



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 37 013 T2** 2008.08.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 165 523 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 37 013.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/09108**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 923 138.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/061562**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.04.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.10.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.08.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/48** (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

288495 08.04.1999 US

(73) Patentinhaber:

Krenitsky Pharmaceuticals Inc., Durham, N.C., US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**KELLEY, James L., Raleigh, NC 27614, US;
KRENITSKY, Thomas A., Chapel Hill, NC 27514,
US; BEAUCHAMP, Lilia M., Raleigh, NC 27607, US**

(54) Bezeichnung: **NEUROTROPISCHE SUBSTITUIERTE PYRIMIDINE**

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

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

Beschreibung**TECHNISCHER HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung betrifft neuartige Derivate einer Reihe von substituierten Pyrimidinen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihren Einsatz in der Therapie, besonders der Behandlung von neurodegenerativen oder anderen neurologischen Erkrankungen des zentralen und des peripheren Nervensystems, einschließlich Nervenverletzungen.

[0002] Demenzerkrankungen, wie z. B. altersbedingte kognitive Störungen, z. B. Senilität oder Alzheimersche Krankheit, sind medizinische Zustände, für die es gegenwärtig nur begrenzte Therapien gibt. Obwohl Untersuchungen darauf schließen lassen, daß multiple Neurotransmittersysteme an der senilen Demenz beteiligt sind, hat es den Anschein, daß ein Verlust an cholinergen Neuronen und eine starke Verarmung an Cholinacetyltransferase die frühesten und stärksten Korrelationen mit kognitiver Funktionsstörung aufweisen [siehe P. T. Francis et al., *Neurochemical Studies of Early-onset Alzheimer Disease* (Neurochemische Untersuchungen von früh einsetzender Alzheimerscher Krankheit), *N. Engl. J. Med.*, 313, 7 (1985); R. T. Bartus et al., *The Cholinergic Hypothesis: A Historical Overview, Current Perspective, and Future Directions* (Die cholinerge Hypothese: Historische Übersicht, gegenwärtige Perspektive und zukünftige Richtungen), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 444, 332 (1985); F. Hefti and L. S. Schneider, *Nerve Growth Factor and Alzheimer's Disease* (Nervenwachstumsfaktor und Alzheimersche Krankheit), *Clin. Neuropharmacol.*, 14, S62 (1991)]. Mehrere Gruppen haben versucht, die cholinerge Aktivität durch Blockieren des Abbaus von Acetylcholin mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder durch Einbringen von muskarinartigen oder nikotinartigen Agonisten zu stimulieren [siehe R. T. Bartus et al., *The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction* (Die cholinerge Hypothese der geriatrischen Gedächtnisstörung) *Science*, 217, 408 (1982); J. Varghese et al., *Kap. 21. Alzheimer's Disease: Current Therapeutic Approaches*. (Alzheimersche Krankheit: gegenwärtige therapeutische Ansätze), *Annu. Rep. Med. Chem.*, 28, 197 (1993)]. Die zugelassenen Medikamente Cognex und Aricept sind Acetylcholinesterase-Inhibitoren.

[0003] Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) ist der am besten charakterisierte neurotrophe Faktor, der Zelldifferenzierung von Nervenzellen auslösen und die Bildung von Neuriten bzw. Axonen fördern kann. Das neurotrophe Protein NGF beeinflusst hauptsächlich cholinerge Neuronen im Zentralnervensystem und kann für ihr Überleben notwendig sein [siehe F. Hefti und P. A. Lapchak, *Pharmacology of Nerve Growth Factor in the Brain* (Pharmakologie des Nervenwachstumsfaktors im Gehirn). *Adv. Pharmacolog.*, 24, 239 (1993)]. NGF ist nicht systemisch biologisch verfügbar, aber wenn es direkt ins Gehirn injiziert oder infundiert wird, verhindert es den Verlust an Nervenzellen und stellt bei gealterten oder geschädigten Ratten oder Affen die kognitive Funktion wieder her [siehe W. Fischer et al., *NGF Improves Spatial Memory in Aged Rodents as a Function of Age* (NGF verbessert räumliches Gedächtnis bei gealterten Nagetieren in Abhängigkeit vom Alter). *J. Neurosci.*, 11, 1889 (1991)]. NGF-Effekte führen schließlich zur Stimulation von Cholinacetyltransferase, dem Enzym für die Biosynthese von Acetylcholin und die Förderung von Neuritenwachstum. Folglich verfügen kleine Moleküle, die neurotrophe oder "nervenwachstumsfaktorähnliche" (NGF-ähnliche) Eigenschaften in Säugetierzellkulturen erzeugen, über Potential zur Verwendung bei der Behandlung von Demenzerkrankungen, wie z. B. altersbedingter Senilität oder der Alzheimerschen Krankheit, und anderen neurodegenerativen Zuständen, wie z. B. peripheren Neuropathien, Parkinson, Schlaganfallschaden, transitorischen ischämischen Attacken, Schädeltraumaverletzungen oder anderen Nervenverletzungen.

[0004] Es gibt mehrere Berichte über kleine Moleküle, die verschiedene Aspekte von NGF-ähnlicher Aktivität aufweisen. Isaxonin [2-(Isopropylamino)pyrimidin] wurde als ein neurotrophes Pharmazeutikum entwickelt, aber die klinische Anwendung wurde zurückgezogen, möglicherweise aufgrund toxikologischer Effekte [siehe Lehmann et al., *Neurite Outgrowth of Neurons of Rat Dorsal Root Ganglia Induced by New Neurotrophic Substances with Guanidine Group* (Neuritenauswuchs von Neuronen von Rattenspinalganglien, ausgelöst durch neurotrophe Substanzen mit Guanidiningruppe). *Neurosci. Lett.*, 152, 57 (1993)]. Es wurde berichtet, daß verschiedene 2-(Piperazino)pyrimidin-Derivate NGF-ähnliche Aktivität aufweisen und für die Verwendung bei der Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems weiter untersucht werden [siehe A. Awaya et al., *Neurotrophic Pyrimidine Heterocyclic Compounds* (Neurotrophe heterocyclische Pyrimidinverbindungen). *Bio. Pharm. Bull.*, 16, 248 (1993)]. Von AIT-082 (4[[3-(1,6-Dihydro-6-oxo-9-purin-9-yl)-1-oxopropyl]amino]benzoesäure) wird berichtet, daß sie die NGF-Wirkung in kultivierten PC-12-Zellen verstärkt und altersbedingte Arbeitsgedächtnisdefizite bei Mäusen wiederherstellt [siehe P. J. Middlemiss et al., *AIT-082, A Unique Purine Derivative, Enhances Nerve Growth Factor Mediated Neurite Outgrowth from PC-12 cells* (MT-082, ein außergewöhnliches Purin-Derivat, verstärkt durch Nervenwachstumsfaktor vermittelten Neuritenauswuchs aus PC-12-Zellen). *Neuroscience Lett.*, 199, 131 (1995)]. Es wird berichtet, daß die Verbindung

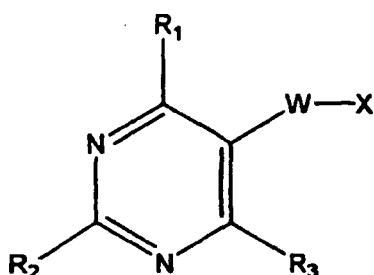
SR57746A eine nervenwachstumsfaktorverstärkende Wirkung aufweist und in klinischen Versuchen geprüft wird [siehe Fournier J. et al., Protective Effects of SR57746A in Central and Peripheral Models of Neurodegenerative Disorders in Rodents and Primates (Schutzwirkungen von SR57746A in zentralen und peripheren Modellen von neurodegenerativen Erkrankungen bei Nagetieren und Primaten). Neuroscience, 55(3), 629–41, Aug. 1993; US-Patente 5270320 und 5462949]. Außerdem offenbaren EP0372934, EP0459819 und US-Patent 5075305 substituierte Pyrimidine mit NGF-ähnlichen Eigenschaften und ihre mögliche Verwendung bei der Behandlung degenerativer ZNS-Erkrankungen wie der Alzheimerschen Krankheit sowie peripherer Neuropathien und anderer Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] Wir haben jetzt eine Reihe von substituierten Pyrimidinen entdeckt, die NGF-ähnliche Aktivität und/oder Verstärkung von NGF-Aktivität in PC-12-Zellen aufweisen. Die Verbindungen stimulierten sowohl den Neuritenauswuchs als auch die Cholinacetyltransferase-Aktivität in In-Vitro-Experimenten. Derartige Aktivitäten lassen voraussehen, daß sie eine erhöhte Cholinacetyltransferase-Aktivität im Striatum von Ratten verursachen und die kognitive Leistung in Tiermodellen von altersbedingten Arbeitsgedächtnisdefiziten verbessern, indem sie die Aktivität von endogenem NGF im Gehirn steigern [siehe P. J. Middlemiss et al., AIT-082, A Unique Purine Derivative, Enhances Nerve Growth Factor Mediated Neurite Outgrowth from PC-12 cells (AIT-082, ein außergewöhnliches Purin-Derivat, verstärkt durch Nervenwachstumsfaktor vermittelten Neuritenauswuchs aus PC-12-Zellen). Neuroscience Lett., 199, 131 (1995); A. J. Glasky et al., Effect of AIT-082, a Purine Analog, on Working Memory in Normal and Aged Mice (Wirkung von AIT-082, einem Purin-Analogen, auf das Arbeitsgedächtnis bei normalen und gealterten Mäusen). Pharmacol. Biochem. Behav., 47, 325 (1994); R. Morris, Developments of a Watermaze Procedure for Studying Spatial Learning in the Rat (Entwicklungen eines Wasserlabyrinthverfahrens zur Untersuchung des räumlichen Lernens bei der Ratte). J. Neurosci. Methods, 11, 47 (1984)].

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0006] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden neuartige Verbindungen mit der Formel I bereitgestellt:



Formel I

wobei

W für O, CH₂, CH₂CH₂OCH₂ oder CH₂CH₂CH₂ steht;

R₁ für die folgenden Gruppen steht:

Pyrrolidino;

3-Oxopiperidino;

4-Oxopiperidino; oder

NR₄R₅, wobei R₄ und R₅ unabhängig voneinander H, OH, C₃₋₁₁-Alkenyl, C₃₋₁₁-Alkynyl, Dihydroxy-C₃₋₁₀-Alkyl, Hydroxy-C₂₋₁₀-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryloxy, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio-C₂₋₆-alkyl, (C₁₋₆-Alkyl)_j(C₃₋₉-cycloalkyl)(CH₂)_q (wobei j gleich 0 oder 1 und q gleich 0–6 ist), (C₁₋₆-Alkyl)_j(C₄₋₉-heterocycloalkyl)(CH₂)_q (wobei j und q die obigen Werte haben und der heterocyclische Ring ein Heteroatom enthält, das O, S oder N ist), Oxo(C₃₋₈-cycloalkyl)(CH₂)_q (wobei q gleich 0–6 ist), Hydroxy(CH₂)_p(C₃₋₈-cycloalkyl)(CH₂)_q (wobei p und q unabhängig voneinander gleich 0–6 sind), oder C₁₋₄-Alkyl, wobei jedoch vorausgesetzt wird, daß sowohl R₄ als auch R₅ nicht H, OH oder ein C₁₋₆-Alkyl sind, und wenn R₂ für H und W für O steht, weder R₄ noch R₅ ein C₁₋₆-Alkyl ist, wobei die C- und N-Atome von R₁ wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert werden können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus den folgenden Komponenten besteht:

OH;

Halogen,

Thio;

Thio-oxo;

Oxo;
 C₁₋₆-Alkyl
 C₂₋₇-Alkenyl;
 C₂₋₄-Alkynyl;
 C₆₋₁₀-Aryl;
 C₆₋₁₀-Heteroaryl;
 Hydroxy-C₁₋₆-alkyl;
 Dihydroxy-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkoxy;
 C₁₋₆-Aryloxy;
 C₆₋₁₀-Heteroaryloxy;
 Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy;
 C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryloxy-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Heteroaryloxy-C₁₋₆-alkyl;
 C₃₋₈-Cycloalkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Heteroaryl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkoxy;
 C₆₋₁₀-Heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy;
 C₁₋₆-Alkylcarbonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Arylcarbonyl-C₁₋₆-alkyl;
 Carboxy-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryloxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyloxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl;
 Cyano-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkylthio-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkylsulfinyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Arylthio-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Arylsulfinyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Arylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkylthio-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkylsulfinyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Heteroarylthio-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Heteroarylsulfinyl-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Heteroalkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl;
 Aziridino;
 Azetidino;
 Pyrrolidino;
 Piperidino;
 Heptamethylenimino;
 Homopiperazino;
 N-substituierte Homopiperazino-Gruppe (wobei der Substituent C₁₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyl oder C₆₋₁₀-Heteroaryl sein kann);
 Piperazino;
 N-substituierte Piperazino-Gruppe (wobei der Substituent C₁₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyl oder C₆₋₁₀-Heteroaryl sein kann);
 Morpholino;
 Homomorpholino;
 Thiomorpholino;
 Amino-C₁₋₆-alkyl;
 C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl;
 Di(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl (wobei die Alkylgruppen gleich oder verschieden sein können);
 C₆₋₁₀-Arylamino-C₁₋₆-alkyl;
 C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl;
 Di(C₆₋₁₀-aryl)amino-C₁₋₆-alkyl (wobei die Arylgruppen gleich oder verschieden sein können);
 Di(C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl (wobei die Arylalkylgruppen gleich oder verschieden sein können);

$R_{12}C(O)-C_{1-6}$ -alkyl (wobei R_{12} für Aziridino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Heptamethylenimino, Piperazino, Homopiperazino, Morpholino, Homomorpholino oder Thiomorpholino steht);
 $C(O)R_6$; $C(O)C(O)R_6$; $C(S)R_6$; $S(O)_2R_6$ und $C(NR_{11})R_6$ (wobei R_{11} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{6-10} -Aryl steht und R_6 für H, C_{6-10} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl- C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -Alkyl oder C_{6-10} -Heteroaryl steht);
 R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den folgenden Komponenten besteht:

H;

NH_2 , vorausgesetzt, daß, wenn W für CH_2 steht; R_2 für NH_2 steht;

R_3 für H steht;

X ein C_{6-10} -Arylring oder ein C_{6-10} -Heteroarylring ist, der wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten Y substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus den folgenden Komponenten besteht:

Halogen;

C_{1-6} -Alkyl;

C_{2-7} -Alkenyl;

C_{2-7} -Alkynyl;

C_{6-10} -Aryl;

C_{6-10} -Heteroaryl;

OR;

NR_9R_{10} (wobei R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sein können und für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{6-10} -Aryl oder C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl stehen);

NROR;

$C(O)NR_9R_{10}$;

$C(O)OR$;

$C(O)R$;

$NRC(O)NR_9R_{10}$;

$NRC(O)R$;

$NRC(O)OR$;

$CR(OH)R$;

$OC(O)R$;

$S(O)_nR$, wobei R nicht H ist und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

$NRS(O)_mR$, wobei R nicht H ist und m gleich 1 oder 2 ist;

$S(O)_2NR_9R_{10}$;

NO_2 ;

CN;

CF_3 ;

OCF_3 ;

wobei R für H, C_{1-6} -Alkyl; C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{6-10} -Aryl oder C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -Alkyl steht und Heteroaryl ein Ring ist, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht; und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

[0007] Die vorliegende Erfindung schließt alle enantiomeren und diastereomeren Formen der Verbindungen gemäß Formel I ein, entweder individuell oder als Beimischung in irgendeinem Anteil.

[0008] Die vorliegende Erfindung schließt ferner Propharmaka und aktive Metaboliten der Verbindungen gemäß Formel I ein. Ein Propharmakon schließt irgendeine Verbindung ein, die, wenn sie einem Säugetier verabreicht wird, ganz oder teilweise in eine Verbindung der Formel I umgewandelt wird. Ein aktiver Metabolit ist eine physiologisch aktive Verbindung (wie z. B. 5-(4-Chlorphenoxy)-2,4-diaminopyridin), die durch den Stoffwechsel einer Verbindung der Formel I entsteht, oder ein Propharmakon davon, wenn eine derartige Verbindung oder ein derartiges Propharmakon einem Säugetier verabreicht wird.

[0009] Die Verbindungen der obigen Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptierbaren Ester, Amide, Salze oder Solvate werden nachstehend manchmal als "die erfindungsgemäßen Verbindungen" bezeichnet.

[0010] Mit "Alkyl" ist ein gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl gemeint. Die Alkylgruppen können wahlweise mit Hydroxy-, Alkoxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein.

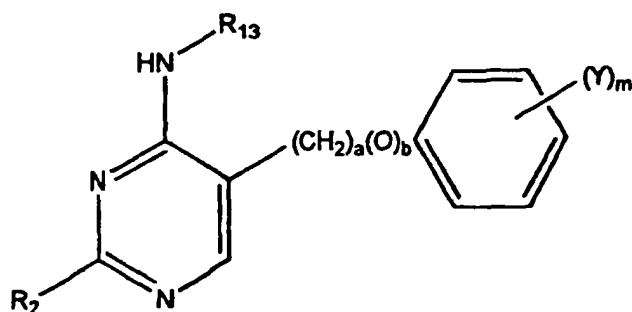
[0011] Mit "Aryl" ist ein aromatischer Ring gemeint, wie z. B. Phenyl oder Naphthyl. Die Arylgruppen können wahlweise mit Hydroxy-, Alkoxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein.

[0012] Mit "Heteroaryl" ist ein Ring gemeint, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt

sind, die aus N, O und S besteht.

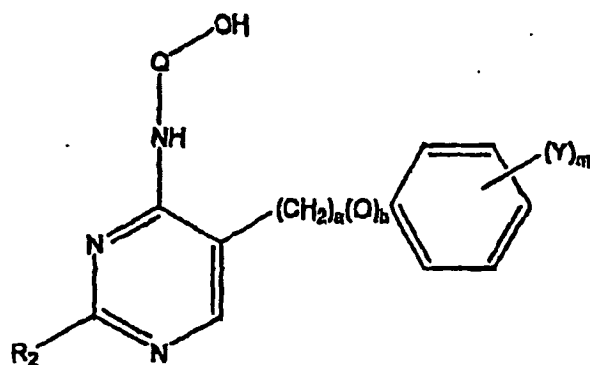
[0013] Mit "Halogen" ist F, Cl, Br oder I gemeint.

[0014] In der vorliegenden Erfindung enthaltene bevorzugte Verbindungen werden ausführlicher durch die folgenden Formeln IA–IC definiert:

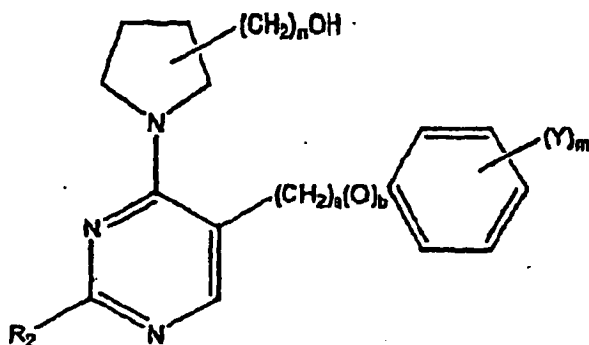


Formel IA

wobei a und b gleich 0 oder 1 sind und $a + b = 1$ ist; m gleich 0–2 ist, R_2 für H oder NH_2 steht, vorausgesetzt, daß, wenn $a = 1$ ist, R_2 für NH_2 steht; R_{13} für Cyclohexyl steht, das mit 0, 1 oder 2 Hydroxylgruppen substituiert ist; und Y irgendein Substituent von X ist, wie oben definiert;



Formel IB



Formel IC

wobei a und b gleich 0 oder 1 sind und $a + b = 1$ ist; m gleich 0–2 ist, R_2 für H oder NH_2 steht, Y irgendein Substituent von X ist, wie oben definiert; und Q für ein C_{2-10} -Alkyl steht, das wahlweise mit einer oder mehreren OH-Gruppen substituiert ist; und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

[0015] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen W für O oder CH_2 steht und X ein substituiertes Phenyl ist; und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

[0016] Starker bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen R_1 für 4-Oxocyclohexylamino, Trans-4-Hydroxycyclohexylamino, 4-Hydroxyanilino oder 4-(2-Hydroxyethylamino) steht; W für Sauerstoff

steht, X ein Phenyl ist, das wahlweise mit 4-Chloro, 2,4-Dichloro, 4-Bromo, 2-Fluoro-4-chloro, 2-Chloro-4-fluoro, 2-Methyl-4-chloro, 4-Methyl oder 4-Ethyl substituiert ist; und R₂ für NH₂ steht, und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

[0017] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-oxocyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-oxocyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin

2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-oxocyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-oxocyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxybutylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(5-hydroxypentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(6-hydroxyhexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxy-1-methyl(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1,1-dimethyl-2-hydroxy(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-2-hydroxy(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(tris(hydroxymethyl)methylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3,4-dihydroxybutylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(bis(2-hydroxyethyl)amino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(bis(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxypyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxymethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxyethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxymethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-(2-hydroxyethyl)pyrrolidino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(4-oxocyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin

5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin
 5-(4-Ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 4-(trans-4-Hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluormethylphenoxy)pyrimidin
 5-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-dichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chloro-2-methylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-isopropylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-butylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methoxyphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethoxy)phenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,3-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,6-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chloro-2-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4,6-trichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamin)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(isopropylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-bromobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-4-(4-oxopiperidino)-5-(4-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-methylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-ethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-bromobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-4-(4-oxopiperidino)-5-(3-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-methylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-ethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-bromobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-trifluoromethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-methylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-bromobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-trifluoromethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-methylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenethyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzylloxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-2-methylanilino)pyrimidin
 4-(4-Acetoxyanilino)-2-amino-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-(2-propionyloxyethoxy)ethylamino)pyrimidinhydrochlorid
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-2-chloroanilino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-3-chloroanilino)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethoxyamino)-5-(4-chlorophenyloxy)pyrimidin

und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze und Solvate davon.

[0018] Nach einem Aspekt der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der medizinischen Therapie eingesetzt, besonders der Behandlung von neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems.

[0019] Beispiele von Störungen bzw. Erkrankungen des Nervensystems, die gemäß der Erfindung behandelt werden können, sind unter anderem Demenzerkrankungen, wie z. B. altersbedingte Senilität, senile Demenz oder altersbedingte geistige Beeinträchtigung (ARMI), zerebrale Ataxie, Parkinsonsche Krankheit, Alzheimer-sche Krankheit, periphere Neuropathie, kognitive Störungen als Folge von Schlaganfall oder Trauma und Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom. Außerdem können auch Nervenverletzungen, zum Beispiel Rückenmarkverletzungen, die eine Neuroregeneration erfordern, gemäß der Erfindung behandelt werden.

[0020] Nach einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ist darin enthalten:

- a) ein Verfahren für die Behandlung von neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankungen des zentralen oder des peripheren Nervensystems, das die Behandlung des Patienten, z. B. eines Säugetiers, wie etwa eines Menschen, mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung aufweist.
- b) Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen.

[0021] Beispiele pharmazeutisch akzeptierbarer Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter anderem Säureadditionssalze. Bei der Herstellung und Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen können jedoch auch Salze von nicht pharmazeutisch akzeptierbaren Säuren von Nutzen sein.

[0022] Bevorzugte Salze sind unter anderem diejenigen, die aus Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Zitronen-, Wein-, Milch-, Pyruvin-, Essig-, Succin-, Fumar-, Malein-, Oxalessig-, Methansulfon-, Ethansulfon-, p-Toluolsulfon-, Benzolsulfon- und Isethionsäure gebildet werden.

[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln zur Behandlung der obigen Erkrankungen eingesetzt werden. Beispiele derartiger weiterer therapeutischer Mittel sind unter anderem Cognex, Aricept und andere Mittel (z. B. Acetylcholinesterasehemmer, muskarinartige und nikotinartige Rezeptoragonisten, MAO-Inhibitoren), die für die Behandlung von neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankungen des zentralen oder des peripheren Nervensystems wirksam sind. Die Komponentenverbindungen einer solchen Kombinationstherapie können gleichzeitig in getrennten oder kombinierten Formulierungen oder zu verschiedenen Zeitpunkten, z. B. nacheinander, verabreicht werden, so daß eine kombinierte Wirkung erzielt wird.

[0024] Erfindungsgemäße Verbindungen können zwar als Rohchemikalie verabreicht werden, aber es ist vorzuziehen, sie als pharmazeutische Formulierung zu präsentieren. Die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen eine Verbindung der Formel I auf, wie oben definiert, oder einen pharmazeutisch akzeptierbaren Ester, ein Amid, Salz oder Solvat davon, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptierbaren Trägern dafür und wahlweise anderen therapeutischen Zusatzstoffen. Der bzw. die Träger müssen in dem Sinne akzeptierbar sein, daß sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung vertraglich und für den Empfänger der Formulierung nicht schädlich sind.

[0025] Zu den Formulierungen gehören diejenigen, die sich für orale, parenterale (einschließlich subkutane, transdermale, intradermale, intramuskuläre und intravenöse), rektale und topische (einschließlich dermale, bukkale und sublinguale) Verabreichung geeignet sind, obwohl der am besten geeignete Weg unter Umständen beispielsweise vom Zustand und der Erkrankung des Empfängers abhängig ist. Die Formulierungen können zweckmäßig in Einheitsdosierungsform dargeboten und nach einem der Verfahren hergestellt werden, die in der Pharmazie bekannt sind. Alle Methoden schließen den Schritt ein, in dem eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptierbarer Ester, ein Amid, Salz oder Solvat davon (Wirkstoff) mit dem Träger in Verbindung gebracht wird, der ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile bildet. Im allgemeinen werden die Formulierungen hergestellt, indem die Wirkstoffe gleichmäßig in enge Verbindung mit flüssigen Trägern oder feinverteilten festen Trägern oder beiden gebracht werden und dann, wenn notwendig, das Produkt in die Form der gewünschten Formulierung gebracht wird.

[0026] Formulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung, die sich für orale Verabreichung eignen, können als diskrete Einheiten dargeboten werden, wie z. B. als Kapseln, Kissen oder Tabletten, die jeweils eine vor-

gegebene Menge des Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder einer nichtwäßrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion. Der Wirkstoff kann auch als Bolus, Electuarium (Latwerge) oder Paste dargeboten werden.

[0027] Eine Tablette kann durch Pressen oder Formen hergestellt werden, wahlweise zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Pressen des Wirkstoffs in einer frei fließenden Form, wie z. B. als Pulver oder Granulat, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden, wahlweise vermischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Tensid oder Dispersionsmittel. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemischs aus der pulverisierten Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Die Tabletten können wahlweise beschichtet oder eingekerbt werden und können so formuliert werden, daß sie für eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des darin enthaltenen Wirkstoffs sorgen.

[0028] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung sind unter anderem wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidationsmittel, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, welche die Formulierung isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers machen; und wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- und Mehrfachdosisbehältern dargeboten werden, z. B. in verschlossenen Ampullen und Fläschchen, und können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, der nur die Zugabe des sterilen flüssigen Trägers, z. B. von Wasser zur Injektion, unmittelbar vor dem Gebrauch erfordert. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der weiter oben beschriebenen Art hergestellt werden.

[0029] Formulierungen, die sich für transdermale Verabreichung eignen, können als gesonderte Pflaster dargeboten werden, die so angepaßt sind, daß sie mit der Epidermis des Empfängers während einer längeren Zeitspanne in engem Kontakt bleiben. Derartige Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff 1) in einer wahlweise gepufferten wäßrigen Lösung oder 2) in einem Klebstoff aufgelöst und/oder dispergiert oder 3) in einem Polymer dispergiert. Eine geeignete Konzentration der aktiven Verbindung ist etwa 1% bis 35%, vorzugsweise etwa 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann die aktive Verbindung aus dem Pflaster durch Elektrotransport oder Iontophorese abgegeben werden, wie allgemein in Pharmaceutical Res. 3(6), 318 (1986) beschrieben wird.

[0030] Formulierungen für rektale Verabreichung können als Zäpfchen mit den gewöhnlichen Trägern dargeboten werden, wie z. B. Kakaobutter oder Polyethylenglycol.

[0031] Formulierungen für topische Verabreichungen im Mund, z. B. bukkal oder sublingual, sind unter anderem Pastillen, die den Wirkstoff in einer aromatisierten Basis aufweisen, wie z. B. Saccharose und Akazien-gummi oder Tragant, und Pastillen, die den Wirkstoff in einer Basis wie z. B. Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaziengummi aufweisen.

[0032] Bevorzugte Einzeldosisformulierungen sind diejenigen, die eine wirksame Dosis des Wirkstoffs, wie weiter unten angegeben, oder einen geeigneten Bruchteil davon enthalten.

[0033] Es versteht sich, daß außer den Bestandteilen, die oben besonders erwähnt wurden, die erfindungsgemäßen Formulierungen weitere, in der Technik herkömmliche Mittel enthalten können, die Bezug auf die fragliche Formulierungsart haben; z. B. können die für orale Verabreichung geeigneten Formulierungen Aromastoffe enthalten.

[0034] Tabletten oder andere Darreichungsformen in diskreten Einheiten können zweckmäßig eine Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten, die für jede der oben erwähnten Indikationen in dieser Dosis oder als Mehrfaches dieser Dosis wirksam ist, z. B. Einheiten, die 5 mg bis 500 mg, gewöhnlich zwischen 10 mg und 250 mg enthalten.

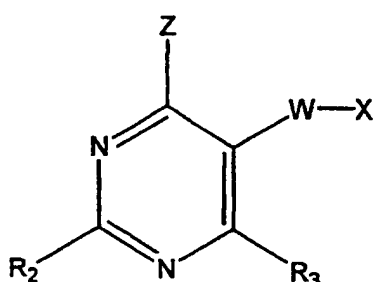
[0035] Für die oben erwähnten Zustände und Erkrankungen werden die Verbindungen der Formel I vorzugsweise oral oder durch Injektion (intraparenteral oder subkutan) verabreicht. Für die genaue Menge der einem Patienten verabreichten Verbindung ist der behandelnde Arzt verantwortlich. Die verwendete Dosis ist jedoch von einer Anzahl von Faktoren abhängig, zu denen Alter und Geschlecht des Patienten, die genaue, zu behandelnde Erkrankung und ihre Schwere gehören. Außerdem variiert der Verabreichungsweg wahrscheinlich in Abhängigkeit von dem Zustand und seiner Schwere.

[0036] Für jede der oben erwähnten Indikationen können die Erfindungen gemäß Formel I oral verabreicht werden. Der Dosisbereich für erwachsene Menschen beträgt im allgemeinen etwa 10 bis 4000 mg/Tag, und vorzugsweise etwa 100 bis 1000 mg/Tag. Es kann vorteilhaft sein, eine Anfangsdosis von 200 bis 2000 mg am ersten Tag zu verabreichen, und dann eine niedrigere Dosis von 100 bis 1000 mg an darauf folgenden Tagen.

[0037] Für jede der oben erwähnten Indikationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Injektion in einer Dosis von etwa 1 bis 1000 mg/Tag und vorzugsweise von etwa 5 bis 1000 mg/Tag verabreicht werden.

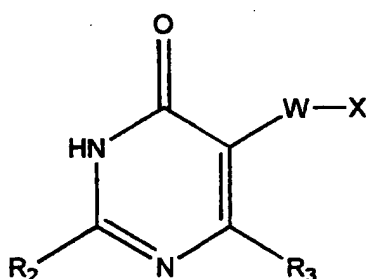
[0038] Die vorliegende Erfindung schließt ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von Ester, Amiden, Salzen oder Solvaten davon ein. Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Ester, Amide, Salze und Solvate können gemäß der vorliegenden Erfindung durch die nachstehend beschriebenen Verfahren oder auf irgendeine, dem Fachmann bekannte Weise zur Herstellung von Verbindungen von analoger Struktur hergestellt werden.

[0039] Zur Verdeutlichung können die Verbindungen, Ester, Amide, Salze oder Solvate gemäß Formel (I) durch ein Verfahren hergestellt werden, das aufweist:
Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



Formel II

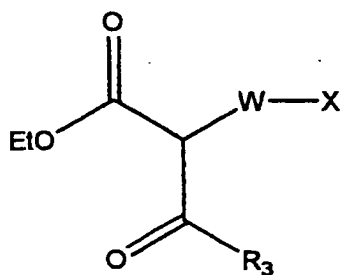
wobei R₂, R₃, W und X den oben gegebenen Definitionen entsprechen und Z eine austretende Gruppe ist, mit einem Amin NR'R'' (wobei R' und R'' der Definition für R₁ entsprechen) oder einem geeigneten Derivat davon. Geeignete austretende Gruppen sind unter anderem Halogene, wie z. B. Chlor. Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Propanol, N,N-Dimethylformamid) bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 120°C ausgeführt. Die Verbindung der Formel (II) kann vor der Reaktion mit einem Amin NR'R'' isoliert und gereinigt werden oder kann in situ verwendet werden. Verbindungen der Formel (II), in denen Z ein Halogenatom ist, können aus Verbindungen gemäß



Formel III

wobei R₂, R₃, W und X den oben gegebenen Definitionen entsprechen, durch Reaktion mit einem Halogenierungsmittel (z. B. Vilsmeier-Reagens (z. B. Oxalylchlorid und N,N-Dimethylformamid, Oxalylchlorid und N,N-Diisopropylformamid), Phosphor(III)oxychlorid, Phosphor(III)pentachlorid, Thionylchlorid) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol, N,N-Dimethylformamid) bei einer Temperatur von etwa 40°C bis etwa 100°C hergestellt werden.

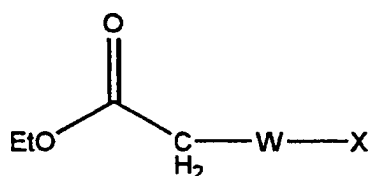
[0040] Verbindungen der Formel (III) können aus Verbindungen der Formel (IV)



Formel IV

wobei R_3 , W und X den oben gegebenen Definitionen entsprechen, durch Reaktion eines Erdalkalisalzes von (IV) mit Formamidin oder einem Derivat von Formamidin (z. B. Guanidin, Thioharnstoff, 2-Ethyl-2-thiopseudo-harnstoff in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Methanol, 2-Propanol, tert-Butanol und Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur von etwa 60°C bis zur Rückflußtemperatur hergestellt werden.

[0041] Verbindungen der Formel (IV) können aus Verbindungen der Formel (V)

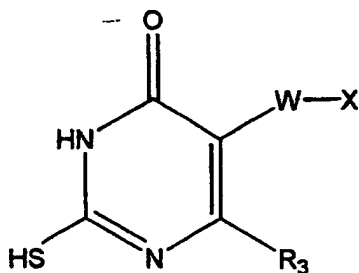


Formel V

wobei W und X den oben gegebenen Definitionen entsprechen, durch Reaktion mit einem Ester (z. B. Ethylformiat, Ethylacetat, Ethylbenzoat, Ethyltrifluoracetat) und einer starken Base (z. B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kalium-tert-butoxid, Natriummetall, Lithiumdiisopropylamin) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran, Ether, Toluol) bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 40°C hergestellt werden.

[0042] Verbindungen der Formel (V) können durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden oder sind am kommerziellen Quellen beziehbar.

[0043] Verbindungen der Formel (III), in denen R_2 für H steht, können aus Verbindungen der Formel (VI),



Formel VI

wobei R_3 , W und X den oben gegebenen Definitionen entsprechen, durch Reaktion mit Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Methanol, 2-Methoxyethanol) bei einer Temperatur von etwa 60°C bis etwa 100°C hergestellt werden.

[0044] Besonders bevorzugte Zwischenverbindungen für die Synthese der oben aufgeführten, besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind:

- 5-(Phenoxy)isocytosin
- 5-(4-Methylphenoxy)isocytosin
- 5-(4-Chlorphenoxy)isocytosin
- 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(mercapto)pyrimidin-4(3H)-on
- 5-(4-Chlorbenzyl)isocytosin

5-(4-Methylbenzyl)isocytosin
 5-(4-Chlorphenoxy)pyrimidin-4(3H)-on
 5-(4-Ethylphenoxy)isocytosin
 5-(4-Chlor-2-fluorphenoxy)isocytosin
 5-(2,4-Dichlorphenoxy)isocytosin
 5-(4-Bromphenoxy)isocytosin
 5-(4-Trifluormethylphenoxy)isocytosin
 5-(2,4-Difluorphenoxy)isocytosin
 5-(3,4-Difluorphenoxy)isocytosin
 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin-4(3H)-on
 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin
 5-(2,4-Dichlorbenzyl)isocytosin
 5-(2,4,6-Trichlorbenzyl)isocytosin
 5-(2,4,6-Trichlorphenoxy)isocytosin

[0045] Ester und Amide von Verbindungen der Formel (I) können durch Reaktion mit einem Carbonylierungsmittel (z. B. Ethylformiat, Essigsäureanhydrid, Methoxyacetylchlorid, Benzoylchlorid, Methylisocyanat, Ethylchloroformat, Methansulfonylchlorid) und einer geeigneten Base (z. B. 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, Kaliumcarbonat) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran, Aceton, Methanol, Pyridin, N,N-Dimethylformamid) bei einer Temperatur von 0°C bis 60°C hergestellt werden.

[0046] Salze der Verbindungen der Formel (I) können aus der freien Basenform durch Reaktion mit der geeigneten Säure hergestellt werden.

[0047] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, sind aber nicht als Einschränkung des Umfangs der Erfindung aufzufassen.

BEISPIEL 1

Herstellung von 5-(4-Chlorphenoxy)isocytosin

[0048] Eine Lösung von 4-Chlorphenoxyessigsäure (Aldrich) (18,62 g, 99,8 mmol) und konzentrierter Schwefelsäure (Fisher) (2,5 ml) in Ethanol (170 ml) wurde 96 Stunden mit Rühren unter einer DRIERITE-Röhre unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in einem Eisbad abgekühlt, und die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum bis ein Volumen von etwa 100 ml entfernt. Die Flüssigkeit wurde in Dichlormethan (225 ml) aufgelöst und mit einer Lösung von 5% wäßrigem Natriumdicarbonat (4 × 100 ml) und schließlich mit Salzlösung (1 × 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum rotationsverdampft und ergab 19,97 g (Ausbeute 93%) Ethyl-4-chlorphenoxyacetat als bernsteinfarbene Flüssigkeit.

[0049] Eine Lösung von Ethyl-4-chlorphenoxyacetat (19,90 g, 92,7 mmol) und Ethylformiat (Acros) (30 ml, 371 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde tropfenweise einer gerührten Dispersion von Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (Aldrich) (5,31 g, 132,7 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) zugesetzt. Nach 30 Minuten, als etwa 60% der Lösung zugesetzt worden waren, wurde die Reaktion mit einem Eisbad abgekühlt, um die Reaktion zu verlangsamen. Nach insgesamt 1 Stunde war die Zugabe abgeschlossen, der Zugabetrichter wurde mit Tetrahydrofuran (15 ml) gespült, und das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf einem Eisbad abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt und ergaben das Natriumsalz von Ethyl-2-formyl-2-(4-chlorphenoxy)acetat als Sirup, das nach mehreren Stunden erstarrte. Der Feststoff wurde weitgehend in Ethanol aufgelöst (100 ml) und mit einem weißen Gemisch vereinigt, das durch Vermischen von Natriummethoxid (Aldrich) (6,04 g, 106,2 mmol) und Guanidincarbonat (Aldrich) (10,05 g, 55,7 mmol) in Ethanol (75 ml) hergestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden mit Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Eisbad abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt und ergaben einen halbfesten Rückstand, der in kaltem Wasser auf ein Volumen von 500 ml gelöst wurde. Die Lösung wurde kräftig gerührt und mit Essigsäure (15 ml), die in drei gleichen Portionen zugesetzt wurde, auf einen pH-Wert von 5 angesäuert. Das cremefarbene Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Der Feststoff wurde aufgefangen, gründlich mit Wasser (750 ml) gewaschen und saugluftgetrocknet und ergab den rohen Feststoff. Der Feststoff wurde unter Rühren in Ethanol bis auf ein Endvolumen von 200 ml erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde aufgefangen, mit Ethanol gewaschen und getrocknet und ergab 16,83 g (Ausbeute 76%)

5-(4-Chlorphenoxy)isocytosin als weißen Feststoff, Schmelzpunkt 245°C.

BEISPIEL 2

Herstellung von 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin

[0050] Diisopropylformamid (Aldrich) (92,56 g, 0,716 mol) und Dichlormethan (ml) wurden in einem 5-Liter-Dreihalsrundkolben vereinigt, der mit einem Lufrührwerk, Rückflußkondensator, Thermometer und Tropftrichter mit Trockenröhre ausgestattet war. Sauberes Oxalylchlorid (Aldrich) (100 g, 0,788 mol) wurde langsam im Verlauf von 3 Stunden zugesetzt, während welcher Zeit die Reaktionstemperatur auf 22–25°C blieb. Es wurde festes 5-(4-Chlorphenoxy)isocytosin zugesetzt (65,68 g, 0,276 mol), und das Gemisch wurde 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und ergab eine klare burgunderrote Lösung. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine kalte Lösung von gesättigtem wäßrigem Natriumdicarbonat (1,1 l) in Schritten von 15–20 ml unter schnellem Rühren zugesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (1 × 1 l) und gesättigter Salzlösung (1 × 1 l) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde durch ein Silicagel-Bett (150 g; 4 × 26 cm) in Dichlormethan gefiltert, und das Bett wurde mit zusätzlichem Dichlormethan (500 ml) gespült. Die vereinigten Filtrate und Waschrückstände wurden im Vakuum zu einem dicken Öl eingedampft, das sofort mit Hexanen (1,5 l) gerührt wurde und einen flockenartigen weißen Feststoff ergab. Die Feststoffe wurden aufgefangen, mit Hexanen gespült und im Vakuum bei Umgebungstemperatur getrocknet und ergaben 77,3 g (Ausbeute 76%) 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin in Form von weißen Nadeln, Schmelzpunkt 135–136°C.

BEISPIEL 3

Herstellung von 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin

[0051] 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin (3,68 g, 0,01 mol) und trans-4-Aminocyclohexanolhydrochlorid (5,31 g, 0,035 mol) wurden in absolutem Ethanol (25 ml) vereinigt. Triethylamin (7,08 g, 0,07 mol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde unter Rühren 56 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis die Abwesenheit des Ausgangs-Pyrimidins durch Dünnschichtchromatographie bestätigt wurde. Das Gemisch wurde ein wenig abgekühlt, konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (5 ml) wurde zugesetzt, und das Erhitzen unter Rückfluß wurde für weitere 2 Stunden wieder aufgenommen. Das Gemisch wurde im Vakuum rotationsverdampft. Der ölige Rückstand wurde in Wasser (200 ml) gelöst und mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 2M Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 9 alkalisiert, und der sich abscheidende gummiartige Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (100 ml) rückgewaschen, und die vereinigen organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und im Vakuum zu einem Schaum rotationsverdampft. Dieses Material wurde in Ethylacetat gelöst und auf Silica Gel 60 (E. M. Science, 230–440 mesh) (8 g, 2 × 7 cm Säulenfüllkörper) mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die ersten 100 ml Elutionsmittel wurden aufgefangen und im Vakuum rotationsverdampft und ergaben 2,30 g (Ausbeute 69%) 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin als weißes Pulver, Schmelzpunkt 154–155°C.

BEISPIEL 4

Herstellung von 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino) pyrimidinhydrochlorid

[0052] Chromatographisch reines 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin (0,93 g, 278 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst, konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (1 ml) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde im Vakuum zu einem Feststoff rotationsverdampft. Der Feststoff wurde unter Ethylacetat pulverisiert und ergab einen weißen Feststoff aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde, und ergab 0,93 g (Ausbeute 90%) 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid in Form von weißen Kristallen, Schmelzpunkt 155–156°C.

BEISPIEL 5

Herstellung von 2-Amino-5-(2,4-dichlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-pyrimidinhydrochlorid

[0053] Eine Lösung von Oxalylchlorid (Aldrich) (3,91 g, 30,19 mmol) in Dichlormethan (5 ml), wurde in mehreren Portionen einer gerührten, im Eisbad gekühlten Lösung von Diisopropylformamid (Aldrich) (4,09 g, 31,02

mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugesetzt. Das Eisbad wurde entfernt, und die klare Lösung wurde 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Festes 5-(2,4-Dichlorphenoxy)isocytosin (2,24 g, 8,23 mmol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Rühren 0,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Lösung wurde abgekühlt und in eine kalte Lösung von kräftig gerührtem, gesättigtem, wäßrigem Natriumbicarbonat (150 ml) gegossen. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit kaltem, gesättigtem, wäßrigem Natriumbicarbonat (100 ml) und mit kaltem Wasser (100 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die trockene Lösung wurde im Vakuum rotationsverdampft und ergab das Zwischenprodukt 4-Chlor-5-(2,4-dichlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin als Sirup. Der Sirup wurde in Ethanol (100 ml) gelöst, und trans-4-Hydroxycyclohexylaminhydrochlorid (Aldrich) (4,97 g, 31,79 mmol) wurde zugesetzt. Eine Lösung von Natriumethoxid, die aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl) (Aldrich) (1,19 g, 29,75 mmol) und Ethanol (25 ml) hergestellt worden war, wurde zugesetzt, und die Reaktion wurde mit Rühren 66 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (21 ml) wurde dem abgekühlten Reaktionsgemisch zugesetzt, und die Reaktion wurde unter Rühren 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (200 ml) aufgelöst und mit Dichlormethan (3 × 80 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wäßrigen Lösung wurde mit 2M Natriumhydroxid auf 8 eingestellt. Der sich abscheidende gummiartige Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (5 × 80 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Schaum rotationsverdampft. Dieses Material wurde in Ethylacetat gelöst und auf Silica Gel 60 (E. M. Science, 230–440 mesh) (12 × 4 cm Säulenfüllkörper) mit Ethylacetat als Elutionsmittel für die ersten 750 ml und dann mit 5% Ethanol in Ethylacetat chromatographiert. Die Fraktionen, die ein homogenes Produkt enthielten, wurden im Vakuum rotationsverdampft und ergaben einen Sirup. Das reine 2-Amino-5-(2,4-dichlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin wurde nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 4 beschrieben in das Hydrochlorid umgewandelt. Wiederholte Rotationsverdampfung des Rückstands unter Ethanol, dann Ethylacetat und schließlich unter Hexanen ergab 1,42 g (Ausbeute 42%) 2-Amino-5-(2,4-dichlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid als flockigen Feststoff, Schmelzpunkt 138–145°C.

BEISPIEL 6

Herstellung von Ethyl-4-ethylphenoxyacetat

[0054] Ein Gemisch aus 3-Ethylphenol (Aldrich) (14,34 g, 116,20 mmol), wasserfreiem Kaliumcarbonat (Aldrich) (20,47 g, 146,63 mmol), Ethylbromacetat (Aldrich) (17,01 g, 99,81 mmol) und trockenem Aceton (Aldrich) (200 ml) wurde mit Rühren unter einer Trockenröhre 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, und die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt. Der weiße Rückstand wurde zwischen eiskaltem Wasser (250 ml) und Dichlormethan (250 ml) verteilt. Die Dichlormethanphase wurde abgetrennt und mit eiskaltem Wasser (2 × 100 ml), einer eiskalten wäßrigen Lösung von 5% Natriumhydroxid (150 ml) und schließlich mit eiskaltem Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die Dichlormethanlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum rotationsverdampft und ergab 19,86 g (Ausbeute 95%) Ethyl-4-ethylphenoxyacetat als klare Flüssigkeit, die als ein Fleck in der Dünnschichtchromatographie erschien.

BEISPIEL 7

Herstellung von 5-(4-Ethylphenoxy)-2-(mercapto)pyrimidin-4(3H)-on

[0055] Eine Lösung von Ethyl-4-ethylphenoxyacetat (19,85 g, 95,31 mmol) und Ethylformiat (Acros) (35 ml, 433,25 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde tropfenweise einer gerührten Dispersion von Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (Aldrich) (5,53 g, 138,25 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) zugesetzt. Nach 30 Minuten, als etwa 60% der Lösung zugesetzt worden waren, wurde die Reaktion mit einem Eisbad abgekühlt, um die Reaktion zu verlangsamen. Nach insgesamt 1 Stunde war die Zugabe abgeschlossen, der Zugabetrichter wurde mit Tetrahydrofuran (15 ml) gespült, und das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf einem Eisbad abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt und ergaben das Natriumsalz von Ethyl-2-formyl-2-(4-ethylphenoxy)acetat als braune halb feste Substanz. Die halb feste Substanz wurde weitgehend in Ethanol (200 ml) aufgelöst und mit Thioharnstoff (Aldrich) (8,79 g, 114,32 mmol) kombiniert. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann auf einem Eisbad abgekühlt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt und ergaben einen halb festen Rückstand, der in Wasser auf ein Volumen von 500 ml in einem 1,5 l-Becherglas aufgelöst wurde. Die Lösung wurde mit Hexa-

nen (200 ml) abgedeckt und kräftig gerührt. Die Hexanschicht wurde dekantiert und verworfen. Das Hexan-Waschverfahren wurde dreimal wiederholt. Einiges unlösliche Material wurde durch Filtration mit Faltenfilterpapier am der wäßrigen Lösung entfernt. Das Filtrat wurde abgekühlt und durch schnelle, tropfenweise Zugabe einer verdünnten Chlorwasserstoffsäurelösung (hergestellt aus konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (12 ml und Wasser (50 ml)) zu dem gerührten Filtrat angesäuert. Während der Ansäuerung wurde weiteres Wasser (300 ml) zugegeben, um das Rühren zu erleichtern. Der cremefarbene Feststoff wurde aufgefangen, gründlich mit Wasser gewaschen (1800 ml) und saugluftgetrocknet, um das Rohprodukt zu ergeben. Der Feststoff wurde unter Rühren in Hexanen auf ein Endvolumen 400 ml erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde aufgefangen, mit Hexanen gewaschen und getrocknet und ergab 13,00 g (Ausbeute 52%) 5-(4-Ethylphenoxy)-2-(mercapto)pyrimidin-4(3H)-on als weißen Feststoff, Schmelzpunkt >220°C. Rekristallisation einer Probe am Hexanen-Ethylacetat ergab analysenreines 5-(4-Ethylphenoxy)-2-(mercapto)pyrimidin-4(3H)-on als weißes Pulver, Schmelzpunkt 242–244°C.

BEISPIEL 8

Herstellung von 5-(4-Ethylphenoxy)pyrimidin-4(3H)-on

[0056] Ein Gemisch am 5-(4-Ethylphenoxy)-2-(mercapto)pyrimidin-4(3H)-on (2,49 g, 10,28 mmol), Ethanol (250 ml) und nassem Raney-Nickel (50% Aufschlammung in Wasser, aktiver Katalysator) (Aldrich) (10,9 g) wurde unter Rühren 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde auf etwa 40°C abgekühlt und durch eine CELITE 545-Schicht (Fisher) gefiltert. Die Schicht wurde mit heißem Ethanol (2 × 75 ml) gewaschen und in ein Becherglas mit Wasser eingebracht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zu einem Sirup rotationsverdampft. Der Sirup wurde in Ethylacetat gelöst und erneut zu einem grauen Feststoff eingedampft. Der Feststoff wurde in Ethylacetat (40 ml) gelöst und auf eine Säule (4,2 × 9,5 cm) aus Silica Gel 60 (E. M. Science, 230–440 mesh) aufgebracht, die mit Ethylacetat äquilibriert wurde. Die Säule wurde mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat eluiert, und es wurden zwölf 100 ml-Fractionen aufgefangen. Die Fractionen 4–10 wurden vereinigt und im Vakuum rotationsverdampft. Das rückständige Öl wurde in Ethylacetat aufgelöst und eingedampft und ergab ein Gemisch aus hellgrünen und weißen Kristallen. Die Kristalle wurden in Dichlormethan aufgelöst und im Vakuum rotationsverdampft und ergaben 1,37 g (Ausbeute 63%) 5-(4-Ethylphenoxy)pyrimidin-4(3H)-on. Rekristallisation einer Probe aus Ethylacetat ergab analysenreines 5-(4-Ethylphenoxy)pyrimidin-4(3H)-on in Form von weißen Nadeln, Schmelzpunkt 144–146°C.

BEISPIEL 9

Herstellung von 5-(4-Ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid

[0057] Eine Lösung von Oxalylchlorid (Aldrich) (1,97 g, 15,2 mmol) in Dichlormethan (6 ml), wurde in mehreren Portionen einer gerührten, im Eisbad gekühlten Lösung von Diisopropylformamid (Aldrich) (2,00 g, 15,17 mmol) in Dichlormethan (25 ml) zugesetzt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde 10 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Festes 5-(4-Ethylphenoxy)pyrimidin-4(3H)-on (1,00 g, 4,62 mmol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Rühren 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und in eine kalte Lösung von kräftig gerührtem, gesättigtem, wäßrigem Natriumbicarbonat (80 ml) gegossen. Die organische Schicht wurde mit kaltem, gesättigtem, wäßrigem Natriumbicarbonat (80 ml) und mit kaltem Wasser (80 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die trockene Lösung wurde im Vakuum rotationsverdampft und ergab das Zwischenprodukt 4-Chlor-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin als orangefarbene Flüssigkeit. Die Flüssigkeit wurde in Ethanol (50 ml) aufgelöst, und trans-4-Hydroxycyclohexylaminhydrat (Aldrich) (1,79 g, 11,45 mmol) wurde zugesetzt. Eine Lösung von Natriumethoxid, die aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl) (Aldrich) (0,41 g, 10,25 mmol) und Ethanol (15 ml) hergestellt worden war, wurde zugesetzt. Der Kolben wurde mit Ethanol (10 ml) gespült, und die Reaktion wurde unter Rühren 65 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden durch Rotationsverdampfung im Vakuum bis auf ein kleines Volumen entfernt, und der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) pulverisiert. Der gummiartige Rückstand wurde mit Dichlormethan (150 ml) extrahiert. Die Lösung wurde mit Wasser (80 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum rotationsverdampft. Dieses Material wurde in Ethylacetat-Hexanen aufgelöst und auf Silica Gel 60 (E. M. Science, 230–440 mesh) (13 × 4 cm Säulenfüllkörper) mit Ethylacetat als Elutionsmittel für die ersten 1,2 l und dann mit 5% Ethanol in Ethylacetat chromatographiert. Die Fractionen, die ein homogenes Produkt enthielten, wurden im Vakuum rotationsverdampft und ergaben einen Sirup. Das reine 5-(4-Ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin wurde durch das gleiche Verfahren wie in Beispiel 4 beschrieben in das Hydrochlorid umgewandelt. Der Rückstand wurde unter Ethylacetat pulverisiert und ergab einen weißen Feststoff der aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde und 1,25 g (Ausbeute 77 %) 5-(4-Ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid

als weißen Feststoff ergab, Schmelzpunkt 245–243°C.

BEISPIEL 10

Herstellung von 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-oxocyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid

[0058] Essigsäureanhydrid (0,61 g, 5,8 mmol) und Pyridin (0,96 g, 11,9 mmol) wurden einer im Eisbad gekühlten Suspension von Chrom(IV)oxid (Aldrich) (0,61 g, 6,1 mmol) in Dichlormethan (11 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt, und 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin (0,65 g, 1,87 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von Dichlormethan (10 ml). Das Gemisch wurde 1,25 Stunden gerührt und in kaltes Ethylacetat (200 ml) gegossen, 15 Minuten gerührt und durch eine CELITE 545-Schicht (Fisher) gefiltert. Das Filtrat wurde durch Faltenfilterpapier gefiltert und dann im Vakuum rotationsverdampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Silica Gel 60 (E. M. Science, 230–440 mesh) (2 × 16 cm) mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Die Fraktionen, die ein homogenes Produkt enthielten, wurden im Vakuum zu einem Sirup rotationsverdampft. Die Flash-Säulenchromatographie wurde wiederholt. Das reine 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-oxocyclohexylamino)pyrimidin wurde durch das gleiche Verfahren wie in Beispiel 4 beschrieben in das Hydrochlorid umgewandelt. Der Rückstand wurde unter Ethylacetat pulverisiert und ergab einen weißen Feststoff, der aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde und 0,29 g (Ausbeute 41%) 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-oxocyclohexylamino)pyrimidinhydrochlorid als weißen Feststoff ergab. [Methode, modelliert nach M. J. Robins et al., J. Med. Chem., 35, 2283–2293 (1992)]

BEISPIEL 11

Herstellung von 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxyanilino)pyrimidinhydrochlorid

[0059] Durch eine Suspension von 10,11 g (27,5 mmol) 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin (siehe Beispiel 2) in 205 ml Methanol wurde 10 Minuten lang Stickstoff geblasen. Dann wurden 3,18 g (29,1 mmol) 4-Aminophenol zugesetzt, und Stickstoff wurde 5 Minuten lang durch die Suspension geblasen. Die Lösung wurde dann dicht verschlossen und 20 Stunden bei 24°C gerührt. Dann wurden 50 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure dem Gemisch zugesetzt, und das Gemisch wurde 140 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens rotationsverdampft und dann bei 3°C gelagert. Nach 3 Stunden hatte sich ein starker Niederschlag gebildet, der durch Filtration aufgefangen und schnell mit kaltem Methanol gewaschen wurde. Der Filterkuchen wurde in 79 ml CH₂Cl₂ suspendiert, und die Suspension wurde 5 Minuten gekocht. Die Feststoffe wurden durch Filtration aufgefangen, mit CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet. Man erhielt 8,6 g (86%) des Produkts als blaßgelbes Pulver, Schmelzpunkt 288–289°C.

BEISPIEL 12

Herstellung von 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxy-2-methylanilino)pyrimidin

[0060] Durch eine Suspension von 2 g (9 mmol) 4-Chlor-5-(4-chlorphenoxy)-2-(diisopropylaminomethylenamino)pyrimidin (siehe Beispiel 2) in 20 ml Ethanol wurde 10 Minuten lang Stickstoff geblasen. Dann wurden 1,15 g (9,34 mmol) 4-Amino-3-methylphenol zugesetzt, und Stickstoff wurde 5 Minuten lang durch die Suspension geblasen. Die Lösung wurde dann dicht verschlossen und 20 Stunden bei 24°C gerührt. Dann wurden 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure dem Gemisch zugesetzt, und das Gemisch wurde 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und rotationsverdampft. Der Rückstand wurde in 100 ml CH₂Cl₂ und 400 ml Wasser suspendiert. Der pH-Wert wurde mit 3N NaOH auf 12 eingestellt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser (400 ml), dann mit Salzlösung (200 ml) gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Das Salz wurde durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde auf eine Silica Gel 60-Säule (2,5 × 10 cm) aufgebracht, die mit CH₂Cl₂ voräquilibriert war. Die Säule wurde mit 800 ml CH₂Cl₂ und dann mit Gemischen aus Ethylacetat und CH₂Cl₂ eluiert. Die Fraktionen, die einen Fleck in der Dünnschichtchromatographie (TLC) aufwiesen (EtOAc; R_f 0,45), wurden gesammelt und durch Rotationsverdampfung konzentriert. Die Flüssigkeit bildete beim Stehen Kristalle. 0,19 g (Ausbeute 6%) des Produkts, eines weißen Feststoffs, wurden nach 16-stündigem Trocknen im Vakuum bei 105°C gewonnen, Schmelzpunkt 199–201°C.

Herstellung von 4-(4-Acetoxyanilino)-2-amino-5-(4-chlorphenoxy)pyrimidin

[0061] 1,26 g (3,45 mmol) 2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxyanilino)pyrimidinhydrochlorid (siehe Beispiel 11) und 0,05 g 4-Dimethylaminopyrimidin wurden in 3,2 g trockenem N,N-Dimethylformamid aufgelöst. 5,3 g Essigsäureanhydrid wurden zugesetzt, und der Behälter wurde abgedichtet. Nach 5 Tagen bei 24°C wurden 100 ml CH₂Cl₂ dem Reaktionsgemisch zugesetzt und mit 150 ml kalter gesättigter wässriger NaHCO₃ gerührt. Die organische Schicht wurde dann zweimal mit 250 ml Wasser, dann mit 200 ml Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Salzes wurde das Filtrat auf eine Silica Gel 60-Säule (2,5 × 7,5 cm) aufgebracht, die mit Hexanen voräquilibriert worden war. Die Säule wurde mit 200 ml Hexanen, einem Gemisch aus 100 ml Hexanen und 200 ml CH₂Cl₂ und mit 500 ml CH₂Cl₂ eluiert. Fraktionen mit dem durch TLC (EtOAc; R_f 0,6) gereinigten Produkt wurden gesammelt und durch Rotationsverdampfung zu einem wachsartigen Feststoff verarbeitet. Dieser Feststoff wurde mit Hilfe von heißen Hexanen aus dem Kolben entfernt. Nach Abkühlung wurden die Feststoffe durch Filtration gesammelt und mit Hexanen gewaschen. Nach 16-stündigem Trocknen im Vakuum bei 89°C wurde das Produkt gewonnen, ein cremefarbenes Pulver, 0,14 g (Ausbeute 11%), Schmelzpunkt 132–133°C.

[0062] Die folgenden zusätzlichen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung wurden durch Verfahren hergestellt, die den oben beschriebenen analog waren:

CHEMISCHE BEZEICHNUNG	SCHMELZPUNKT, °C
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexyl amino)pyrimidin.HCl	155–156
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclohexyl amino)pyrimidin.HCl	175–180
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(cyclohexylamino)pyrimidin	90–95
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin	154–155
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxypentylamino)pyrimidin	160–161
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(2-hydroxy-1-methyl(ethyl amino))pyrimidin	193–194
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl amino)pyrimidin	142–143
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(2-hydroxypropylamino) pyrimidin.HCl	138–140
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxyethylamino) pyrimidin.HCl	88–90
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-bis(2-hydroxyethyl)amino) pyrimidin	148–150
2-Amino-5-(4-ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexyl amino)pyrimidin.HCl	245–253
2-Amino-5-(4-chlorbenzyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexyl amino)pyrimidin	85–87
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(2-(2-propionyloxyethoxy) ethylamino)pyrimidinhydrochlorid	99–100
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxy-2-chloranilino) pyrimidin	225
2-Amino-5-(4-chlorphenoxy)-4-(4-hydroxy-3-chloranilino) pyrimidin	221

[0063] Die folgenden Beispiele veranschaulichen repräsentative pharmazeutische Zusammensetzungen, wobei der "Wirkstoff" irgendeine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz davon sein kann.

BEISPIEL A – Tablettenzusammensetzung

	mg/Tablette
(a) Wirkstoff	250
(b) Lactose BP	210
(c) Povidon BP	15
(d) Natrium-Stärkeglycolat	20
(e) Magnesiumstearat	5

[0064] Die Zusammensetzung wird durch nasse Granulierung der Bestandteile mit einer Lösung von Povidon und anschließende Zugabe von Magnesiumstearat und Pressen hergestellt.

BEISPIEL B – Kapselzusammensetzung

[0065] Eine Kapselzusammensetzung wird durch Vermischen der Bestandteile und Einfüllen in eine zweiteilige Hartgelatine kapsel hergestellt.

	mg/Kapsel
(a) Wirkstoff	250
(b) Lactose BP	143
(c) Natrium-Stärkeglycolat	25
(d) Magnesiumstearat	2

BEISPIEL C – Injizierbare Zusammensetzung

(a) Wirkstoff	0,200 g
(b) Chlorwasserstoffsäurelösung 0,1 M oder Natriumhydroxidlösung 0,1 M bis zu einem pH-Wert von	4,0 bis 7,0
(c) Steriles Wasser ausreichend für	10 ml

[0066] Der Wirkstoff wird im größten Teil des Wassers (35°C–40°C) aufgelöst und der pH-Wert wird auf einen Wert zwischen 4,0 und 7,0 eingestellt. Die Charge wird dann mit sterilem Wasser aufgefüllt und durch ein steriles Mikroporenfilter in ein steriles bernsteinfarbenes Glasfläschchen (Typ 1) filtriert und mit sterilen Verschlüssen und Überdichtungen abgedichtet.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden wie folgt auf neurotrophe Aktivität getestet:

A. Siebtest auf nervenwachstumsfaktorähnliche (NGF-ähnliche) Aktivität:

[0068] Kultivierte PC 12-Zellen (Rattennebennieren-Pheochromocytom von ATCC) weisen Rezeptoren für NGF auf. Reaktionen sind unter anderem Förderung von Neuritenauswuchs und Erhöhung des Cholinacetyltransferasespiegels (ChAT) (L. A. Greene und A. S. Tischler, Cell Neurobiol., 3, 373 (1982)).

[0069] Der folgende Assay ist eine Modifikation des Assays, der von H. L. White und P. W. Scates in Neurochem. Res., 16, 63 (1991) beschrieben wird. PC12-Zellen wurden bei 37°C in RPMI kultiviert, das mit HEPES-Puffer, pH 7,5 (bis 10 mM), fötalem Kälberserum, Pferdeserum, Glutamin, Penicillin, Streptomycin und nichtessentiellen Aminosäuren ergänzt war. Die Kulturen wurden alle 3 bis 4 Tage im Verhältnis 1:3 geteilt. Exponentiell sich teilende Zellen wurden in frisches Medium auf kollagenbeschichteten Kunststoffschalen mit 12 Vertiefungen ausplattiert (10⁵ Zellen/Vertiefung). Nachdem man die Zellen einen Tag anwachsen ließ, wurde das Medium durch serumarmes Medium ausgetauscht, mit oder ohne Testverbindungen und mit jedem Zustand in dreifacher Ausführung. Das Medium kann bis 0,2% Ethanol enthalten, das als Lösungsmittel für die meisten geprüften Verbindungen verwendet wurde. Die Zellen wurden mit einem umgekehrten Olympus IMT-2-Forschungsmikroskop auf morphologische Veränderungen untersucht. Nach einer dreitägigen Inkubation mit Testverbindungen wurde das Medium entfernt und durch 0,2 ml Lysis- und ChAT-Testgemisch ersetzt. Die Platten wurden 2 Stunden bei 37°C inkubiert und dann in eine Kühltruhe auf –20°C gesetzt.

[0070] Verbindungen werden in diesem Vorsiebtest als NGF-ähnlich beurteilt, wenn sie (1) die Aktivität von Cholinacetyltransferase (ChAT) erhöhen, (2) den NGF-stimulierten Neuritenauswuchs verstärken oder (3) die

Wirkung von NGF selbst steigern oder dazu beizutragen scheinen.

B. Cholinacetyltransferase-(ChAT-)Tests:

[0071] Das Testgemisch enthielt 100 mM Phosphat, pH 7,4, 0,1%NP-40, 150 mM NaCl, 1,5 mM Cholin, 10 mM EDTA, 0,1 mM Eserin, 0,1 mM Acetylcoenzym A und etwa 0,5 μCi (40–70 Ci/mol) [^{14}C]Acetylcoenzym A in jedem ml Gemisch. Aufgetaute und lysierte Zellreaktionsgemische wurden mit Wasser auf 1 ml verdünnt und in 7 ml-Szintillationsfläschchen übertragen, die 5 ml Extraktions-/Szintillationsfluidlösung enthielten (50 mg Triphenylborat, 50 mg PPO, 20 mg POPOP pro 100 ml 20% Acetonitril/80% Toluol), und 10 Sekunden verwirbelt. Nachdem der gesamte verdünnte Vertiefungsinhalt übertragen und vermischt wurde, wurden alle Fläschchen wieder 30 Sekunden verwirbelt, etwa 2 Stunden in Rotation versetzt und dann nochmals verwirbelt. Die Fläschchen wurden 15 Minuten mit 3000 U/min zentrifugiert ($r_{\text{max}} = 16 \text{ cm}$) und dann in einem Beckman LS6500-Szintillationszähler gezählt.

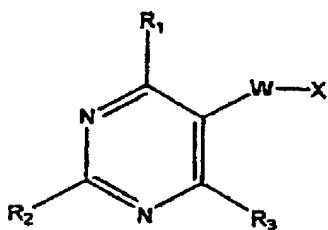
[0072] Hintergrundzählwerte von Reaktionsgemischen mit Extrakten von nichtstimulierten Zellen (kein NGF und keine Testverbindung) wurden von Reaktionsprodukt-Zählwerten subtrahiert, bevor Vergleiche von ChAT-Aktivitäten durchgeführt wurden.

[0073] Die folgenden Daten wurden für repräsentative Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung ermittelt, die (1) die Aktivität von Cholinacetyltransferase (ChAT) erhöhten, (2) den NGF-stimulierten Neuritenauswuchs verstärkten und/oder (3) die Wirkung von NGF selbst steigerten oder dazu beizutragen schienen. Die Konzentration, bei der die Testverbindung die ChAT-Aktivität gegenüber der Aktivität mit NGF allein (keine Testverbindung) verdoppelte, wurde als EC_{2x} -Wert aufgezeichnet:

VERBINDUNG AUS	EC_{2x} (μM)
Beispiel 3	0,4
Beispiel 5	1,2
Beispiel 10	0,7

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



wobei

W für O, CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ steht;

R_1 für die folgenden Gruppen steht:

Pyrrolidino;

3-Oxopiperidino;

4-Oxopiperidino; oder

NR_4R_5 , wobei R_4 und R_5 unabhängig voneinander H, OH, C_{3-11} -Alkenyl, C_{3-11} -Alkyl, Dihydroxy- C_{3-10} -Alkyl, Hydroxy- C_{2-10} -Alkyl, C_{6-10} -Aryloxy, C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio- C_{2-6} -alkyl, $(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_j(\text{C}_{3-9}\text{-cycloalkyl})(\text{CH}_2)_q$ (wobei j gleich 0 oder 1 und q gleich 0–6 ist), $(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_j(\text{C}_{4-9}\text{-heterocycloalkyl})(\text{CH}_2)_q$ (wobei j und q die obigen Werte haben und der heterocyclische Ring ein Heteroatom enthält, das O, S oder N ist), Oxo($\text{C}_{3-8}\text{-cycloalkyl})(\text{CH}_2)_q$ (wobei q gleich 0–6 ist), Hydroxy($\text{CH}_2)_p(\text{C}_{3-8}\text{-cycloalkyl})(\text{CH}_2)_q$ (wobei p und q unabhängig voneinander gleich 0–6 sind), oder C_{1-8} -Alkyl, wobei jedoch vorausgesetzt wird, daß sowohl R_4 als auch R_5 nicht H, OH oder ein C_{1-4} -Alkyl sind, und wenn R_2 für H und W für O steht, weder R_4 noch R_5 ein C_{1-6} -Alkyl ist, wobei die C- und N-Atome von R_1 wahlweise durch einen oder mehrere Substituenten substituiert werden können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus den folgenden Komponenten besteht:

OH;

Halogen,

Thio;

Thio-oxo;

Oxo;

C_{1-6} -Alkyl
 C_{2-7} -Alkenyl;
 C_{2-7} -Alkynyl;
 C_{6-10} -Aryl;
 C_{6-10} -Heteroaryl;
Hydroxy- C_{1-6} -alkyl;
Dihydroxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkoxy;
 C_{1-6} -Aryloxy;
 C_{6-10} -Heteroaryloxy;
Hydroxy- C_{1-6} -alkoxy;
 C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryloxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Heteroaryloxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{3-8} -Cycloalkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Heteroaryl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkoxy;
 C_{6-10} -Heteroaryl- C_{1-6} -alkoxy;
 C_{6-10} -Alkylcarbonyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Arylcarbonyl- C_{1-6} -alkyl;
Carboxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryloxy- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl;
Cyano- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkylthio- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkylsulfinyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Arylthio- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Arylsulfinyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Arylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkylthio- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkylsulfinyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Heteroarylthio- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Heteroarylsulfinyl- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Heteroalkylsulfonyl- C_{1-6} -alkyl;
Aziridino;
Azetidino;
Pyrrolidino;
Piperidino;
Heptamethylenimino;
Homopiperazino;
N-substituierte Homopiperazino-Gruppe (wobei der Substituent C_{1-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl oder C_{6-10} -Heteroaryl sein kann);
Piperazino;
N-substituierte Piperazino-Gruppe (wobei der Substituent C_{1-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl oder C_{6-10} -Heteroaryl sein kann);
Morpholino;
Homomorpholino;
Thiomorpholino;
Amino- C_{1-6} -alkyl;
 C_{1-6} -Alkylamino- C_{1-6} -alkyl;
Di(C_{1-6} -alkyl)amino- C_{1-6} -alkyl (wobei die Alkylgruppen gleich oder verschieden sein können);
 C_{6-10} -Arylamino- C_{1-6} -alkyl;
 C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkylamino- C_{1-6} -alkyl;
Di(C_{6-10} -aryl)amino- C_{1-6} -alkyl (wobei die Arylgruppen gleich oder verschieden sein können);
Di(C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl)amino- C_{1-6} -alkyl (wobei die Arylalkylgruppen gleich oder verschieden sein können);
 $R_{12}C(O)-C_{1-6}$ -alkyl (wobei R_{12} für Aziridino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Heptamethylenimino, Piperazino,

Homopiperazino, Morpholino, Homomorpholino oder Thiomorpholino steht);

$C(O)R_6$; $C(O)C(O)R_6$; $C(S)R_6$; $S(O)_2R_6$ und $C(NR_{11})R_6$ (wobei R_{11} für Wasserstoff C_{1-6} -Alkyl oder C_{6-10} -Aryl steht und R_6 für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -Alkyl oder C_{6-10} -Heteroaryl steht);

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den folgenden Komponenten besteht:

H;

NH_2 , vorausgesetzt, daß, wenn W für CH_2 steht; R_2 für NH_2 steht;

R_3 für H steht;

X ein C_{6-10} -Arylring oder ein C_{6-10} -Heteroarylring ist, der wahlweise mit einem oder mehreren Substituenten Y substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus den folgenden besteht:

Halogen;

C_{1-6} -Alkyl;

C_{2-7} -Alkenyl;

C_{2-7} -Alkynyl;

C_{6-10} -Aryl;

C_{6-10} -Heteroaryl;

OR;

NR_9R_{10} (wobei R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sein können und für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{6-10} -Aryl oder C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl stehen);

NROR;

$C(O)NR_9R_{10}$;

$C(O)OR$;

$C(O)R$;

$NRC(O)NR_9R_{10}$;

$NRC(O)R$;

$NRC(O)OR$;

$CR(OH)R$;

$OC(O)R$;

$S(O)_nR$, wobei R nicht H ist und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

$NRS(O)_mR$, wobei R nicht H ist und m gleich 1 oder 2 ist;

$S(O)_2NR_9R_{10}$;

NO_2 ;

CN;

CF_3 ;

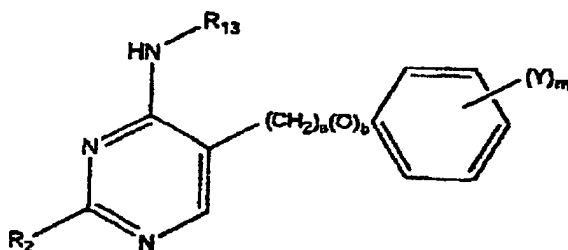
OCF_3 ;

wobei R für H, C_{1-6} -Alkyl; C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{6-10} -Aryl oder C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -Alkyl steht und Heteroaryl ein Ring ist, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht; und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei W für O oder CH_2 steht und X substituiertes Phenyl ist, und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 für 4-Oxocyclohexylamino, trans-4-Hydroxycyclohexylamino oder 4-(2-Hydroxyethylamino) steht; W für Sauerstoff steht; X für Phenyl steht, das wahlweise mit 4-Chloro, 2,4-Dichloro, 4-Bromo, 2-Fluoro-4-chloro, 2-Chloro-4-fluoro, 2-Methyl-4-chloro, 4-Methyl oder 4-Ethyl substituiert ist; und R_2 für NH_2 steht; und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

4. Verbindung mit der Formel



wobei a und b gleich 0 oder 1 sind und $a + b = 1$ ist; m gleich 0–2 ist, R_2 für H oder NH_2 steht, vorausgesetzt, daß, wenn $a = 1$ ist, R_2 für NH_2 steht; R_{13} für Cyclohexyl steht, das mit 0, 1 oder 2 Hydroxylgruppen substituiert ist; und Y aus der Gruppe unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

Halogen;

C₁₋₆-alkyl;C₂₋₇-Alkenyl;C₂₋₇-Alkynyl;C₆₋₁₀-Aryl;C₆₋₁₀-Heteroaryl;

OR;

NR₉R₁₀ (wobei R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sein können und für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₆₋₁₀-Aryl oder C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyl stehen);

NROR;

C(O)NR₉R₁₀;

C(O)OR;

C(O)R;

NRC(O)NR₉R₁₀;

NRC(O)R;

NRC(O)OR;

CR(OH)R;

OC(O)R;

S(O)_nR, wobei R nicht H ist und n gleich 0, 1 oder 2 ist;NRS(O)_mR, wobei R nicht H ist und m gleich 1 oder 2 ist;S(O)₂NR₉R₁₀;NO₂;

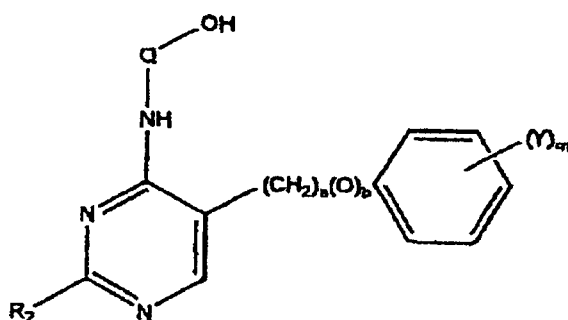
CN;

CF₃;OCF₃;

wobei Heteroaryl ein Ring ist, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht;

und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

5. Verbindung mit der Formel:



wobei a und b gleich 0 oder 1 sind und a + b = 1 ist; m gleich 0–2 ist; R₂ für H oder NH₂ steht; Q für C₂₋₁₀-Alkyl steht, das wahlweise mit einer oder mehreren OH-Gruppen substituiert ist; und Y unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

Halogen;

C₁₋₆-alkyl;C₂₋₇-Alkenyl;C₂₋₇-Alkynyl;C₆₋₁₀-Aryl;C₆₋₁₀-Heteroaryl;

OR;

NR₉R₁₀ (wobei R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sein können und für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₆₋₁₀-Aryl oder C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₆-alkyl stehen);

NROR;

C(O)NR₉R₁₀;

C(O)OR;

C(O)R;

NRC(O)NR₉R₁₀;

NRC(O)R;

NRC(O)OR;

CR(OH)R;

OC(O)R ;

$\text{S(O)}_n\text{R}$, wobei R nicht H ist und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

$\text{NRS(O)}_m\text{R}$, wobei R nicht H ist und m gleich 1 oder 2 ist;

$\text{S(O)}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

NO_2 ;

CN ;

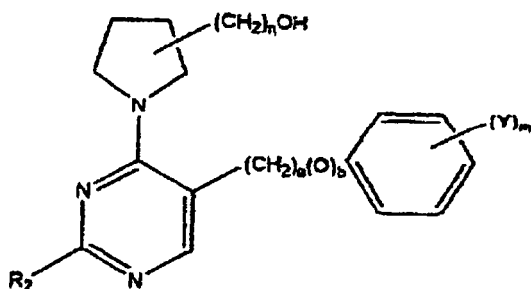
CF_3 ;

OCF_3 ;

wobei Heteroaryl ein Ring ist, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht;

und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

6. Verbindung mit der Formel



wobei a und b gleich 0 oder 1 sind und $a + b = 1$ ist; m gleich 0–2 ist; R_2 für H oder NH_2 steht und Y unter den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

Halogen;

C_{1-6} -alkyl;

C_{2-7} -Alkenyl;

C_{2-7} -Alkynyl;

C_{6-10} -Aryl;

C_{6-10} -Heteroaryl;

OR;

NR_9R_{10} (wobei R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sein können und für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-4} -Cycloalkyl, C_{6-10} -Aryl oder C_{6-10} -Aryl- C_{1-6} -alkyl stehen);

NROR;

$\text{C(O)NR}_9\text{R}_{10}$;

C(O)OR ;

C(O)R ;

$\text{NRC(O)NR}_9\text{R}_{10}$;

NRC(O)R ;

NRC(O)OR ;

CR(OH)R ;

OC(O)R ;

$\text{S(O)}_n\text{R}$, wobei R nicht H ist und n gleich 0, 1 oder 2 ist;

$\text{NRS(O)}_m\text{R}$, wobei R nicht H ist und m gleich 1 oder 2 ist;

$\text{S(O)}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

NO_2 ;

CN ;

CF_3 ;

OCF_3 ;

wobei Heteroaryl ein Ring ist, der 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht;

und pharmazeutisch akzeptierbare Ester, Amide, Salze oder Solvate davon.

7. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den folgenden Verbindungen besteht:

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin

2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(oxocyclohexylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxycyclohexylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyanilino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2,4-dichlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-bromophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-fluoro-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(2-methyl-4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-5-(4-ethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylamin)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-oxocyclohexylamin)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-oxocyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(2-hydroxyethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclohexylmethylamin)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-oxocyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-oxocyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin

2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(2-hydroxyethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-(hydroxymethyl)cyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(cis-2-(hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclopropylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclobutylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclopentylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxycyclohexylmethylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxybutylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(5-hydroxypentylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(6-hydroxyhexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxy-1-methyl(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1,1-dimethyl-2-hydroxy(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-2-hydroxy(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl(ethylamino))pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(tris(hydroxymethyl)methylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3,4-dihydroxybutylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(bis(2-hydroxyethyl)amino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(bis(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxypyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxymethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-hydroxyethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-hydroxymethylpyrrolidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(3-(2-hydroxyethyl)pyrrolidino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(cis-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(cis-3-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(4-oxocyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclohexylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-hydroxycyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-3-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(trans-2-(hydroxymethyl)cyclopropylmethylamino)pyrimidin
 5-(4-Chlorophenoxy)-4-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin
 5-(4-Ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 5-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 4-(trans-4-Hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethylphenoxy)pyrimidin
 5-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin

2-Amino-5-(2,4-dichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chloro-2-methylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-isopropylphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-butylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamin)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methoxyphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethoxy)phenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,3-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclobexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,6-difluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamin)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chloro-2-fluorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylphenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4,6-trichlorophenoxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(4-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)-5-(isopropylbenryl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(4-oxopiperidin)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-bromobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-4-(4-oxopiperidino)-5-(4-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-methylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-ethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-bromobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-4-(4-oxopiperidino)-5-(3-trifluoromethylbenzyl)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-methylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-ethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-bromobenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-trifluoromethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-methylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylbenzyl)-4-(4-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-bromobenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-trifluoromethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-methylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(2-chloro-4-ethylbenzyl)-4-(3-oxopiperidino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenethyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorobenzylloxy)-4-(trans-4-hydroxycyclohexylamino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-2-methylanilino)pyrimidin
 4-(4-Acetoxyanilino)-2-amino-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(2-(2-propionyloxyethoxy)ethylamino)pyrimidinhydrochlorid
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-2-chloroanilino)pyrimidin
 2-Amino-5-(4-chlorophenoxy)-4-(4-hydroxy-3-chloroanilino)pyrimidin
 2-Amino-4-(hydroxyamino)-5-(4-chlorophenyloxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(methoxyamino)-5-(4-chlorophenyloxy)pyrimidin
 2-Amino-4-(2-hydroxyethoxyamino)-5-(4-chlorophenyloxy)pyrimidin.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 7 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behand-

lung eines Säugetiers mit einer neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Säugetiers mit einer neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Erkrankung die Alzheimersche Krankheit ist.

13. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Erkrankung die Alzheimersche Krankheit ist.

14. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Erkrankung ein peripheres Nervenleiden ist.

15. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Erkrankung ein peripheres Nervenleiden ist.

16. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Erkrankung senile Demenz ist.

17. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Erkrankung senile Demenz ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 4 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 5 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 6 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

21. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 2-Amino-4(4-oxycyclohexylamino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin, 2-Amino-4-(4-hydroxyanilino)-5-(4-chlorophenoxy)pyrimidin und pharmazeutisch akzeptierbaren Estern, Amiden, Salzen und Solvaten davon besteht.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 21 und einen pharmazeutisch akzeptierbaren Träger dafür aufweist.

23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers mit einer neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems.

24. Verwendung nach Anspruch 23, wobei die Erkrankung die Alzheimersche Krankheit ist.

25. Verwendung nach Anspruch 23, wobei die Erkrankung ein peripheres Nervenleiden ist.

26. Verwendung nach Anspruch 23, wobei die Erkrankung senile Demenz ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen