

Institut für Pharmazie – Pharmazeutische Chemie¹, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig; elbion AG, Radebeul², Germany

Synthese substituierter 6-Phenylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine mit potenziell Adenosin-A_{2A}-antagonistischer Wirkung

D. BRIEL¹, R. AURICH¹, U. EGERLAND², K. UNVERFERTH²

Eingegangen am 27. September 2004, angenommen am 1. Dezember 2004

Prof. Dr. D. Briel, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Brüderstr. 34, 04103 Leipzig, Germany
briel@rz.uni-leipzig.de

Pharmazie 60: 732–735 (2005)

Ausgehend von Pyrimidin-Derivaten mit einer Methylthiogruppe oder einem Chlorsubstituenten als nucleofuge Abgangsgruppe werden durch Umsetzung mit Methyl- oder Phenylhydrazin substituierte Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hergestellt. Verwendet man anstelle eines Methylthiopyrimidins ein Methylthio-6-imino-1,3-thiazin als Ausgangsverbindung, kann eine Umsetzung mit Phenylhydrazin bereits unter milden Bedingungen erreicht werden, so dass zunächst ein Hydrazinopyrimidin erhalten wird. Die Affinität der Produkte gegenüber dem humanen Adenosin A_{2A}-Rezeptor wird bestimmt.

Synthesis of substituted 6-phenylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines with potential adenosin-A_{2A} antagonistic activity

Substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines were prepared by reaction of methyl- or phenylhydrazine with pyrimidine derivatives containing a methylthio or chlorine substituent as nucleofuge. Using a methylthio-6-imino-1,3-thiazine as starting material instead of a methylthiopyrimidine the conversion with phenylhydrazine could already be achieved under mild conditions thus leading first to the formation of a hydrazinopyrimidine. The affinity of the products against the human adenosine A_{2A} receptor was determined.

1. Einleitung

Adenosin-A_{2A}-Rezeptorantagonisten zeigen in verschiedenen *In-vivo*-Testsystemen Aktivität beim Krankheitsbild des Morbus Parkinson. Hierbei verhindert eine Adenosin-A_{2A}-Rezeptorblockade die Degeneration dopaminerger Rezeptoren, so dass durch gleichzeitige Gabe von A_{2A}-Antagonisten und L-Dopa eine synergistische Wirkung besteht. Auf diese Weise könnte durch eine Comedikation die Dosis von L-Dopa reduziert werden (Fredholm et al. 2001; Müller 2000; Warstat und Nieber 2004).

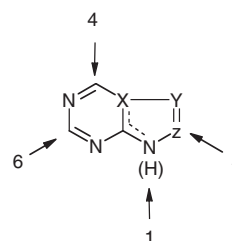
Verschiedene Heterobicyclen wie Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, Triazolo[4,5-*d*]pyrimidine oder Triazolo[1,5-*a*]triazine vereinen eine hohe Rezeptoraffinität mit einer großen A_{2A}-Selektivität. Voraussetzung hierfür ist ein bestimmtes Substituentenmuster dieser Heterocyclen. So haben sich größere, wenig polare Reste in Position 1- oder 2 und 6 sowie ein elektronenreicher Substituent, wie z. B. eine Aminogruppe, in 4-Position als günstig erwiesen (Vu et al. 2004; Ludwig 2003; Müller 2000; Poulsen und Quinn 1996).

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Unser Ziel war die Synthese verschiedener 6-Phenylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine mit einem apolaren Substituenten am Pyrazolteil und einem elektronenreichen Substituenten in 4-Position. Als Ausgangsbasis für künftige Untersuchun-

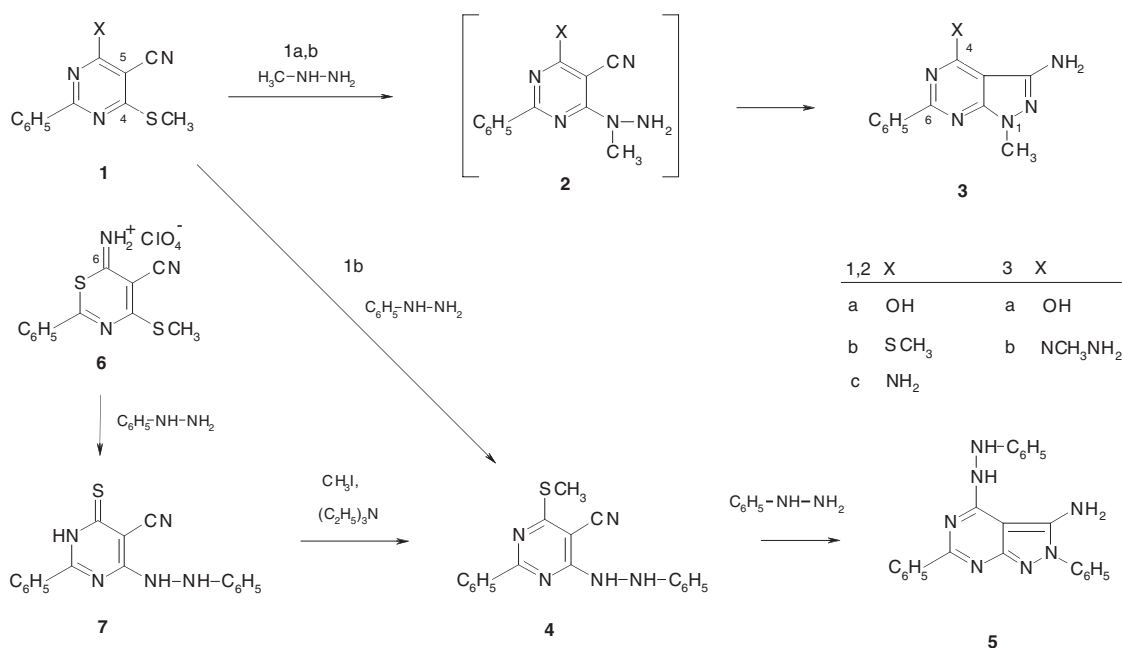
gen wurde die Eignung verschiedener funktionalisierter Phenylpyrimidine als Ausgangsstoffe untersucht, wobei sowohl die mit substituierten Hydrazinen zunächst gebildeten Hydrazinopyrimidine wie auch die Pyrazolopyrimidine auf Adenosin-A_{2A}-antagonistische Wirkung getestet wurden.

Wegen ihrer leichten Zugänglichkeit wurden Pyrimidine 1 eingesetzt, die eine 4-ständige Methylthiogruppe als nucleofuge Abgangsgruppe besitzen. Der Einfluss verschiedener 6-ständiger Substituenten (OH, SCH₃, NH₂) wurde untersucht. Ausgehend vom 6-Hydroxypyrimidin 1a (Schema 1) wurde durch Umsetzung mit Methylhydrazin das 4-Hydroxypyrazolopyrimidin 3a erhalten. Diese Reak-



X	Y	Z	
C	CH	N	1H-Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin
C	N	N	1H-[1,2,3]Triazolo[4,5- <i>d</i>]pyrimidin
N	N	CH	[1,2,4]Triazolo[1,5- <i>a</i>][1,3,5]triazin

Schema 1



tion sollte über ein Hydrazinopyrimidin **2** verlaufen, welches auch bei Variation der Umsetzungsbedingungen nicht isoliert werden konnte.

Mit Phenylhydrazin reagierte **1a** nicht. Das 6-Aminopyrimidin **1c** (X = NH₂) erwies sich ebenfalls als nicht geeignet. Sowohl Methyl- als auch Phenylhydrazin reagierten nicht mit **1c**. Unter energischen Bedingungen zersetzte sich das Edukt. Offensichtlich verhindert die Aminogruppe mit ihrer in Azaheterocyclen besonders ausgeprägten Donoreigenschaft (Lettau 1980) eine Substitution der Methylthiogruppe.

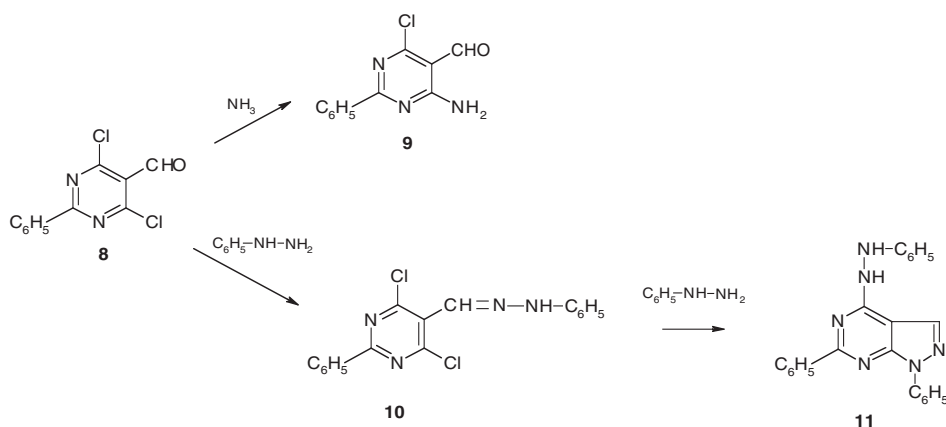
Das zweifach methylthiosubstituierte Pyrimidin **1b** setzte sich sowohl mit Methylhydrazin als auch mit Phenylhydrazin um. Mit Methylhydrazin wurde das Pyrazolopyrimidin **3b** erhalten. Dagegen ist mit Phenylhydrazin bei **1b** ein anderer Reaktionsverlauf zu erwarten. Hier sollte der nucleophile Primärangriff von der stärker basischen primären Aminogruppe ausgehen, so dass der Reaktionsweg

über das Hydrazinopyrimidin **4** führt. Als Endprodukt wurde das Pyrazolopyrimidin **5** erhalten. Auch hier schlug der Versuch fehl, ein Zwischenprodukt zu isolieren. Mit dem Ziel, das Zwischenprodukt **4** auf anderem Wege zu erhalten, setzten wir das Thiazin **6** ein. **6** ließ sich mit Phenylhydrazin zum hydrazinosubstituierten Pyrimidin **7** umsetzen. Diese Reaktion, bei der eine Dimroth-Umlagerung (Briel 2005; Lorente et al. 1995) und eine Substitution der Methylthiogruppe innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur erfolgen, ist ein neuer Zugangsweg für Hydrazinopyrimidine.

Durch Methylierung von **7** wurde **4** erhalten, welches durch Umsetzung mit Phenylhydrazin das Pyrazolopyrimidin **5** lieferte.

Ausgehend vom Dichlorpyrimidin **8** (Schema 2) fanden wir eine Möglichkeit, 1-phenylsubstituierte Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine zu erhalten. Durch Umsetzung von **8** mit Phenylhydrazin erhielten wir das Hydrazon **10**. Dies steht

Schema 2



im Gegensatz zum Reaktionsverhalten von **8** mit Ammoniak, wobei das aminosubstituierte Pyrimidin **9** gebildet wird (Bredereck et al. 1973). Aus dem Hydrazon **10** wurde durch Einwirkung von Phenylhydrazin in der Siedehitze das 1-Phenyl-pyrazolopyrimidin **11** erhalten.

Zur Bestimmung der Affinität gegenüber dem humanen Adenosin A_{2A}-Rezeptor wurde in kompetitiven Radioligand-Rezeptor-Bindungsexperimenten das Ausmaß der Verdrängung des Liganden [³H]-CGS 21680 bestimmt (Tabelle). Hierbei zeigten die untersuchten Pyrazolopyrimidine **3a**, **3b**, **5** und **11** signifikante Effekte, während die Hydrazinopyrimidine **4**, **7** und **10** wirkungslos sind. Den stärksten Effekt zeigt das 1-Phenylpyrazolopyrimidin **11** mit einer 86%igen Ligandenverdrängung bei einer Konzentration von 10 µmol/l und 24,5%igen Verdrängung bei 1 µmol/l.

Tabelle: Affinität von Hydrazinopyrimidinen und Pyrazolopyrimidinen gegenüber dem humanen Adenosin A_{2A}-Rezeptor^a

Verbindung	Verdrängung des Radioliganden bei:	
	c = 1 µmol/l	c = 10 µmol/l
3a	6,9%	46,4%
3b	19,5%	64,3%
4	-1,3%	11,9%
5	12,6%	33,5%
7	-1,7%	-1,5%
10	-4,3%	3,7%
11	24,5%	86% ^b

^a Referenzwert des hochaffinen Adenosin A_{2A}-Antagonisten ZM-241385: IC₅₀ = 0,8 nmol/l (Müller 2000).

^b Die Substanz lag bei einer Konzentration von 10 µmol/l nicht vollständig gelöst vor.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben und Geräte

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heitzischmikroskop nach Boetius. IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 16PC FT-IR Perkin-Elmer. ¹H- und ¹³C-NMR Spektren: Varian Gemini 300 (300 MHz für ¹H, 75 MHz für ¹³C). Massenspektren: Hewlett Packard 5989A (70eV) bzw. Finnigan MAT 8230. Die Ergebnisse der Elementaranalysen entsprachen innerhalb der üblichen Grenzen den theoretischen Werten.

3.2. 6-Hydroxy-4-(methylthio)-2-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**1a**)

Die Verbindung wurde nach Kohra et al. (1988) hergestellt. Ausbeute: 92%. Schmp. 315–320 °C (CH₃COOH) [Kohra: 341 °C]. IR (KBr, cm⁻¹): 3074, 2934, 2222 (CN), 1663, 1540. MS: m/z (%) = 243 (M⁺, 36). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,74 (s, 3 H, SCH₃), 7,59–7,71 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,25 (2 H, d, J = 7,4 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H), 13,55 (1 H, s, OH bzw. NH) (Untersuchungen zur Lactam-Lactim-Tautomerie wurden nicht durchgeführt). C₁₂H₉N₃OS (243,3)

3.3. 4,6-Bis(methylthio)-2-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**1b**)

2,04 g (0,0079 mol) 1,6-Dihydro-4-(methylthio)-2-phenyl-6-thioxopyrimidin-5-carbonitril (Briel et al. 1988) werden in 20 ml CH₃OH und 8,7 ml 1M Natrium-methanolatölösung (0,0087 mol) gelöst. Anschließend wird 1 ml (0,016 mol) MeI zugegeben. Der Niederschlag wird nach 15 min abfiltriert und mit CH₃OH und H₂O gewaschen. Ausbeute: 1,90 g (88%). Schmp. 212–215 °C (Pyridin). IR (KBr, cm⁻¹): 3446, 2928, 2210 (CN), 1510. MS: m/z (%) = 273 (M⁺, 100). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,80 (6 H, s, SCH₃), 7,55–7,59 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,55 (2 H, d, J = 7,5 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H). C₁₃H₁₁N₃S₂ (273,4)

3.4. 6-Amino-4-(methylthio)-2-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**1c**)

Die Verbindung wurde nach Neidlein et al. 1972 hergestellt. Ausbeute: 91%. Schmp. 177 °C (Toluol) [Neidlein: 179–181 °C]. IR (KBr, cm⁻¹): 3329, 3227, 2220 (CN), 1645, 1623, 1568. MS: m/z (%) = 242 (M⁺, 100). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,77 (3 H, s, SCH₃), 5,57 (2 H, s, NH₂),

7,49–7,57 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,46 (2 H, d, J = 7,4 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H). C₁₂H₁₀N₄S (242,3)

3.5. 3-Amino-4-hydroxy-1-methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin (**3a**)

0,3 g (0,0012 mol) **1a** werden in 0,5 ml Methylhydrazin und 2 ml 2-Methoxy-ethanol gelöst. Der Reaktionsansatz wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0,18 g (60%). Schmp. 296 °C (DMF). IR (KBr, cm⁻¹): 3370, 3280, 3195, 1674, 1594. MS (EI-HRMS): m/z (%) = 241,09428 (M⁺, 100) (C₁₂H₁₁N₅O berechnet 241,09632). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 3,72 (3 H, s, CH₃), 5,42 (2 H, s, NH₂, austauschbar), 7,56–7,62 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,16 (2 H, d, J = 7,4 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H), 12,03 (1 H, s, OH bzw. NH, austauschbar) (Untersuchungen zur Lactam-Lactim-Tautomerie wurden nicht durchgeführt). C₁₂H₁₁N₅O (241,2)

3.6. 4-(1-Methylhydrazinyl)-1-methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-3-amin (**3b**)

0,4 g (0,0015 mol) **1b** werden mit 0,4 ml Methylhydrazin und 2 ml 2-Methoxy-ethanol 6 h bei 120 °C unter Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten und saugt den Niederschlag ab. Ausbeute: 0,21 g (53%). Schmp. 229–241 °C (CH₃OH). IR (KBr, cm⁻¹): 3316, 3281, 2926, 1647, 1559. MS (EI-HRMS): m/z (%) = 269,14367 (M⁺, 100) (C₁₃H₁₅N₇ berechnet 269,13885). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 3,52 (3 H, s, NCH₃), 3,74 (3 H, s, NCH₃), 5,55 (2 H, s, NH₂, austauschbar), 6,41 (2 H, s, NH₂, austauschbar), 7,48–7,56 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,44 (2 H, d, J = 7,5 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H). C₁₃H₁₅N₇ (269,3)

3.7. 4-(2-Phenylhydrazinyl)-6-(methylthio)-2-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**4**)

0,5 g (0,0016 mol) **7** werden in 10 ml CH₃OH und 0,25 ml (C₂H₅)₃N gelöst. Anschließend gibt man 0,1 ml CH₃I hinzu und rührt 15 min bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 10 ml CH₃OH gewaschen. Ausbeute: 0,3 g (57%). Schmp. 210–214 °C (C₂H₅OH). IR (KBr, cm⁻¹): 3376, 3066, 2187 (CN), 1615, 1509. MS: m/z (%) = 333 (M⁺, 34), 286 (M–SCH₃)⁺ (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,63 (1 H, s, SCH₃), 7,51–7,57 (8 H, m, 2-Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H, Phenyl des Phenylhydrazins), 8,08 (2 H, d, J = 7,5 Hz, 2-Phenyl 2'-H, 6'-H). C₁₈H₁₅N₅S (333,4)

3.8. 4-(2-Phenylhydrazinyl)-2,6-diphenyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-amin (**5**)

A) 0,5 g (0,0018 mol) **1b** werden mit 0,6 ml Phenylhydrazin 8 h rückfließend bei 180 °C erhitzt. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute: 0,17 g (24%). B) Analog A, ausgehend von 0,5 g (0,0018 mol) **4**. Ausbeute: 0,31 g (44%). Schmp. 212–214 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 1658, 1605, 1560, 1508. MS (EI-HRMS): m/z (%) = 393,17168 (M⁺, 100) (C₂₃H₁₉N₇ berechnet 393,17014). C₂₃H₁₉N₇ (393,4)

3.9. 4-(2-Phenylhydrazinyl)-1,6-dihydro-2-phenyl-6-thioxopyrimidin-5-carbonitril (**7**)

0,5 g (0,0014 mol) **6** (Briel et al. 1988) werden in 3 ml CH₃OH suspendiert. Unter Rühren werden 0,36 ml Phenylhydrazin zugegeben. Nach 10 min wird der Niederschlag abgesaugt und mit 5 ml CH₃OH gewaschen. Ausbeute: 0,3 g (68%). Schmp. 226–235 °C (CH₃COOH). IR (KBr, cm⁻¹): 3427, 3297, 3188, 2183 (CN), 1609, 1565. MS: m/z (%) = 319 (M⁺, 100). ¹H NMR ([D₅]Pyridin): δ = 7,32–7,44 (6 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7,73 (2 H, d, J = 7,4 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H), 8,36 (2 H, d, J = 7,2 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H). C₁₇H₁₃N₅S (319,4)

3.10. 6-Amino-4-chlor-2-phenylpyrimidin-5-carbaldehyd (**9**)

1 g (0,004 mol) **8** (Bredereck et al. 1973) werden in 7,5 ml Toluol gelöst. Der Reaktionsansatz wird auf 50 °C erwärmt. Während 2 h wird NH₃-Gas eingeleitet. Der Ansatz wird 15 h bei RT stehengelassen. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Ausbeute: 0,42 g (46%). Schmp. 169–170 °C (C₂H₅OH) [Bredereck: 174–176 °C]. IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 3317 (NH₂), 2886, 1662 (CO), 1618, 1569. MS: m/z (%) = 233 (M⁺, 69). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,30 (2 H, s, NH₂), 7,55–7,63 (3 H, m, Phenyl 3'-H, 4'-H, 5'-H), 8,35 (2 H, d, J = 7,1 Hz, Phenyl 2'-H, 6'-H), 10,28 (1 H, s, CHO). C₁₁H₈ClN₃O (233,7)

3.11. 1-[(4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin-5-yl)methylen]-2-phenylhydrazin (10)

0,7 g (0,0028 mol) **8** (Bredereck et al. 1973) werden mit 4,5 ml Toluol und 0,84 ml Phenylhydrazin bei RT gerührt, bis ein Niederschlag ausfällt (ca. 15 min). Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 5 ml Toluol gewaschen. Ausbeute: 0,41 g (43%). Schmp. 207–210 °C (Essigsäure). IR (KBr, cm^{-1}): 3298, 1603, 1570, 1540. MS: m/z (%) = 342 (M^{+} , 100), 306 ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺ (84). ¹H NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 6,96–7,03 (6 H, m, Phenyl-H), 7,28–7,33 (4 H, m, Phenyl-H), 8,33 (1 H, s, CHN). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (343,2)

3.12. 4-(2-Phenylhydrazinyl)-1,6-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (11)

0,34 g (0,001 mol) **10** werden mit 1 ml Phenylhydrazin 4 h bei 180 °C rückfließend erhitzt. Nach Erkalten werden 5 ml Chloroform zugegeben, dann wird mehrfach mit jeweils 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute: 0,08 g (21%). Schmp. 157–161 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3060, 2925, 1636. MS (EI-HRMS): m/z (%) = 378,16004 (M^{+} , 100) ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6$ berechnet 378,15929). ¹H NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 6,99–8,87 (16 H, m, Phenyl-H, 3-H). $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6$ (378,4)

3.13. Prüfung auf Adenosin- $\text{A}_{2\text{A}}$ -Rezeptoraffinität

Die für die Prüfung genutzten $\text{A}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren stammen aus einer humanen HEK-Zelllinie, welche stabil mit dem $\text{A}_{2\text{A}}$ -Rezeptor transfiziert ist (Perkin Elmer, Finnland). Diese Zellen werden in DMEM-Medium mit verschiedenen Zusätzen kultiviert. Für die Membranpräparationen werden die gewaschenen Zellen bei –20 °C eingefroren und später präpariert. Die Rezeptorbindungsstudien werden mit einem Microplattenfiltrations-system (Millipore Multiscreen) durchgeführt. Der Inkubationsansatz von 200 μl enthält 15 nM [³H]-CGS 21680, eine optimierte Menge Membranpräparation, 50 mM Tris/HCl-Puffer (10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 2 U Adenosindeaminase, pH = 7,4) und Inhibitor in 1% DMSO. Die nicht-spezifische Bindung wird mit 50 μM NECA bestimmt. Nach einer Inkubation von 90 min bei Raumtemperatur wird der Inkubationsansatz filtriert und mit 100 μl Puffer gewaschen. Der Anteil an Radioligand, welcher an die $\text{A}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren der Membranpräparation gebunden ist, wird nach Zugabe von 50 μl Szintillator in einem Betacounter (Wallac, Microbeta) bestimmt.

Die Arbeiten wurden im Rahmen der Technologieförderung mit Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) 2000–2006 und mit Mitteln des Freistaates Sachsen gefördert. Den Angehörigen des Instituts für Analytische Chemie der Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität Leipzig wird für die Anfertigung der Massen- und NMR-Spektren gedankt.

Literatur

- Bredereck H, Simchen G, Krämer M (1973) Synthese des Pyrimido [4,5-d]-pyrimidins. *Chem Ber* 106: 3643–3752.
- Briel D (2005) Synthese von Thieno[2,3-*d*]pyrimidinen aus 6-Imino-6H-1,3-thiazinhydroperchloraten. *Pharmazie* 60: 75–76.
- Briel D, Sieler J, Wagner G, Schade W (1988) Synthesis of 6-imino-6H-1,3-thiazines. *Phosphorus Sulfur* 35: 55–61.
- Fredholm BB, Jzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J (2001) International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *J Pharmacol Rev* 53: 527–552.
- Kohra S, Tominaga Y, Hosomi A (1988) Synthesis of pyrimidine derivatives by the reaction of ketene dithioacetals with amides. *J Heterocycl Chem* 25: 959–968.
- Lettau H (1980) *Chemie der Heterozyklen*, Leipzig. Dt. Verlag für Grundstoff-Industrie, 1. Auflage.
- Lorente A, Vaquerizo L, Martin A, Gomez-Sal P (1995) Regioselective synthesis of pyrimidines from ketene dithioacetals or alkoxyethylene compounds. *Heterocycles* 41: 71–86 und dort ref. Lit.
- Ludwig A (2003) Synthese und Struktur-Wirkungsbeziehung neuer Pyrano- und Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine als A_3 -Adenosinrezeptor-Liganden. Diss. Univ. Leipzig.
- Müller C (2000) $\text{A}_{2\text{A}}$ adenosine receptor antagonists – future drugs for Parkinson's disease? *Drugs Future* 25: 1043–1052.
- Neidlein R, Reuter H (1972) Synthese von 2-Amino-4-alkylmercapto-6-aryl-1,3,5-triazinen und 2-Amino-4-alkylmercapto-2-aryl-5-pyrimidincarboxonitril. *Arch Pharm* 305: 689–691.
- Poulsen SA, Quinn RJ (1996) Synthesis and structure-activity relationship of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines – potent and selective Adenosine A_1 receptor antagonists. *J Med Chem* 39: 4156–4161.
- Vu CB, Peng B, Kumaravel G, Smits G, Jin X, Phadke D, Engber T, Huang C, Reilly J, Tam S, Grant D, Hetu G, Chen L, Zhang J, Petter RC (2004) Piperazine derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine as potent selective adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor antagonists. *J Med Chem* 47: 4291–4299.
- Warstat C, Nieber K (2004) Purine – Krankheitsmediatoren und potentielle Arzneimittel. *Dtsch Apoth Ztg* 31: 3494–3496.