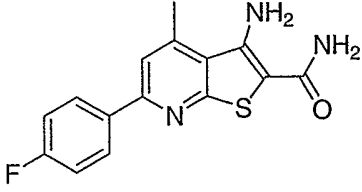
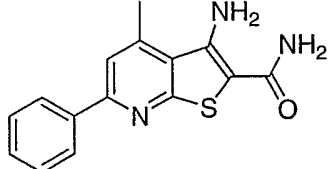
5z ^j		257.31	258 [M+H] ⁺
5aa ^j		324.17	324; 326 [M+H] ⁺
5ab ^j		227.28	228 [M+H] ⁺
5ac ^j		165.22	166 [M+H] ⁺
5ad ^j		241.31	242 [M+H] ⁺
5ae ^j		191.25	192 [M+H] ⁺
5af ^j		233.33	234 [M+H] ⁺
5ag ^j		317.41	318 [M+H] ⁺
5ah ^j		228.27	229 [M+H] ⁺

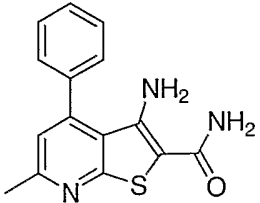
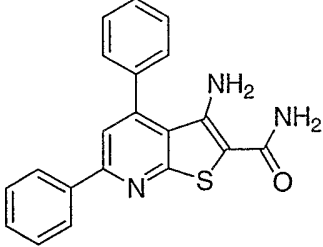
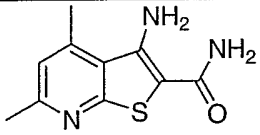
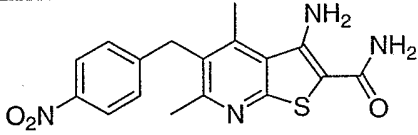
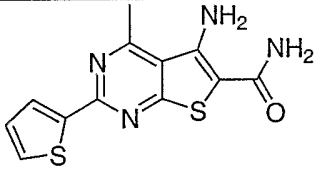
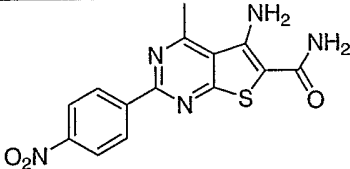
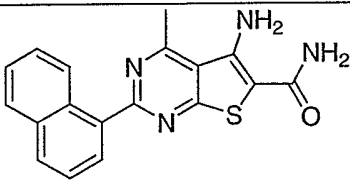
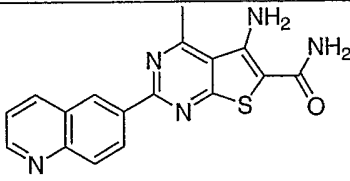
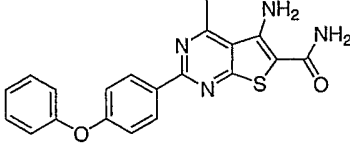
5aj ⁱ		253.32	254 [M+H] ⁺
5aj ⁱ		245.28	246 [M+H] ⁺
5ak ⁱ		263.27	264 [M+H] ⁺
5aj ⁱ		306.18	307 [M+H] ⁺
5am ⁱ		257.31	258 [M+H] ⁺
5an ⁱ		257.31	258 [M+H] ⁺
5ao ⁱ		241.31	242 [M+H] ⁺
5ap ⁱ		228.27	229 [M+H] ⁺
5aq ⁱ		287.34	288 [M+H] ⁺

5ar ^j		217.25	218 [M+H] ⁺
5as ^j		287.34	288 [M+H] ⁺
5at ^j		227.28	228 [M+H] ⁺
5au ^j		241.31	242 [M+H] ⁺
5av ^j		305.38	306 [M+H] ⁺
5aw ^j		303.38	304 [M+H] ⁺
5ax ^j		283.39	284 [M+H] ⁺
5ay ^j		277.34	278 [M+H] ⁺

- a Darstellung erfolgt nach Methode A: Erhitzen unter Rückfluß für 3-4 Stunden; nach Abkühlen wird der Ansatz ggf. filtriert und das Filtrat weiterverarbeitet
- b Lit.: Vieweg H., Leistner S., Wagner G. *Pharmazie* (1986); 41, 827-830
- c Lit.: Vieweg H., Krasselt U., Boehm N., Prantz J., Wagner G., *Pharmazie* (1990); 45, 731-733
- d Lit.: Schmidt U., Kubitzek H., *Chem Ber* (1960); 93, 1559-1565
- e Darstellung erfolgt nach Methode A: Erhitzen unter Rückfluß für 3-4 Stunden; nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und analog dem Rückstand weiterverarbeitet.
- f Lit.: Krauze A., Bomika Z., Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Pelcers J., Duburs G., Sharanin Y.A., Promonenkov V.K. *Khim Geterotsikl Soedin* (1981); 377-382
- g Lit.: Guerrero F., Siracusa M.A., Tornetta B. *Farmaco, Ediz Scientif* (1976); 31, 21-30
- h Lit.: Wallenfels K., Schuly H., *Ann* (1959); 621, 215-221
- i Darstellung erfolgt nach Methode B, in Anlehnung an Wagner G., Vieweg H., Leistner S., Böhm N., Krasselt U., Hanfeld V., Prantz J., Grupe R. *Pharmazie* (1990); 45, 102-109
- j Darstellung erfolgt nach Methode C

Tab. 4 Beispiele der allgemeinen Formel 7

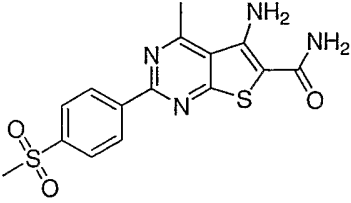
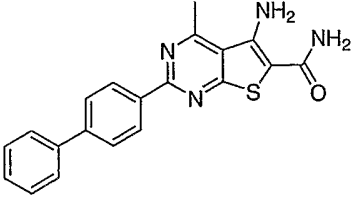
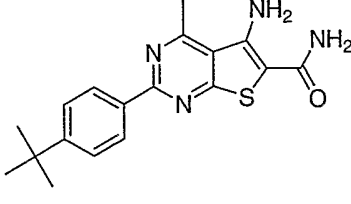
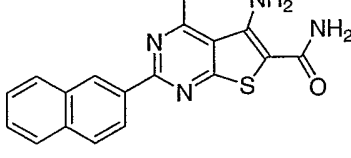
Exp.	Struktur	M [g/mol]	MS (ESI) [m/z]	Schmp. [°C]	t _R ^a [min]	Reinheit ^a [%]
7a		343.40	344 [M+H] ⁺	242– 244	14.0	99.8
7b		313.37	314 [M+H] ⁺	217– 218	14.8	99.9
7c		301.34	302 [M+H] ⁺	287– 288	15.5	99.5
7d ^b		283.35	284 [M+H] ⁺	224– 226	14.8	99.5

7e ^{b,c}		283.35	284 [M+H] ⁺	214- 216	14.2	99.3
7f ^d		345.42	346 [M+H] ⁺	238- 239	17.5	99.2
7g ^e		221.28	222 [M+H] ⁺	238 - 240	9.5	98.4
7h		356.40	357 [M+H] ⁺	264- 267	13.5	98.2
7j		290.36	291 [M+H] ⁺	250- 251	13.2	>99
7k		329.33	330 [M+H] ⁺	265- 267	15.1	88
7l		334.39	335 [M+H] ⁺	212- 213	14.1	>99
7m		335.38	336 [M+H] ⁺	269- 271	11.6	99
7o		376.43	377 [M+H] ⁺	240- 241	18.1	98

7p		326.42	327 [M+H] ⁺	206- 208	18.0	>99
7q		368.33	369 [M+H] ⁺	n.b.	n.b.	n.b.
7r		363.23	363 365 [M+H] ⁺	174- 176	16.7	>99
7s		356.40	357 [M+H] ⁺	296- 297	16.4	>99
7t		342.42	343 [M+H] ⁺	247- 248	16.5	98
7u		410.23	411 [M+H] ⁺	>300	17.2	99
7v		298.36	299 [M+H] ⁺	195- 197	14.8	80
7w		318.78	319 [M+H] ⁺	294- 296	3.7**	>99
7x		309.07	310 [M+H] ⁺	>300	14.0	>99

7y		302.33	303 [M+H] ⁺	205- 207	13.6	67
7z		314.36	315 [M+H] ⁺	275- 277	13.9	>99
7aa		381.22	381 383 [M+H] ⁺	262- 264	14.9	>99
7ab		284.09	285 [M+H] ⁺	226 - 229	n.b.	n.b.
7ac		222.27	223 [M+H] ⁺	255- 257	8.3	>99
7ad		298.36	299 [M+H] ⁺	n.b.	n.b.	n.b.
7ae		248.30	249 [M+H] ⁺	257- 259	9.9	>99
7af		290.38	291 [M+H] ⁺	>300	n.b.	n.b.
7ag		374.60	375 [M+H] ⁺	113- 115	15.0	85

7ah		285.32	286 [M+H] ⁺	>300	n.b.	n.b.
7ai		310.34	311 [M+H] ⁺	132- 134	14.3	96
7aj		302.33	303 [M+H] ⁺	226- 228	12.4	96
7ak		320.31	321 [M+H] ⁺	212- 215	11.7	97
7ao		298.36	299 [M+H] ⁺	160- 162	12.8	85
7ar		274.30	275 [M+H] ⁺	309- 311	11.3	>99
7as		344.39	345 [M+H] ⁺	189- 191	13.7	99
7at		284.34	285 [M+H] ⁺	218- 221	11.3	>99
7au		298.36	299 [M+H] ⁺	108- 111	14.8	>99

7av		362.43	363 [M+H] ⁺	267- 269	4.7*	98
7aw		360.43	361 [M+H] ⁺	194 – 195	18.5	95
7ax		340.44	341 [M+H] ⁺	200- 204	17.2	95
7ay		334.39	335 [M+H] ⁺	246- 248	17.3	96

a Retentionszeit (t_R) und Reinheit durch HPLC bestimmt:

Säule: RP-18 (Waters Nova-Pak C₁₈, 60 Angström, 4 μ m, 3.9x150mm); Eluent A: 0.1% TFA, B: 0.09% TFA / 80% Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion: 254nm; Gradient (linear) B: 0-2min: 0%, 2-20min: 0-100%, 20-25min: 100%, 25-35min: 100-0%

* Säule: CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm; Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09 % TFA /

Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25 °C; λ : 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 20 %, 0.5-5 min: 20-100 %, 5-7 min: 100 %, 7-7.3 min: 100-20 %, 7.3-9 min: 20 %

** Säule: CROM Resolution Star C₁₈, 100 Å, 5 μ m, 4.6x50 mm; Eluent A: 0.1 % TFA / Wasser, B: 0.09 % TFA/

Acetonitril; Flussrate: 1 ml/min; Temp.: 25 °C; λ : 254 nm; Gradient (linear) B: 0-0.5 min: 50 %, 0.5-4 min: 50-100 %, 4-6 min: 100 %, 6-6.3 min: 100-50 %, 6-8 min: 50 %

b Lit.: Litvinov V.P., Sharanin Y.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Mortikov V.Yu., Promonenkov V.K. *Ser Khimich* (1984); 12, 2760-2765

c Lit.: Sharanin Y.A., Shestopalov A.M., Promonenkov V.K. *Zhurnal Organ Khimii* (1984); 20, 2012-2020

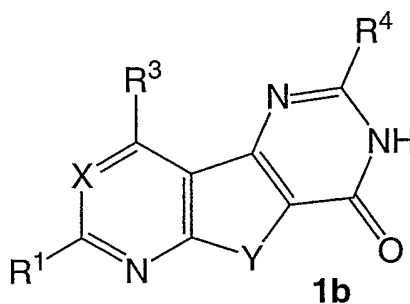
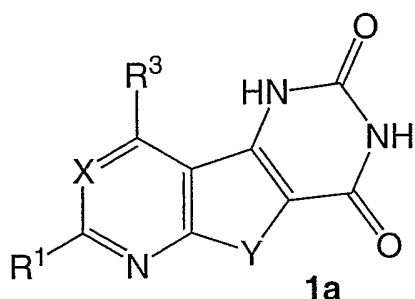
d Lit.: Shestopalov A.M., Sharanin Y.A. *Zhurnal Organ Khimii* (1984); 20, 1991-2002

e Lit.: Tornetta B., Siracusa M.A., Ronsisvalle G., Guerrera F. *Gazz. Chim. Ital.* (1978); 108, 57-62 und Shvedov V.I., Sycheva T.P., Sakovich T.V. *Khimiya Geterot Soedin* (1979); 1331-1335

n.b. nicht bestimmt

Patentansprüche:

1) Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=S), Thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=S) sowie Pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=C-H, Y=O) und Furo[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4(1H,3H)-dione und -4(3H)-one (X=N, Y=O) der allgemeinen Formeln 1a oder 1b



worin bedeuten:

- X C-R² oder Stickstoff
 Y Schwefel oder Sauerstoff

R¹ und R³, gleich oder ungleich unabhängig voneinander,

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂Alkyl (ggf. mit R^S substituiert),
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Benzyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert), Phenyl-(C₂₋₆)alkyl , Phenyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert),
- Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl (jeweils ggf. mit R^S-substituiert),

- mono- oder bicyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen (ggf. ein oder mehrfach mit R^S substituiert) mit 5 - 14 Ringatomen darunter 1 - 4 Heteroatome, die vorzugsweise N, O und S sind und ggf. am Heteroatom ein oder mehrfach oxidiert sind,
- C₁₋₁₂Alkylacyl (ggf. mit R^S substituiert),
- Benzoyl, 1- und 2-Naphthoyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Heterocyclacyl [z.B. Nicotinoyl, Isonicotinoyl, 2-Picolinoyl, 2-Thienoyl, 2-Furoyl] (ggf. mit R^S substituiert)
- Hydroxy,
- Sulfhydryl,
- C₁₋₁₀ Alkoxy,
- Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl (jeweils C₁₋₆)
- Formyl, Carboxyl, C₁₋₄Alkoxy-carbonyl;
- CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- Cyano, Rhodano, Nitro, SO₃H, SO₂OAlk (mit „Alk“: C₁₋₅),
- Chlor, Brom, Iod, Fluor,
- Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₅)alkylamino (jeweils ggf. mit R^S am Alkylrest substituiert),
- Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-S,S-Dioxid, Pyrrolidino,
- Piperidino, 1-Piperazino, 4-Methyl-1-piperazino, 4-Hydroxyethyl-1-piperazino, 4-Phenyl-1-piperazino,
- Cycloalkylamino, C₃₋₁₄ Arylamino und Heteroarylamino [z.B. Phenyl-, 1- und 2-Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Acridiny-, Phenothiaziny-, 2-Thienyl- und 2-Furylamino] (ggf. jeweils an den carbo- bzw. heterocyclischen Ringen mit R^S substituiert);

R²

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂ Alkyl,
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkinyl,

- Benzyl, Phenyl(C₂₋₆)alkyl (jeweils ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen und/oder aliphatischen Molekülteil substituiert);
- Phenacyl (ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen Molekülteil substituiert);
- Carboxyl, C₁₋₄ Alkoxy-carbonyl, CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- R*CO- (worin R* Wasserstoff, C₁₋₁₂Alkyl bedeuten sowie ggf. mit R^S substituiert),
- Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, -N=N-C₆H₅, -N=N-C₆H₄-R^S,
- 1,3-Diphenyl-pyrazol-4-yl, Thiazolin-2-yl, Imidazolin-2-yl und 3,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidinyl;

R⁴

- C₂₋₁₄Alkyl, C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₂₋₁₄Alkenyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl, C₂₋₁₄Alkinyl (jeweils ggf. am C-Skelett der vorgenannten aliphatischen oder cycloaliphatischen Reste mit R^S substituiert);
- Phenyl, 2-R^S-Phenyl, 3-R^S-Phenyl, 4-R^S-Phenyl, 2-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S,5-R^S-Phenyl, 2-R^S,3-R^S,4-R^S-Phenyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- mono-, bi- oder tricyclische gesättigter oder ein- oder mehrfach ungesättigter heterocyclischer Rest mit insgesamt 4-14 Ring-Atomen, davon 1-5 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O, S und Se sind (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- CH₂OAlk* (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl),
- CH₂OCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R^S substituiert),
- COOH, COOAlk** (mit Alk**: C₁₋₅Alkyl),
- NH₂, NHAlk*, (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl)
- NHHN₂, NHHNCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R^S substituiert),
- SO₃H, S-Phenacyl, S-Alkyl, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl (jeweils C₁₋₈)

- S-Alkenyl, SO-Alkenyl, SO₂-Alkenyl (jeweils C₂₋₈), S-Alkynyl, SO-Alkynyl, SO₂-Alkynyl (jeweils C₂₋₆) (ggf. jeweils am C-Skelett der oben genannten aliphatischen Reste mit -OH, -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl oder (C₃₋₇)Cycloalkyl substituiert)

R[§]

-OH, -SH, -O-C₁₋₈Alkyl, -O-C₆₋₁₄Aryl, -S-C₁₋₄Alkyl, -S-C₆₋₁₄Aryl, -SO-C₁₋₄Alkyl, -SO-C₆₋₁₄Aryl, -SO₂-C₁₋₄Alkyl, -SO₂-C₆₋₁₄Aryl, -SO₃H, -OSO₂C₁₋₈Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄Aryl, -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -(CO)C₁₋₈Alkyl, -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆Alkyl, -CON(C₁₋₆Alkyl)₂, -NH₂, -NHC₁₋₆Alkyl, -N(C₁₋₆Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄Aryl, -NH-Hetaryl, -N(C₆₋₁₄Aryl)₂, -N(C₁₋₆Alkyl)(C₆₋₁₄Aryl), -CH₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CHCl₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -Cyclopropyl, -Cyclopropylmethyl, -Cylobutyl, -Cyclobutylmethyl, -Cyclopentyl, -Cyclopentylmethyl, -Cyclohexyl, -Cyclohexylmethyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, und -SCN

sowie deren Solvate, einschließlich der pharmazeutisch akzeptablen Salze und Prodrug-Formulierungen und deren aktive Metabolite und gegebenenfalls deren Tautomere

wobei die folgenden Verbindungen der Formel 1a ausgenommen sind:

	R ¹	X	R ³
1.	Me	C-H	Me
2.	Me	C-Ac	4-NMe ₂ Ph
3.	Me	C-Ac	4-NO ₂ Ph

wobei die die folgenden Verbindungen der Formel 1b mit folgenden Resten ausgenommen sind:

jeweils R¹ = OEt, X = C-CN, R³ = Ph mit R⁴ = Benzyl, Phenyl, z.T. mehrfach mit Me, OMe, NO₂ und Cl substituiert und 3,4-Methylenedioxy-phenyl;

jeweils R¹ = Ph, X = C-H, R³ = Ph mit R⁴ = Phenyl, p-OCH₃-Ph, p-Cl-Ph, 2,3,4-Tri-OCH₃-Ph und 2-Thienyl;

jeweils R¹ = Me, X = C-H, R³ = Me mit R⁴ = CH₂OMe, CH₂OEt, CH₂OCOMe, CH₂COOPh, SCH₂COPh, NH₂, NHNH₂, COOH, Ph; sowie:

R¹ = Me, X = C-H, R³ = Ph, R⁴ = COOEt;

- $R^1 = \text{Me}$, $X = \text{C-H}$, $R^3 = \text{p-Br-Ph}$, $R^4 = \text{COOEt}$;
 $R^1 = \text{p-Br-Ph}$, $X = \text{C-H}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$;
 $R^1 = \text{Me}$, $X = \text{C-Benzyl}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$;
 $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{C-Me}$, $R^4 = \text{COOMe}$;
 $R^1 = \text{Ph}$, $X = \text{N}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{SEt}$.

2) Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei diese Formel 1a mit $Y = \text{S}$ entspricht und die Substituenten R_1 , R_3 , X die folgenden Bedeutungen haben:

R_1	X	R_3
4-MeO-Ph	C-H	Me
4-MeO-Ph	C-H	CF ₃
Ph	C-H	Me
4-MeO-Ph	N	Me
4-Me-Ph	N	Me
4-NC-Ph	N	Me
4-NH ₂ -Ph	N	Me
2-F,4-Br-Ph	N	Me
Naphtalen-2-yl	N	Me

3) Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei diese Formel 1a mit $Y = \text{O}$ entspricht und $R_1 = \text{Ph}$, $X = \text{C-H}$ und $R_3 = \text{Me}$.

4) Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei diese Formel 1b mit $Y = \text{S}$ entspricht und die Substituenten R_1 , X , R_3 , R_4 die folgenden Bedeutungen haben:

R_1	X	R_3	R_4
Biphenyl	N	Me	Et

5) Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei diese ausgewählt ist aus:

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

9-Methyl-7-phenyl-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

7-(4-Methoxy-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

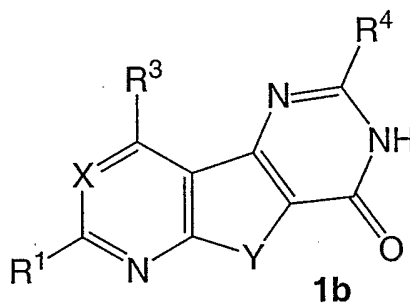
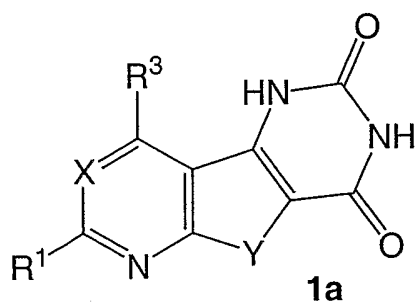
9-Methyl-7-(4-methyl-phenyl)-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

7-(4-Cyano-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

7-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-9-methyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion;

9-Methyl-7-biphenyl-2-ethyl-thieno[2,3-d:4,5-d']dipyrimidin-4(3H)-on

6) Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel 1a oder 1b sowie ggf. pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Träger :



worin bedeuten:

X C-R² oder Stickstoff

Y Schwefel oder Sauerstoff und

R¹ und R³, gleich oder ungleich unabhängig voneinander,

- Wasserstoff,

- C₁₋₁₂Alkyl (ggf. mit R^S substituiert),

- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),

- Benzyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert), Phenyl-(C₂₋₆)alkyl, Phenyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert),
- Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl (jeweils ggf. mit R^S-substituiert),
- mono- oder bicyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen (ggf. ein oder mehrfach mit R^S substituiert) mit 5 - 14 Ringatomen darunter 1 - 4 Heteroatome, die vorzugsweise N, O und S sind und ggf. am Heteroatom ein oder mehrfach oxidiert sind,
- C₁₋₁₂Alkylacyl (ggf. mit R^S substituiert),
- Benzoyl, 1- und 2-Naphthoyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Heterocyclylacyl [z.B. Nicotinoyl, Isonicotinoyl, 2-Picolinoyl, 2-Thienoyl, 2-Furoyl] (ggf. mit R^S substituiert)
- Hydroxy,
- Sulfhydryl,
- C₁₋₁₀ Alkoxy,
- Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl (jeweils C₁₋₆)
- Formyl, Carboxyl, C₁₋₄Alkoxy-carbonyl;
- CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- Cyano, Rhodano, Nitro, SO₃H, SO₂OAlk (mit „Alk“: C₁₋₅),
- Chlor, Brom, Iod, Fluor,
- Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₅)alkylamino (jeweils ggf. mit R^S am Alkylrest substituiert),
- Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-S,S-Dioxid, Pyrrolidino,
- Piperidino, 1-Piperazino, 4-Methyl-1-piperazino, 4-Hydroxyethyl-1-piperazino, 4-Phenyl-1-piperazino,
- Cycloalkylamino, C₃₋₁₄ Arylamino und Heteroarylamino [z.B. Phenyl-, 1- und 2-Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Acridinyl-, Phenothiazinyl-, 2-Thienyl- und 2-Furylamino] (ggf. jeweils an den carbo- bzw. heterocyclischen Ringen mit R^S substituiert);

R²

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂ Alkyl,
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkinyl,
- Benzyl, Phenyl(C₂₋₆)alkyl (jeweils ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen und/oder aliphatischen Molekülteil substituiert);
- Phenacyl (ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen Molekülteil substituiert);
- Carboxyl, C₁₋₄ Alkoxycarbonyl, CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- R*CO- (worin R* Wasserstoff, C₁₋₁₂Alkyl bedeuten sowie ggf. mit R^S substituiert),
- Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, -N=N-C₆H₅, -N=N-C₆H₄-R^S,
- 1,3-Diphenyl-pyrazol-4-yl, Thiazolin-2-yl, Imidazolin-2-yl und 3,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidinyl;

R⁴

- C₂₋₁₄Alkyl, C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₂₋₁₄Alkenyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl, C₂₋₁₄Alkinyl (jeweils ggf. am C-Skelett der vorgenannten aliphatischen oder cycloaliphatischen Reste mit R^S substituiert);
- Phenyl, 2-R^S-Phenyl, 3-R^S-Phenyl, 4-R^S-Phenyl, 2-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S,5-R^S-Phenyl, 2-R^S,3-R^S,4-R^S-Phenyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- mono-, bi- oder tricyclische gesättigter oder ein- oder mehrfach ungesättigter heterocyclischer Rest mit insgesamt 4-14 Ring-Atomen, davon 1-5 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O, S und Se sind (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- CH₂OAlk* (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl),

- CH₂OCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R^S substituiert),
- COOH, COOAlk** (mit Alk**: C₁₋₅Alkyl),
- NH₂, NHAik*, (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl)
- NHNH₂, NHNHCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R^S substituiert),
- SO₃H, S-Phenacyl, S-Alkyl, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl (jeweils C₁₋₈)
- S-Alkenyl, SO-Alkenyl, SO₂-Alkenyl (jeweils C₂₋₈), S-Alkynyl, SO-Alkynyl, SO₂-Alkynyl (jeweils C₂₋₆) (ggf. jeweils am C-Skelett der oben genannten aliphatischen Reste mit -OH, -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl oder (C₃₋₇)Cycloalkyl substituiert)

R^S

- OH, -SH, -O-C₁₋₈Alkyl, -O-C₆₋₁₄Aryl, -S-C₁₋₄Alkyl, -S-C₆₋₁₄Aryl,
- SO-C₁₋₄Alkyl, -SO-C₆₋₁₄Aryl, -SO₂-C₁₋₄Alkyl, -SO₂-C₆₋₁₄Aryl, -SO₃H,
- OSO₂C₁₋₈Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄Aryl, -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -(CO)C₁₋₈Alkyl,
- COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆Alkyl, -CON(C₁₋₆Alkyl)₂,
- NH₂, -NHC₁₋₆Alkyl, -N(C₁₋₆Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄Aryl, -NH-Hetaryl,
- N(C₆₋₁₄Aryl)₂, -N(C₁₋₆Alkyl)(C₆₋₁₄Aryl),
- CH₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃,
- CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃
- CH₂CHF₂, -CH₂CHCl₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br,
- Cylopropyl, -Cylopropylmethyl, -Cylobutyl, -Cyclobutylmethyl, -Cyclopentyl, -
- Cyclopentylmethyl, -Cylohexyl, -Cyclohexylmethyl,
- F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, und -SCN

sowie deren Solvate, einschließlich der pharmazeutisch akzeptablen Salze und Prodrug-Formulierungen und deren aktive Metabolite und gegebenenfalls deren Tautomere.

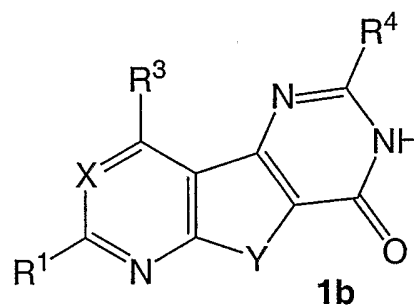
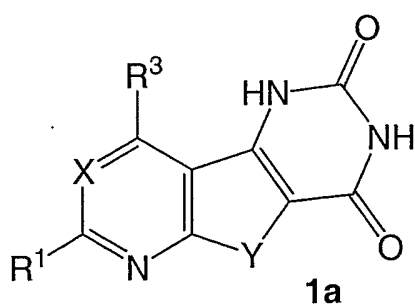
7) Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2-5 sowie ggf. pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Träger.

8) Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6 oder 7 enthaltend zusätzlich einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe:

- Zytokin-Antagonisten
- Chemokin-Antagonisten

- Zytokin-Agonisten
- immunmodulatorische Wirkstoffe
- Substanz P-Antagonisten
- Bradykinin-Antagonisten
- PAF-Antagonisten
- Adenosin-Rezeptor-Antagonisten
- Antibiotika/Virostatika
- α -Mimetika
- Zytostatika
- β_2 -Adrenoceptor Agonisten
- Leukotrien-Antagonisten (entweder Enzym-Inhibitoren [wie 5-Lipoxygenaseinhibitoren oder Arachidonsäure-Enzyminhibitoren] oder Rezeptorantagonisten) ,
- Antihistaminika (bevorzugt solche mit Mastzellen-stabilisierenden Eigenschaften oder Leukotrien-antagonisierenden Aspekten)
- Theophyllin
- Muscarinrezeptor-Antagonisten

9) Verwendung von mindestens einer der nachfolgenden Verbindungen der Formel 1a oder 1b sowie ggf. pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Träger.



worin bedeuten:

X C-R² oder Stickstoff

Y Schwefel oder Sauerstoff und

R¹ und R³, gleich oder ungleich unabhängig voneinander,

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂Alkyl (ggf. mit R^S substituiert),
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Benzyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert), Phenyl-(C₂₋₆)alkyl , Phenyl (ggf. ein- bis fünffach unabhängig voneinander mit R^S substituiert),
- Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl (jeweils ggf. mit R^S-substituiert),
- mono- oder bicyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen (ggf. ein oder mehrfach mit R^S substituiert) mit 5 - 14 Ringatomen darunter 1 - 4 Heteroatome, die vorzugsweise N, O und S sind und ggf. am Heteroatom ein oder mehrfach oxidiert sind,
- C₁₋₁₂Alkylacyl (ggf. mit R^S substituiert),
- Benzoyl, 1- und 2-Naphthoyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert),
- Heterocyclacyl [z.B. Nicotinoyl, Isonicotinoyl, 2-Picolinoyl, 2-Thienoyl, 2-Furoyl] (ggf. mit R^S substituiert)
- Hydroxy,
- Sulfhydryl,
- C₁₋₁₀ Alkoxy,
- Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl (jeweils C₁₋₆)
- Formyl, Carboxyl, C₁₋₄Alkoxy-carbonyl;
- CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- Cyano, Rhodano, Nitro, SO₃H, SO₂OAlk (mit „Alk“: C₁₋₅),
- Chlor, Brom, Iod, Fluor,
- Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₅)alkylamino (jeweils ggf. mit R^S am Alkylrest substituiert),
- Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-S,S-Dioxid, Pyrrolidino,
- Piperidino, 1-Piperazino, 4-Methyl-1-piperazino, 4-Hydroxyethyl-1-piperazino, 4-Phenyl-1-piperazino,

- Cycloalkylamino, C₃₋₁₄ Arylamino und Heteroarylamino [z.B. Phenyl-, 1- und 2-Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Acridinyl-, Phenothiazinyl-, 2-Thienyl- und 2-Furylamino] (ggf. jeweils an den carbo- bzw. heterocyclischen Ringen mit R^S substituiert);

R²

- Wasserstoff,
- C₁₋₁₂ Alkyl,
- C₂₋₁₂ Alkenyl und C₂₋₁₂ Alkynyl,
- Benzyl, Phenyl(C₂₋₆)alkyl (jeweils ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen und/oder aliphatischen Molekülteil substituiert);
- Phenacyl (ggf. mit R^S ein oder mehrmals, gleich oder ungleich am aromatischen Molekülteil substituiert);
- Carboxyl, C₁₋₄ Alkoxy-carbonyl, CONH₂, CONHAlk und CONAlk₂ (mit „Alk“ jeweils C₁₋₆),
- R*CO- (worin R* Wasserstoff, C₁₋₁₂Alkyl bedeuten sowie ggf. mit R^S substituiert),
- Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₆Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, -N=N-C₆H₅, -N=N-C₆H₄-R^S,
- 1,3-Diphenyl-pyrazol-4-yl, Thiazolin-2-yl, Imidazolin-2-yl und 3,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidinyl;

R⁴

- C₂₋₁₄Alkyl, C₃₋₁₄Cycloalkyl, C₂₋₁₄Alkenyl, C₃₋₁₄Cycloalkenyl, C₂₋₁₄Alkynyl (jeweils ggf. am C-Skelett der vorgenannten aliphatischen oder cycloaliphatischen Reste mit R^S substituiert);
- Phenyl, 2-R^S-Phenyl, 3-R^S-Phenyl, 4-R^S-Phenyl, 2-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,5-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S-Phenyl, 3-R^S,4-R^S,5-R^S-Phenyl, 2-R^S,3-R^S,4-R^S-Phenyl,
- 1-Naphthyl, 2-Naphthyl (jeweils ggf. mit R^S substituiert);
- mono-, bi- oder tricyclische gesättigter oder ein- oder mehrfach ungesättigter heterocyclischer Rest mit insgesamt 4-14 Ring-Atomen, davon 1-5 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O, S und Se sind (jeweils ggf. mit R^S

substituiert);

- CH₂OAlk* (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl),
- CH₂OCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₂₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R[§] substituiert),
- COOH, COOAlk** (mit Alk**: C₁₋₅Alkyl),
- NH₂, NHAik*, (mit Alk*: C₁₋₆Alkyl)
- NHH₂, NHHNCOR' (mit R': C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkenyl, Phenyl sowie ggf. mit R[§] substituiert),
- SO₃H, S-Phenacyl, S-Alkyl, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl (jeweils C₁₋₈)
- S-Alkenyl, SO-Alkenyl, SO₂-Alkenyl (jeweils C₂₋₈), S-Alkynyl, SO-Alkynyl, SO₂-Alkynyl (jeweils C₂₋₆) (ggf. jeweils am C-Skelett der oben genannten aliphatischen Reste mit -OH, -CN, -SCN, -NO₂, Phenyl oder (C₃₋₇)Cycloalkyl substituiert)

R[§]

- OH, -SH, -O-C₁₋₈Alkyl, -O-C₆₋₁₄ Aryl, -S-C₁₋₄ Alkyl, -S-C₆₋₁₄Aryl,
- SO-C₁₋₄Alkyl, -SO-C₆₋₁₄Aryl, -SO₂-C₁₋₄Alkyl, -SO₂-C₆₋₁₄Aryl, -SO₃H,
- OSO₂C₁₋₈Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄Aryl, -COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -(CO)C₁₋₈Alkyl,
- COOH, -COOC₁₋₈Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆Alkyl, -CON(C₁₋₆Alkyl)₂,
- NH₂, -NHC₁₋₆Alkyl, -N(C₁₋₆Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄Aryl, -NH-Hetaryl,
- N(C₆₋₁₄Aryl)₂, -N(C₁₋₆Alkyl)(C₆₋₁₄Aryl),
- CH₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃,
- CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃
- CH₂CHF₂, -CH₂CHCl₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br,
- Cyclopropyl, -Cyclopropylmethyl, -Cylobutyl, -Cyclobutylmethyl, -Cyclopentyl, -Cyclopentylmethyl, -Cyclohexyl, -Cyclohexylmethyl,
- F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, und -SCN

sowie deren Solvate, einschließlich der pharmazeutisch akzeptablen Salze und Prodrug-Formulierungen und deren aktive Metabolite und gegebenenfalls deren Tautomere

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung von TNF-alpha.

10) Verwendung mindestens einer der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2-5 sowie ggf. pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe und/oder Träger zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung von TNF-alpha.

11) Verwendung nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporosis, Asthma bronchiale, chronischer obstruktiver pulmonäre Erkrankung (COPD), Autoimmun-Erkrankungen wie z.B. Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), Sklerodermie, Crohns Disease, Colitis ulcerosa, Multipler Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Crohn´s Disease, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Disease, systemischem Alzheimer-Erkrankung, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Respiratorischem Distress-Syndrom beim Erwachsenen (ARDS), Sepsis, cerebrale Form der Malaria, Guillain-Barre-Syndrom, Graft-versus-Host-Disease (GvHD), multiples Organversagen nach Trauma, aktuter Glomerulonephritis, akute und chronische Schmerzen, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall,, entzündlichen Dermatosen wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Alopecie, akuter Meningitis, Vasculitis, Uveitis,, atopischer Dermatitis, kardiovaskuläre Erkrankungen, virale Erkrankungen und hier insbesondere retrovirale Erkrankungen wie z.B. das erworbene Immundefizienz Syndrom (AIDS) sowie Krebs, insbesondere Entartungen des blutbildenden Systems, neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Mb. Alzheimer, Mb. Parkinson, Rhinitis allergica, allergische Konjunktivitis, Myastenia Gravis, und Sarkoidose.