



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 783**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01959921 .6**
(86) Fecha de presentación : **22.03.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1276738**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

(54) Título: **Derivados de 2-amino-3-(alquil)-pirimidona como inhibidores de GSK3 β .**

(30) Prioridad: **23.03.2000 EP 00400800**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

(72) Inventor/es: **Almarío García, Antonio;**
Ando, Ryoichi;
Aritomo, Keiichi;
Frost, Jonathan, Reid;
Li, Adrien, Tak;
Shoda, Aya;
Uehara, Fumiaki y
Watanabe, Kazutoshi

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-amino-3-(alquil)-pirimidona como inhibidores de GSK3 β .

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas causadas por la actividad anormal de GSK3 β .

10

Antecedentes de la técnica

La GSK3 β (glucógeno-sintasa-cinasa 3 β) es una cinasa de treonina, serina dirigida por prolina que juega un papel importante en el control del metabolismo, la diferenciación y la supervivencia. Se identificó inicialmente como una enzima capaz de fosforilar, y por lo tanto inhibir, la glucógeno-sintasa. Más tarde se reconoció que la GSK3 β era idéntica a la tau-proteína-cinasa 1 (TPK1), un enzima que fosforila la proteína tau en epítomos que también se ha descubierto que son hiperfosforilados en la enfermedad de Alzheimer y en varias tauopatías.

Curiosamente, la fosforilación de GSK3 β con proteína-cinasa B (AKT) da como resultado una pérdida de su actividad cinasa y se supuesto que esta inhibición puede mediar en alguno de los efectos de factores neurótrofos. Además, la fosforilación mediante GSK3 β de β -catenina, una proteína implicada en la supervivencia celular, da por resultado su degradación mediante una vía proteosómica dependiente de ubiquitinilación.

Así, parece que esa inhibición de la actividad de GSK3 β puede dar por resultado actividad neurótrofa. De hecho, hay pruebas de que el litio, inhibidor no competitivo de GSK3, aumenta la neuritogénesis en algunos modelos y aumenta también la supervivencia neuronal, mediante la inducción de factores de supervivencia tales como Bcl-2 y de la inhibición de la expresión de factores proapoptóticos tales como P53 y Bax.

Estudios recientes han demostrado que la β -amiloide aumenta la actividad de GSK3 β y la fosforilación de la proteína tau. Además, esta hiperfosforilación así como los efectos neurotóxicos de la β -amiloide, son bloqueados por el cloruro de litio y por un ARNm complementario de GSK3 β . Estas observaciones sugieren fuertemente que la GSK3 β puede ser el nexo entre los dos principales procesos patológicos en la enfermedad de Alzheimer: el procesamiento anormal de APP (Proteína Precursora de Amiloide) y la hiperfosforilación de la proteína tau.

Aunque la hiperfosforilación de tau da como resultado una desestabilización del citoesqueleto neuronal, las consecuencias patológicas de la actividad anormal de GSK3 β no son sólo debidas, lo más probable, a una fosforilación patológica de la proteína tau porque, como se ha mencionado anteriormente, una actividad excesiva de esta cinasa puede afectar a la supervivencia a través de la modulación de la expresión de factores apoptóticos y antiapoptóticos. Además, se ha demostrado que el aumento inducido por β -amiloide en la actividad de GSK3 β da por resultado la fosforilación y, por lo tanto la inhibición de piruvato-deshidrogenasa, una enzima esencial en la producción de energía y la síntesis de acetilcolina.

En conjunto, estas observaciones experimentales indican que GSK3 β puede hallar aplicación en el tratamiento de las consecuencias neuropatológicas y las insuficiencias cognitivas y de atención asociadas a la enfermedad de Alzheimer, así como a otras enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas. Éstas incluyen, de una manera no limitativa, la enfermedad de Parkinson, las tauopatías (por ejemplo la demencia frontotemporalparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva) y otras demencias incluyendo la demencia vascular; la apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; los accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, la degeneración macular asociada a la edad); el traumatismo cerebral y de la médula espinal; las neuropatías periféricas; las retinopatías y el glaucoma.

Además, GSK3 β puede hallar aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como: la diabetes no dependiente de insulina (tal como la diabetes tipo II) y la obesidad; la enfermedad maniaco-depresiva; la esquizofrenia; la alopecia; los tumores malignos tales como el cáncer de mama, el carcinoma pulmonar no microcítico, el cáncer de tiroides, la leucemia de linfocitos T o B y diversos tumores inducidos por virus.

Descripción de la invención

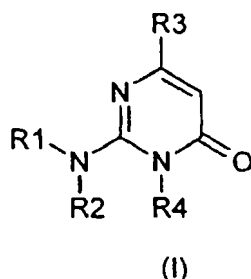
Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, el objeto consiste en proporcionar nuevos compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento que permiten la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer.

Así, los inventores de la presente invención han identificado compuestos que poseen actividad inhibidora contra GSK3 β .

ES 2 296 783 T3

Como resultado, descubrieron que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tenían la actividad deseada y eran útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La presente invención proporciona así derivados de pirimidona representados por la fórmula (I) o sus sales, sus solvatos y sus hidratos:



En la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido por un grupo arilo C_{6-10} ;

R2 representa un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, un grupo alquenilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquilino C_{3-6} que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede estar sustituido o un C_{6-10} arilo grupo que puede estar sustituido;

o R1 y R2 forman conjuntamente un grupo alquileo C_{2-6} que puede estar sustituido;

o R1 y R2 forman conjuntamente una cadena de fórmula $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_3-$ donde X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido;

R1 representa un grupo 2, 3 ó 4-piridilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} o un átomo de halógeno; y

R4 representa un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, amino, grupo monoalquilamino C_{1-6} , grupo dialquilamino C_{2-12} o un grupo arilo C_{6-10} que puede estar sustituido.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un medicamento que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en los derivados de pirimidona representados por la fórmula (I) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Como realizaciones preferidas del medicamento, se proporciona el medicamento mencionado anteriormente que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades producidas por la actividad anormal de GSK3 β , y el medicamento mencionado anteriormente que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas y además otras enfermedades tales como: diabetes no dependiente de insulina (tal como la diabetes tipo II) y obesidad; enfermedad maniaco-depresiva; esquizofrenia; alopecia; tumores malignos tales como cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de linfocitos T o B y diversos tumores inducidos por virus.

Como realizaciones preferidas adicionales de la presente invención, se proporciona el medicamento mencionado anteriormente, en el que las enfermedades son enfermedades neurodegenerativas y se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva) y otras demencias que incluyen demencia vascular; apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad); traumatismo cerebral y de la médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma, y el medicamento mencionado anteriormente en forma de una composición farmacéutica que contiene la sustancia anterior como ingrediente activo junto con uno o más aditivos farmacéuticos.

La presente invención proporciona además un inhibidor de la actividad de GSK3 β que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en los derivados de pirimidona de fórmula (I) y sus sales, sus solvatos y sus hidratos.

Según otros aspectos adicionales de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de las enfermedades neurodegenerativas producidas por la actividad anormal de GSK3 β , que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad preventiva y/o terapéuticamente eficaz de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en los derivados de pirimidona de la fórmula (I) y sus sales, sus solvatos y sus hidratos fisiológicamente aceptables; y un uso de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en los derivados de pirimidona de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, los solvatos de los mismos y los hidratos de los mismos, para la preparación del medicamento mencionado anteriormente.

ES 2 296 783 T3

Tal como se utiliza en la presente memoria, el grupo alquilo C_{1-6} representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo n-hexilo, grupo isohexilo y similares;

El grupo alquilo C_{1-10} representa un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo además de los grupos alquilo C_{1-6} citados anteriormente, el grupo heptilo, el grupo octilo, el grupo nonilo, el grupo decilo y similares;

El grupo alquileo C_{2-6} representa un grupo alquilo divalente;

El grupo alqueno C_{2-6} representa un alquilo grupo con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces;

El grupo alquino C_{3-6} representa un grupo alquilo con 3 a 6 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces;

El grupo alcoxi C_{1-6} representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo y similares;

El grupo alcoxi C_{1-6} representa un grupo alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo sec-butilcarbonilo, un grupo terc-butilcarbonilo, un grupo pentilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo, un grupo neopentilcarbonilo, un grupo 1,1-dimetilpropilcarbonilo y similares;

El átomo de halógeno representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El grupo alquilo C_{1-2} perhalogenado representa un grupo alquilo en el que todos los hidrógenos se han sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo un CF_3 o C_2F_5 ;

El grupo alquilo C_{1-3} halogenado representa un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno no se ha sustituido por un átomo de halógeno;

El grupo arilo C_{6-10} representa un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

El grupo ARILO C_{6-10} para R2 representa un anillo indan-1-ilo, un anillo indan-2-ilo, un anillo tetrahidronaftalen-1-ilo, un anillo tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

El grupo arilo C_{6-10} representa un grupo fenoxi, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo;

El grupo monoalquilamino C_{1-6} representa un grupo amino sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo pentilamino y un grupo isopentilamino;

El grupo dialquilamino C_{2-12} representa un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo C_{1-6} , por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilpropilamino y un grupo diisopropilamino;

El anillo heterocíclico que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el átomo de oxígeno, el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos constituyentes del anillo representa, por ejemplo, un anillo de furano, un anillo de dihidrofurano, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de pirano, un anillo de dihidropirano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de benzofurano, un anillo de furopiridina, un anillo de isobenzofurano, un anillo de cromeno, un anillo de cromano, un anillo de isocromano, un anillo de tiofeno, un anillo de benzotiofeno, un anillo de tienopiridina, un anillo de pirrol, un anillo de pirrolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazol, un anillo de imidazolina, un anillo de imidazolidina, un anillo de imidazopiridina, un anillo de pirazol, un anillo de pirazolina, un anillo de pirazolidina, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de piridina, un anillo de óxido de piridina, un anillo de piperidina, un anillo de pirazina, un anillo de piperazina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de indolizina, un anillo de indol, un anillo de indolina, un anillo de isoindol, un anillo de isoindolina, un anillo de indazol, un anillo de benzimidazol, un anillo de purina, un anillo de quinolizina, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de ftalazina, un anillo de naftiridina, un anillo de quinoxalina, un anillo de quinazolina, un anillo de cinnolina, un anillo de pteridina, un anillo de oxazol, un anillo de oxazolidina, un anillo de isoxazol, un anillo de isoxazolidina, un anillo de tiazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de tiazolidina, un anillo de isotiazol, un anillo de isotiazolidina, un anillo de dioxano, un anillo de ditiano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de ftalimida, un anillo de tetrahidropiridindol, un anillo de tetrahydroisoquinolina, un anillo de tetrahydrotienopiridina, un anillo de tetrahydrobenzofuropiridina y similares.

Cuando R2 representa un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₃₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido, estos grupos pueden tener 1 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un cicloalquilo C₃₋₆, un adamantilo, un grupo cicloalquiloxi C₃₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo ariloxi C₆₋₁₀ que puede estar sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo ariltio C₆₋₁₀, un amino, un grupo monoalquil C₁₋₆ amino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino, un grupo aril C₆₋₁₀ amino, un acil C₁₋₆ oxi, un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el átomo de oxígeno, el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos constituyentes del anillo que pueden estar sustituidos.

Cuando un grupo arilo C₆₋₁₀ puede estar sustituido, el grupo arilo C₆₋₁₀ puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₂ perhalogenado, un grupo alquilo C₁₋₃ halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo metilendioxi, un nitro, un ciano, un amino, un grupo monoalquil C₁₋₆ amino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino, un grupo (alquil C₁₋₆)carbonilamino, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilamino, un grupo alcoxi (C₁₋₆)carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo (monoalquil C₁₋₆ amino)carbonilo, un grupo (dialquil C₂₋₁₂ amino)carbonilo, un formilo, un grupo alquil C₁₋₆ carbonilo, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilo, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo, un grupo aril C₆₋₁₀ sulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo monoalquil C₁₋₆ aminosulfonilo, un grupo dialquil C₂₋₁₂ aminosulfonilo o un grupo fenilo;

En los que los grupos alquilo C₁₋₆ y los grupos alcoxi C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo aciloxi C₁₋₆, un amino, un grupo monoalquil C₁₋₆ amino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino, un grupo (alquil C₁₋₆)carbonilamino, un grupo alquil C₁₋₆ amino, un grupo alquil C₁₋₆ monoalquilamino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino-alquil C₁₋₆, un grupo alquilo (C₁₋₆)carbonilamino, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilamino, un grupo (alcoxi C₁₋₆)carbonilamino, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilamino, un grupo aril C₆₋₁₀sulfonilamino, un grupo fenilo o un anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el átomo de oxígeno, el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos constituyentes del anillo que pueden estar sustituidos.

Cuando un grupo ARILO C₆₋₁₀ puede estar sustituido, el grupo C₆₋₁₀ ARILO puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₂ perhalogenado, un grupo alquilo C₁₋₃ halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo metilendioxi, un nitro, un ciano, un amino, un grupo monoalquil C₁₋₆ amino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino, un grupo (alquil C₁₋₆)carbonilamino, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilamino, un grupo (alcoxi C₁₋₆)carbonilamino.

Cuando un grupo ariloxi C₆₋₁₀ puede estar sustituido, el grupo arilo C₆₋₁₀ puede tener 1 a 3 sustituyentes como se ha definido anteriormente para el grupo arilo C₆₋₁₀.

Cuando el anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el átomo de oxígeno, el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos constituyentes del anillo, puede estar sustituido, el anillo heterocíclico puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₂ perhalogenado, un grupo alquilo C₁₋₃ halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un nitro, un ciano, un amino, un grupo monoalquil C₁₋₆ amino, un grupo dialquil C₂₋₁₂ amino, un grupo (alquil C₁₋₆)carbonilamino, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilamino, un grupo (alcoxi C₁₋₆)carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo (monoalquil C₁₋₆ amino)carbonilo, un grupo (dialquil C₂₋₁₂ amino)carbonilo, un formilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilo, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo, un grupo aril C₆₋₁₀ sulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un C₁₋₆monoalquilaminosulfonilo grupo, un grupo dialquil C₂₋₁₂ aminosulfonilo o un grupo fenilo;

en los que los grupos alquilo C₁₋₆ y el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un amino, un grupo monoalquilamino C₁₋₆, un grupo dialquilamino C₂₋₁₂, un grupo (alquil C₁₋₆)carbonilamino, un grupo (aril C₆₋₁₀)carbonilamino, un grupo (alcoxi C₁₋₆)carbonilamino, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilamino, un grupo aril C₆₋₁₀sulfonilamino o un grupo fenilo.

Cuando el grupo alqueno C₂₋₆ puede ser sustituido, el grupo alqueno C₂₋₆ puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por un anillo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido, un anillo heterocíclico que puede ser sustituido; siendo los sustituyentes como se han definido aquí anteriormente.

Cuando R1 y R2 forman conjuntamente una cadena de fórmula -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-X-(CH₂)₃- en la que X representa un átomo de nitrógeno que puede ser sustituido, el grupo NR1R2 representa un anillo de piperazina o de homopiperazina que puede ser sustituido en posición 4 por un sustituyente seleccionado del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido o por un anillo heterocíclico que puede ser sustituido; un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido o un anillo heterocíclico que puede ser sustituido, siendo los sustituyentes como se han definido aquí anteriormente.

Los compuestos representados por la formula (I) mencionada anteriormente pueden formar una sal. Los ejemplos de la sal incluyen, cuando existe un grupo ácido, sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, magnesio y calcio; sales de amonio y aminas tales como metilamina, dimetilamina, trimetilami-

na, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N,N-bis(hidroxietyl)-piperazina, 2-amino-2-metil-1-propanol, etanolamina, N-metilglucamina y L-glucamina; o sales con aminoácidos básicos tales como: lisina, δ -hidroxilisina y arginina. Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos se preparan por procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

Cuando existe un grupo básico, los ejemplos incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico y ácido salicílico; o sales con aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se preparan por los procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, disolver la base libre en una disolución alcohólica acuosa que contiene el ácido apropiado, ni a aislar la sal evaporando la solución, o a hacer reaccionar la base libre y un ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se precipita con un segundo disolvente orgánico, o se puede obtener por concentración de la disolución. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen, preferiblemente, aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que las propiedades beneficiosas inherentes a la base libre no se ven comprometidas por efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren sales médicamente aceptables de los compuestos básicos, todas las sales de adición de ácidos están dentro del alcance de la presente invención.

Además de los derivados de pirimidona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente y las sales de los mismos, los solvatos y los hidratos también están dentro del alcance de la presente invención. Los derivados de pirimidona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente, pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. En cuanto a la estereoquímica de dichos átomos de carbono asimétricos, pueden estar independientemente tanto en la configuración (R) como en la (S) y el derivado de pirimidona puede existir como estereoisómero tal como isómero óptico o diastereoisómero. Cualquier estereoisómero en forma pura, cualquier mezcla de estereoisómeros, racematos y similares están dentro del alcance de la presente invención.

En la tabla 1 presentada más adelante se muestran ejemplos de compuestos preferidos de la presente invención. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por estos compuestos.

Los compuestos preferidos de la presente invención representados por la fórmula (I) incluyen además:

- (1) Compuestos en los que R3 representa un grupo 3- o 4- piridil y más preferiblemente un grupo 4-piridilo, que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo alcoxi C_{1-2} o un átomo de halógeno;
- (2) Compuestos en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un grupo fenilo;
- (3) Compuestos en los que R2 representa un grupo alquilo C_{1-10} no sustituido;
- (4) Compuestos en los que R2 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido, un grupo indanilo que puede ser sustituido o un grupo alquenilo C_{2-4} que puede estar sustituido;
- (5) Compuestos en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y R2 representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede estar sustituido, un grupo indanilo que puede estar sustituido;
- (6) Compuestos en los que R1 y R2 forman conjuntamente un grupo alquileo C_{2-6} .

Los compuestos más preferidos de la presente invención representados por la fórmula (I) incluyen además:

- (1) Compuestos en los que R3 representa un grupo 4-piridilo no sustituido;
- (2) Compuestos en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} que puede ser sustituido por un grupo fenilo y R2 representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por un cicloalquilo C_{3-6} , un adamantilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, un grupo feniltio, un amino, un grupo monoalquil C_{1-6} amino, un dialquil C_{2-12} amino grupo, un grupo fenilamino, un aciloxi C_{1-6} , un grupo fenilo que puede ser sustituido, un anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos en total que constituyen el anillo que puede estar sustituido, seleccionándose preferiblemente el anillo heterocíclico de un anillo indol o un anillo indol sustituido, un tiofeno o un anillo de tiofeno sustituido, un anillo de piridina y un anillo de piperidina;

ES 2 296 783 T3

(3) Compuestos en los que R3 se define como se especifica en (1), y R1 y R2 se especifica en (2) para los compuestos más preferidos;

(4) Compuestos en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ y R2 representa un grupo indanilo o un grupo indanilo sustituido.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención representados por la fórmula (I) incluyen:

2-[[2-(fenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(3-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(3-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-bromofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-aminosulfonilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(3-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(tiofen-2-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[4-(fenil)butil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-fenilmetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(4-fenilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-1(fenilmetil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-metoxifenil]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]metilamino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[[3-(3-aminopropoxi)fenil]metilamino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[3-(aminometil)fenil]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[3-(fenil)propil]amino]-3-fenilmetil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
2-[[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,

ES 2 296 783 T3

2-[[2-(5-fenilmetoksi-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 5 2-[[2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil]metilamino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 10 2-(ciclopentilamino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-(etilamino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[(indan-2-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 15 2-(piperidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-(pirrolidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-(5-amino-pentilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 20 2-(4-amino-butilamino)-3-(3-fenil-propil)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(6-amino-hexilamino)-3-(3-fenil-propil)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 25 2-(5-amino-pentilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(6-amino-hexilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(4-amino-butilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 30 2-ciclohexilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-butilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 35 3-metil-2-pentilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-hexilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-heptilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 40 3-metil-2-octilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-nonilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 45 2-decilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(2-ciclohexil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-metil-butilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 50 2-(ciclohexilmetil-amino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(2-propoxi-etilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 55 2-(3-ciclohexil-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(3-etoxil-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-[(5-amino-pentil)-fenetil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 60 2-(5-hidroxi-pentilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(4-hidroxi-butilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 65 2-(3-isopropoxi-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-propoxi-propilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,

ES 2 296 783 T3

2-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-(2-ciclopentil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 5 3-metil-2-(3-piperidin-1-il-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-[(3-ciclohexil-propil)-metil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 éster 2-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-1-fenil etílico del ácido acético,
 10 2-(2-adamantan-1-il-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-[3-(3-hidroxi-propoxi)-bencilamino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 15 3-metil-2-[3-(2-piperidin-4-il-etoxi)-bencilamino]-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 éster 3-{3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-fenoxi}-propílico del ácido acético,
 20 2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencilamino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-{metil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amino}-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-[(4-amino-butil)-fenetil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 25 3-(3-amino-propil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 30 3-(5-amino-pentil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-(4-amino-butil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-6-piridin-4-il-2-[3-(3-piridin-4-il-propoxi)-bencilamino]-3*H*-pirimidin-4-ona,
 35 3-(6-amino-hexil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-(6-amino-hexil)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 40 3-(2-amino-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-(3-amino-propil)-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-6-piridin-4-il-3*H* pirimidin-4-ona,
 3-(2-hidroxi-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 45 3-(2-dimetilamino-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-(5-amino-pentil)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 50 3-(4-amino-butil)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-(4-amino-butilamino)-3-bencil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 2-(6-amino-hexilamino)-3-bencil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 55 3-metil-2-(2-feniltio-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(2-fenilamino-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 60 3-metil-2-(2-fenoxi-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-fenil-alilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona, y
 65 3-metil-6-piridin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-3*H*-pirimidin-4-ona.

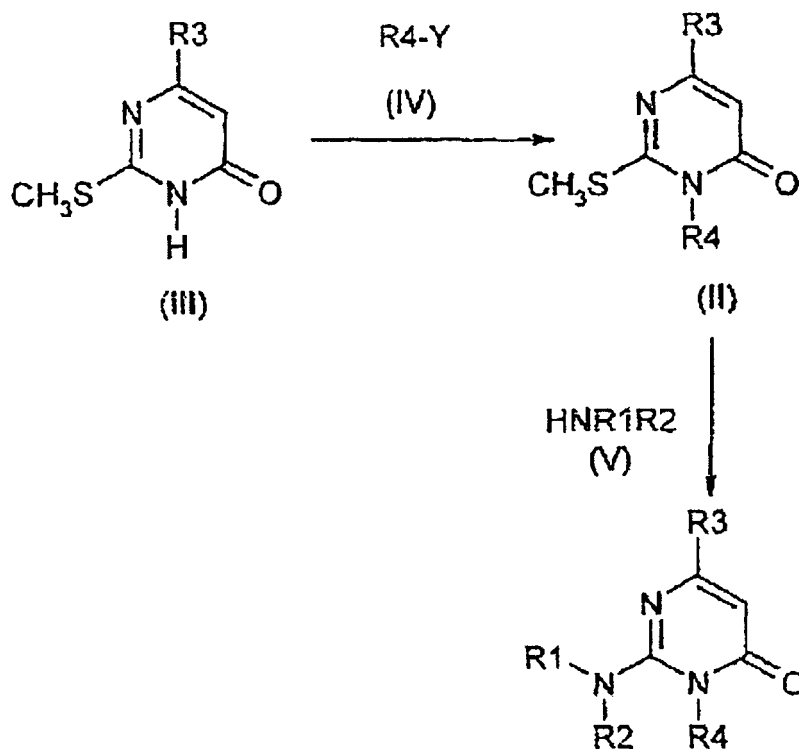
Como objetivo adicional, la presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos de pirimidona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

Estos compuestos pueden prepararse, por ejemplo, según los métodos explicados a continuación.

1. Método de preparación 1

Los compuestos de pirimidona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden prepararse según el esquema 1.

Esquema 1



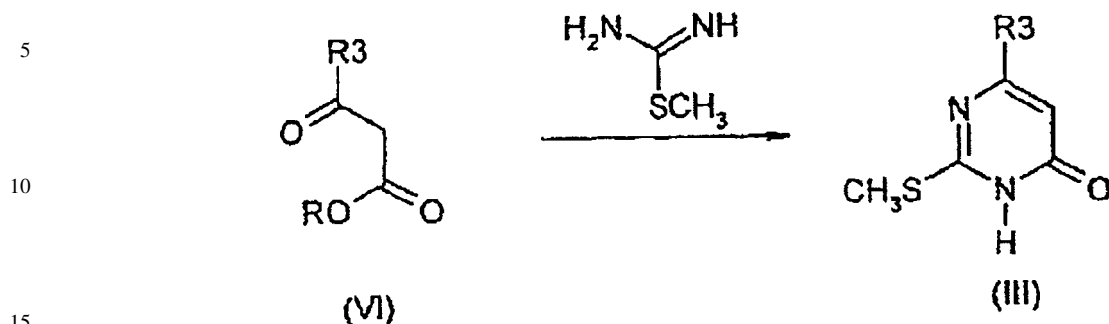
(En el esquema anterior, las definiciones de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales a las ya descritas anteriormente para los compuestos de fórmula (I)).

El derivado de 2-metiltio representado por la fórmula (III) anterior, en la que R_3 es como se ha definido para el compuesto de fórmula (I), se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (IV), en la que Y representa un átomo de halógeno tal como por ejemplo un átomo de bromo o yodo en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato potásico, para obtener un compuesto de fórmula (II). La reacción puede realizarse en disolventes apróticos polares tales como formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares, a una temperatura adecuada que varía entre -10 y $+20^\circ\text{C}$ bajo aire.

El compuesto de fórmula (II) puede reaccionar a continuación con una amina de fórmula (V) para obtener el compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo en piridina en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), a una temperatura adecuada que varía entre 25°C y la temperatura de reflujo.

El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar según el método definido en el esquema 2.

Esquema 2



(En el esquema anterior R representa un grupo alquilo y las definiciones de R2 y R3 son las mismas que las ya descritas para el compuesto de fórmula (I)).

Según este método, el 3-cetoéster de fórmula (VI) se deja reaccionar con un sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea en presencia de una base tal como hidróxido potásico. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como agua o un alcohol, tales como etanol, propanol y butanol, a una temperatura adecuada que varía entre 25 y 100°C al aire.

Los compuestos de fórmula (IV), (V) y fórmula (VI) están comercializados o pueden sintetizarse según los métodos conocidos por un experto en la materia.

Por ejemplo los compuestos de fórmula (VI), en la que R, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido nicotínico opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₄, grupo alcoxi C₁₋₄ o un halógeno, con un monoéster de ácido malónico. La reacción se puede llevar a cabo utilizando métodos bien conocidos para los expertos en la técnica, tal como por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura que oscila entre 20 y 70°C.

2. Método de preparación 2

Alternativamente los compuestos de pirimidona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden prepararse según el esquema 2.

Esquema 2



En la que R1 = H

En la que R1 =
grupo alquilo opcionalmente sustituido

Los compuestos de fórmula (I) en la que R1 representa un átomo de hidrógeno, pueden alquilarse por métodos bien conocidos por un experto en la materia tal como, por ejemplo, haciendo reaccionar (I) con hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar tal como dimetilacetamida o dimetilformamida a una temperatura que oscila entre 0° y 10°C. Un agente alquilante tal como un haluro de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido se añade a continuación para obtener el compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente en la que R1 representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Además cuando sea aplicable, el compuesto de fórmula (I) puede modificarse proporcionando otros compuestos de fórmula (I), utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo cuando los grupos arilo C₆₋₁₀ o el anillo heterocíclico está sustituido por un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede alquilarse para dar un grupo alcoxi C₁₋₆, o cuando el grupo ARILO C₆₋₁₀, el grupo arilo C₆₋₁₀ o el anillo heterocíclico está sustituido por un grupo amino o un grupo aminoalquilo, la función amino puede alquilarse, acilarse, etc... para dar los derivados correspondientes.

En las reacciones anteriores a veces puede ser necesaria la protección o desprotección de un grupo funcional. Un grupo protector adecuado puede elegirse dependiendo del tipo de grupo funcional y puede aplicarse un método descrito en la bibliografía. Se proporcionan ejemplos de grupos protectores, de métodos de protección y desprotección, por ejemplo en *Protective groups in Organic Synthesis* Greene *et al.*, 2ª Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra GSK3 β . Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como ingredientes activos para la preparación de un medicamento, que permite el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles como ingredientes activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva), y otras demencias que incluyen demencia vascular; apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad); traumatismo cerebral y de la médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma; y otras enfermedades tales como diabetes no dependiente de insulina (tal como la diabetes tipo II) y obesidad; enfermedad maniaco-depresiva; esquizofrenia; alopecia; tumores malignos tales como cáncer de mama, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de linfocitos T o B y diversos tumores inducidos por virus.

La presente invención se refiere además a un método para tratar enfermedades neurodegenerativas provocadas por la actividad anormal de GSK3 β y de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar a un organismo mamífero que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se puede utilizar una sustancia que se selecciona del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente y sus sales, sus solvatos y sus hidratos farmacológicamente aceptables. La sustancia, puede administrarse como el medicamento de la presente invención, sin embargo, es deseable administrar el medicamento en forma de una composición farmacéutica que comprende la sustancia mencionada anteriormente como ingrediente activo y uno o más aditivos farmacéuticos. Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se pueden utilizar en asociación dos o más de las sustancias mencionadas anteriormente. La composición farmacéutica anterior puede enriquecerse con un ingrediente activo de otro medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Un tipo de composición farmacéutica no está particularmente limitado y la composición se puede proporcionar como cualquier formulación para administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede formular, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración oral tales como gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones y similares, o en forma de composiciones farmacéuticas para administraciones parenterales tales como inyecciones para administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, infusiones intravenosas de goteo, preparaciones transdérmicas, preparaciones para administración a través de la mucosa, gotas nasales, inhaladores, supositorios y similares. Las inyecciones o infusiones gota a gota pueden prepararse como preparados en polvo tal como en forma de preparados liofilizados y pueden utilizarse disolviéndolos justo antes de su uso en un medio acuoso apropiado tal como una solución salina fisiológica. Las preparaciones de liberación lenta tales como las revestidas con un polímero, pueden administrarse directamente por vía intracerebral.

Los tipos de aditivos farmacéuticos utilizados para la fabricación de la composición farmacéutica, las relaciones de contenido de los aditivos farmacéuticos respecto al ingrediente activo y los métodos para preparar la composición farmacéutica, pueden ser seleccionados apropiadamente por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse sustancias inorgánicas u orgánicas, o sustancias sólidas o líquidas como aditivos farmacéuticos. En general, los aditivos farmacéuticos pueden incorporarse en una proporción que oscila de 1% en peso a 90% en peso en base al peso de un ingrediente activo.

Los ejemplos de excipientes utilizados para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, talco, celulosa, dextrina, caolín, carbonato de calcio y similares. Para la preparación de composiciones líquidas para la administración oral, puede utilizarse un diluyente inerte convencional tal como agua o un aceite vegetal. La composición líquida puede contener, además del diluyente inerte, sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes auxiliares de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes. La composición líquida puede utilizarse para rellenar cápsulas hechas de un material absorbible tal como gelatina. Algunos ejemplos de disolventes o medios de suspensión utilizados para la preparación de composiciones para administración parenteral, por ejemplo inyecciones, o supositorios, son agua, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico, oleato de etilo, lecitina y similares. Los ejemplos de materiales de base utilizados para supositorios incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, manteca de cacao emulsionada, lípido láurico y witepsol.

La dosis y la frecuencia de administración del medicamento de la presente invención no están particularmente limitadas y pueden elegirse apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como para tratamiento preventivo y/o terapéutico, del tipo de enfermedad, del peso corporal o de la edad de un paciente, de la gravedad de una enfermedad y similares. En general, una dosis diaria para administración oral a un adulto puede ser de 0,01 a 1.000 mg (peso del ingrediente activo), y la dosis puede administrarse una o varias veces al día como porciones divididas, o una vez en varios días. Cuando el medicamento se utiliza como inyección, las administraciones pueden realizarse preferiblemente de forma continua o intermitente en una dosis diaria de 0,001 a 100 mg (peso del ingrediente activo) a un adulto.

Ejemplos químicos

La presente invención se explicará más específicamente con relación a los siguientes ejemplos generales, sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de 2-amino-3-metilpirimidinonas sustituidas (método 1)

1.1. Preparación de 3-(4-piridil)-3-oxopropionato de etilo

Se añadió ácido isonicotínico (35,56 g, 289 mmoles) a una solución de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (46,98 g, 290 mmoles) en tetrahidrofurano (700 ml), y la solución resultante se agitó durante 1,5 h a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron sal potásica de monoéster del ácido malónico (51,7 g, 304 mmoles) y cloruro de magnesio (34,33 g, 361 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se calentó a 50°C durante 6 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se enfrió el residuo mediante la adición de ácido acético diluido. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo (3 veces) y se lavaron los extractos combinados con bicarbonato sódico acuoso diluido y salmuera y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo oleoso por cromatografía de gel de sílice en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) y recristalización en hexano - acetato de etilo dio 41,52 g (74%) del compuesto del título.

1.2. Preparación de 2-(metiltio)-6-piridinil-4-ilpirimidin-4(1H)-ona

A una solución de 5,76 g (20,7 mmoles) de sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea en 48 ml de agua se añadió 4,85 g (86,52 mmoles) de hidróxido potásico. Se agitó la mezcla y se añadieron 8,0 g (41,4 mmoles) de 3-(4-piridil)-3-oxopropionato de etilo y se mantuvo la agitación durante 48 horas.

Se recuperó el precipitado por filtración y se lavó con agua y a continuación con éter. Se secó el producto a 90°C al vacío para dar 6,26 g, 69% de un sólido blanco. P.f.: 328-330°C.

1.3. Preparación de 3-metil-2-(metiltio)-6-piridin-4-il-pirimidin-4(3H)-ona

A 3,0 g (13,7 mmoles) de 2-metiltio-6-(4-piridil)pirimidin-4-ona en 50 ml de dimetilformamida se añadieron 2,08 g (15,05 mmoles) de carbonato potásico, seguido de 0,85 ml (13,68 mmoles) de yoduro de metilo a 0°C y se mantuvo en agitación durante 1,5 horas.

La mezcla de reacción se añadió a agua fría y se extrajo con diclorometano. Se evaporó el disolvente y se purificó el sólido resultante por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (99:1 a 90:10) para dar 2,36 g, 78% de un sólido blanco.

P.f. 176-178°C.

1.4. Preparación de 2-amino-3-metilpirimidinonas sustituidas

Una solución de 1 equivalente de 3-metil-2-(metiltio)-6-piridin-4-il-pirimidin-(3H)-ona y 1 a 5 equivalentes de una amina de fórmula HNR_4R_5 se pusieron en suspensión en piridina (0,1-1 M) que contenía 3 equivalentes del DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) y se calentó a reflujo 24 horas.

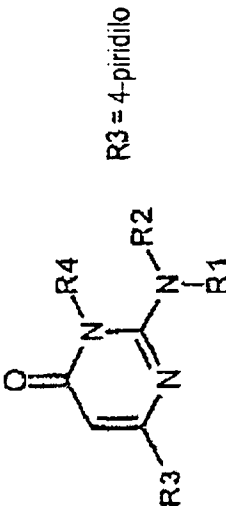
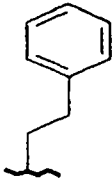
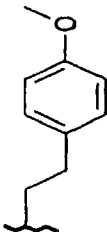
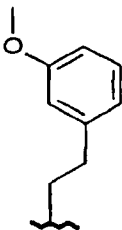
Se trató la solución enfriada con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Se secó y se evaporó la capa orgánica para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice.

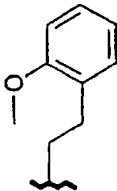
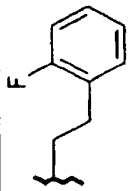
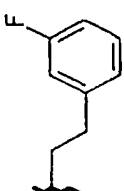
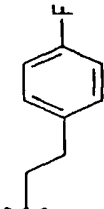
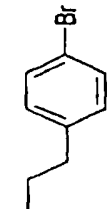
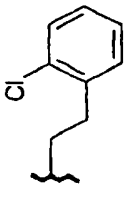
2. Preparación de 2-alquilamino-3-alquilpirimidinonas sustituidas (método 2)

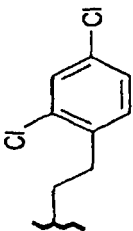
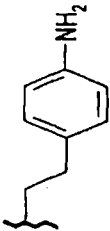
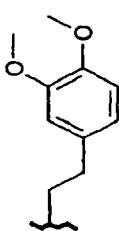
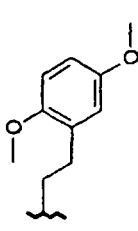
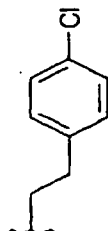
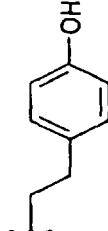
A una solución enfriada (0°C) de 2-amino-3-metilpirimidinona sustituida (1 equivalente, 0,1 moles) en N,N-dimetilacetamida (0,35 ml) se añadió hidruro sódico (0,11 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 min. y se añadió yoduro de alquilo (0,1 mmoles), se agitó durante 20 min. más a 0°C y durante 40 min. a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo 3 veces la mezcla de reacción con acetato de etilo (3x 3 ml). Se separaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

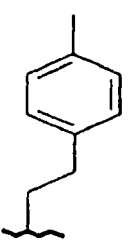
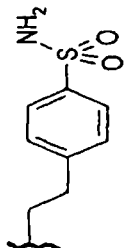
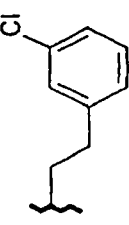
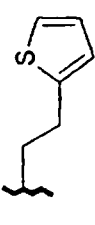
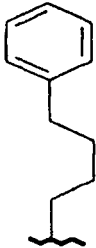
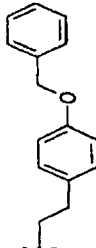
En la tabla 1 se proporciona un listado de estructuras químicas y datos físicos para compuestos de la fórmula (I) mencionada anteriormente que ilustran la presente invención. Los compuestos se han preparado según los ejemplos.

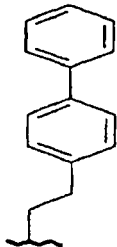
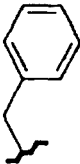
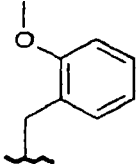
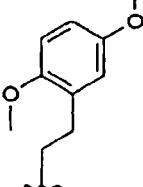
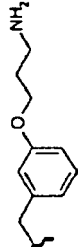
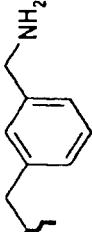
Tabla 1: en las páginas siguientes

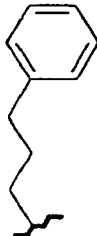
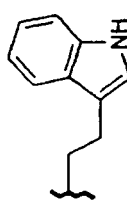
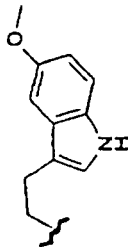
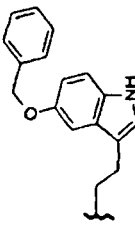
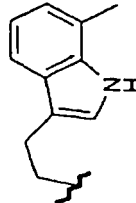
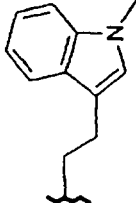
En la tabla: Me representa un grupo metilo Ph representa un grupo fenilo					
<div> R3 = 4-piridilo</div>					
n°	R1	R2	R4	p.f. (°C)	[M+H] ⁺
1	H		Me	186-187,5	307
2	H		Me	142,4-142,6	337
3	H		Me		337

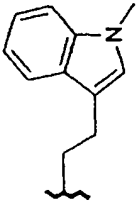
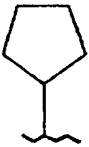
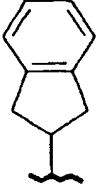





5	337	325	325	325	386	341
10	149,2-149,5	184,0-187,2	158,9-159,2	178,8-178,9	192,2-192,3	175,2-175,4
15	Me	Me	Me	Me	Me	Me
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55	H	H	H	H	H	H
60						
65	4	5	6	7	8	9

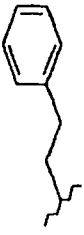


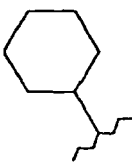



5	376	322	367	367	341	323
10	189,5-189,7	197,3-197,5	187,0-187,1	180,9-181,3	165,3-165,5	257,4-257,9
15	Me	Me	Me	Me	Me	Me
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50	H	H	H	H	H	H
55						
60						
65	10	11	12	13	14	15







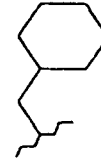
5	321	386	341	313	335	413
10	184,7-185	-	162,8-163	171,7-171,9	-	169,7-169,8
15	Me	Me	Me	Me	Me	Me
20						
25	Me	Me	Me	Me	Me	Me
30						
35						
40						
45						
50						
55	H	H	H	H	H	H
60						
65	16	17	18	19	20	21

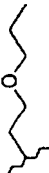


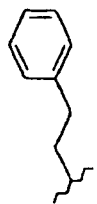





383	293	323	381	-	-
175,4-175,6	-	-	-	193-196(*)	193-197(*)
Me	Me	Me	Me	Me	Me
					
H	H	H	Me	H	H
22	23	24	25	26	27

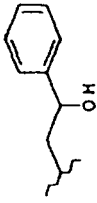
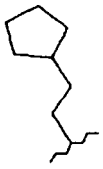


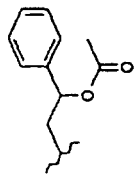
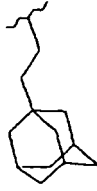
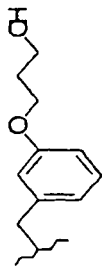
5	-	346	376	452	360	360
10						
15	218-221	217-218(□)	242,7-243,0	168,4-168,6	217,2-217,3	-
20						
25	CH ₂ -Ph	Me	Me	Me	Me	Me
30						
35						
40						
45						
50						
55	H	H	H	H	H	H
60						
65	28	29	30	31	32	33

34	Me		Me	-	374
35	H		Me	-	271
36	H	Et	Me	239-241 (□)	231
37	H		Me	211,5-211,8	319
38	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₄ -	Me	228-230 (***)	271
39			Me	-	257
40	H		Me		259-262(*)
41	H				134-136(*)
42	H				142-143(*)





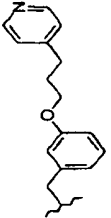

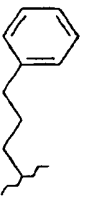

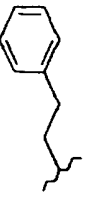

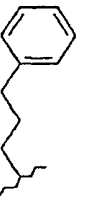

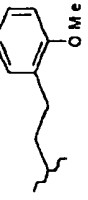
5	235-238(*)					
10	225-228(*)					
15	246-248(*)					
20	268-270	Me				
25	180-182	Me				
30	157-159	Me				
35	133-135	Me				
40						
45						
50						
55						
60						
65						

50	H		Me	121-123
51	H		Me	114-116
52	H		Me	113-115
53	H		Me	162-164(**)
54	H		Me	146-150
55	H		Me	213-217
56	H		Me	218-220

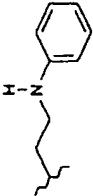
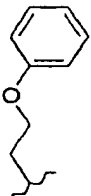


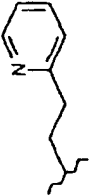
57	H		Me	147-150
58	H		Me	177-180
59	H		Me	118-120
60			Me	158-162(*)
61	H		Me	164-165
62	H		Me	159-161
63	H		Me	95-98
64	H		Me	107-109

5	202-206	190-194	162-163	188-191(**)	81-84	107-111	98-101
10							
15							
20	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
25							
30							
35							
40							
45							
50							
55	H	H	H	Me	H	H	H
60							
65	65	66	67	68	69	70	71

72	H			Me	225-232(*)
73	H			Me	198-201
74	H			Me	80-82
75	Me			Me	157-160(*)
76				Me	210-213(**)
77	H				185-189(*)
78	H			Me	122-124

5	123-126(*)			H	79
10	124-127(*)			H	80
15	210-213(*)	Me		H	81
20	192-195(*)			H	82
25	125-127(*)			H	83
30	145-148(*)			H	84
35	198-201(*)			H	85
40					
45					
50					
55					
60					
65					

5	143-145					
10	212-215(*)					
15	178-180(*)					
20	170-175(*)					
25	163-168dec(*)					
30	292-298(*)					
35	162-168					
40						
45						
50						
55						
60						
65						
86						
87						
88						
89						
90						
91						
92						

93	H		Me	102-105
94	H		Me	193-194
95	H		Me	198-200(**)
96	H		Me	187-189(**)
97	H		Me	154-156dec
Todos los compuestos son bases, excepto (*): dihidrocloruro, (**): monohidrocloruro, (□): oxalato y (***) : tartrato				

ES 2 296 783 T3

Ejemplo de Ensayo

Actividad inhibitoria del medicamento de la presente invención frente a GSK3 β

5 Pueden utilizarse dos protocolos diferentes.

En un primer protocolo: Se incubaron péptido GS1 prefosforilado 7,5 μ M y ATP 10 μ M (que contenía 300.000 cpm de 33P-ATP) en tampón de Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, DTT 0,6 mM, MgCl₂ 6 mM, EGTA 0,6 mM, 0,05 mg/ml de BSA durante 1 hora a temperatura ambiente en presencia de GSK3 β (volumen total de reacción: 100 microlitros).

10 En un segundo protocolo: Se incubaron péptido GS1 prefosforilado 4,1 μ M y ATP 42 μ M (que contenía 260.000 cpm de 33P-ATP) en tampón de Mes-NaOH 80 mM, pH 6,5, acetato Mg 1 mM, EGTA 0,5 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, Tween 20 al 0,02%, glicerol al 10%, durante 2 horas a temperatura ambiente en presencia de GSK3 β . Los inhibidores se disolvieron en DMSO (concentración final de disolvente en el medio de reacción, 1%).

15 Se interrumpió la reacción con 100 microlitros de una disolución de 25 g de ácido polifosfórico (126 ml de P₂O₅ al 85%, H₃PO₄ al 85%, H₂O hasta 500 ml y se diluyó después hasta 1:100 antes de utilizar. Después, se transfirió una alícuota de la mezcla de reacción a filtros de intercambio catiónico Whatman P81 y se aclaró con la disolución descrita anteriormente. Se determinó la radiactividad 33P incorporada mediante espectrometría líquida de centelleo.

20 El péptido GS-1 fosforilado tenía la siguiente secuencia:

NH₂-YRRAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH.

25 La actividad inhibitoria de GSK3 β de los compuestos de la presente invención se expresa en CI₅₀, y como ilustración, el intervalo de valores de las CI₅₀ de los compuestos de la tabla 1 está comprendido entre las concentraciones 0,1 a 10 micromolares.

Ejemplo de formulación

30 (1) *Comprimidos*

Los ingredientes a continuación se mezclaron mediante un método ordinario y se comprimieron utilizando un aparato convencional.

35	Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	Celulosa cristalina	60 mg
40	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	200 mg
	Estearato de magnesio	4 mg

45 (2) *Cápsulas blandas*

Los ingredientes indicados a continuación se mezclaron por un método ordinario y se rellenaron en cápsulas blandas.

50	Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	Aceite de oliva	300 mg
55	Lecitina	20 mg

(1) *Preparados parenterales*

60 Los ingredientes indicados a continuación se mezclaron por un método ordinario para preparar inyecciones contenidas en una ampolla de 1 ml.

	Compuesto del Ejemplo 1	3 mg
	Cloruro de sodio	4 mg
65	Agua destilada para inyectables	1 ml

Aplicación industrial

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitoria de $GSK3\beta$ y son útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas causadas por la actividad anormal de $GSK3\beta$.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

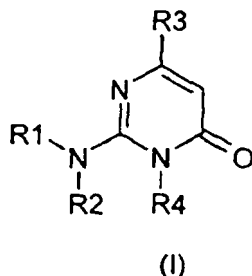
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos:



En la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido por un grupo arilo C_{6-10} ;

R2 representa un grupo alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido, un grupo alquenilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquinilo C_{3-6} que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede estar sustituido o un C_{6-10} arilo grupo que puede estar sustituido;

o R1 y R2 forman conjuntamente un grupo alquileo C_{2-6} que puede estar sustituido;

o R1 y R2 forman conjuntamente una cadena de fórmula $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_3-$ donde X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido;

R1 representa un grupo 2, 3 ó 4-piridilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} o un átomo de halógeno; y

R4 representa un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, amino, un grupo monoalquilamino C_{1-6} , un grupo dialquilamino C_{2-12} o un grupo arilo que puede estar sustituido.

2. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R1 representa un grupo 4-piridilo no sustituido.

3. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos según la reivindicación 1, en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un grupo fenilo.

4. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R2 representa un grupo alquilo C_{1-10} no sustituido.

5. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos según la reivindicación 1, en los que R2 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede estar sustituido, un grupo indanilo que puede estar sustituido o un grupo alquenilo C_{2-4} que puede estar sustituido.

6. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R1 y R2 forman juntos un grupo alquileo C_{2-6} .

7. Un derivado de pirimidona o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} que puede ser sustituido por un grupo fenilo y R2 representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por un cicloalquilo C_{3-6} , un adamantilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, un grupo feniltio, un amino, un grupo monoalquil C_{1-6} amino, un dialquil C_{2-12} amino grupo, un grupo fenilamino, un aciloxi C_{1-6} , un grupo fenilo que puede ser sustituido, un anillo heterocíclico que se selecciona de un anillo indol o un anillo indol sustituido, un tiofeno o un anillo de tiofeno sustituido, un anillo de piridina y un anillo de piperidina.

8. Un derivado de pirimidona que se selecciona entre grupo que consiste en:

2-[[2-(fenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,

2-[[2-(4-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,

2-[[2-(3-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,

ES 2 296 783 T3

2-[[2-(2-metoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 5 2-[[2-(3-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(4-fluorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 10 2-[[2-(4-bromofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 15 2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 20 2-[[2-(4-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(4-idroksifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 25 2-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(4-aminosulfonilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(3-clorofenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 30 2-[[2-(tiofen-2-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[4-(fenil)butil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 35 2-[[2-(4-fenilmetoxifenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(4-fenilfenil)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[(fenilmetil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 40 2-[[2-metoxifenil]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]metilamino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 45 2-[[[3-(3-aminopropoksi)fenil]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[[3-(aminometil)fenil]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[3-(fenil)propil]amino]-3-fenilmetil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 50 2-[[2-(1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 55 2-[[2-(5-fenilmetoksi-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[[2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 60 2-[[2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil]metilamino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[(ciclopentilamino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 65 2-[(etilamino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-[(indan-2-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,

ES 2 296 783 T3

- 2-(piperidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 2-(pirrolidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona,
 5 2-(5-amino-pentilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(4-amino-butilamino)-3-(3-fenil-propil)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(6-amino-hexilamino)-3-(3-fenil-propil)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 10 2-(5-amino-pentilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(6-amino-hexilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 15 2-(4-amino-butilamino)-3-fenetil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-ciclohexilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-butilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 20 3-metil-2-pentilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-hexilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 25 2-heptilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-octilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-nonilamino-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 30 2-decilamino-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(2-ciclohexil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 35 3-metil-2-(3-metil-butilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(ciclohexilmetil-amino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(2-propoxi-etilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 40 2-(3-ciclohexil-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(3-etoxil-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 45 2-[(5-amino-pentil)-fenetil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(5-hidroxi-pentilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(4-hidroxi-butilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 50 2-(3-isopropoxi-propilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-propoxi-propilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 55 2-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-(2-ciclopentil-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 3-metil-2-(3-piperidin-1-il-propilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 60 2-[(3-ciclohexil-propil)-metil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 éster 2-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-1-fenil-etílico del ácido acético,
 65 2-(2-adamantan-1-il-etilamino)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,
 2-[3-(3-hidroxi-propoxi)-bencilamino]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona,

ES 2 296 783 T3

3-metil-2-[3-(2-piperidin-4-il-etoxi)-bencilamino]-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,
éster 3-{3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-metil]-fenoxi}-propílico del ácido acé-
tico,

2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencilamino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-{metil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amino}-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

2-[(4-amino-butyl)-fenetil-amino]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(3-amino-propil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(5-amino-pentil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(4-amino-butyl)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-6-piridin-4-il-2-[3-(3-piridin-4-il-propoxi)-bencilamino]-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(6-amino-hexil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(6-amino-hexil)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(2-amino-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(3-amino-propil)-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(2-hidroxi-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(2-dimetilamino-etil)-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(5-amino-pentil)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-(4-amino-butyl)-2-fenetilamino-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

2-(4-amino-butilamino)-3-bencil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

2-(6-amino-hexilamino)-3-bencil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(2-feniltio-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(2-fenilamino-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(2-fenoxi-etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(3-fenil-alilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona,

3-metil-2-(3-fenil-propilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona, y

3-metil-6-piridin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-3*H*-pirimidin-4-ona

o una de sus sales o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos.

9. Un medicamento que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada del grupo consistente en un derivado de pirimidona según la reivindicación 1.

10. Un inhibidor de GSK3 β seleccionado del grupo de un derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) o una de sus sales, o uno de sus solvatos o uno de sus hidratos según la reivindicación 1.

11. Utilización de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad producida por una actividad anormal de GSK3 β .

12. Utilización de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa.

ES 2 296 783 T3

13. Utilización de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la enfermedad se selecciona del grupo consistente en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, tauopatías, demencia vascular; apoplejía aguda, lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares, traumatismo cerebral, traumatismo de la médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías o glaucoma.

5

14. Utilización de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o terapéutico de la diabetes no dependiente de insulina; obesidad; enfermedad maniaco-depresiva; esquizofrenia; alopecia o cánceres.

10

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer es cáncer de mama, carcinoma de células no pequeñas de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B o tumores inducidos por virus.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65