



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) **DE 601 31 844 T2 2008.11.27**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 276 738 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 31 844.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP01/03640

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 959 921.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/070729

(86) PCT-Anmeldetag: 22.03.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 27.09.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.01.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.12.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.11.2008

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/04 (2006.01)**

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00400800 23.03.2000 EP

(73) Patentinhaber:

Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Osaka, JP;
Sanofi-Aventis, Paris, FR

(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, TR**

(72) Erfinder:

**ALMARIO GARCIA, Antonio, F-92290 Chatenay
Malabry, FR; ANDO, Ryoichi, Yokohama-shi,
Kanagawa 227-0033, JP; ARITOMO, Keiichi,
Yokohama-shi, Kanagawa 227-0033, JP; FROST,
Jonathan Reid, F-91320 Wissous, FR; LI, Adrien
Tak, F-92260 Fontenay aux Roses, FR; SHODA,
Aya, Yokohama-shi, Kanagawa 227-0033, JP;
UEHARA, Fumiaki, Yokohama-shi, Kanagawa
227-0033, JP; WATANABE, Kazutoshi,
Yokohama-shi, Kanagawa 227-0033, JP**

(54) Bezeichnung: **2-AMINO-3-(ALKYL)-PYRIMIDONDERIVATE ALS GSK3.BETA.-HEMMER**

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 eingeleitet, 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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die sich als Wirkstoff eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung neurodegenerativer Krankheiten eignen, die durch anormale Aktivität von GSK3 β verursacht werden.

Stand der Technik

[0002] GSK3 β (Glycogensynthasekinase 3 β) ist eine Prolin-gerichtete Serin-Threonin-Kinase, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Metabolismus, Differenzierung und Überleben spielt. Sie wurde anfänglich als Enzym identifiziert, das Glycogensynthase phosphorylieren und somit hemmen kann. Später wurde erkannt, dass GSK3 β zur Tau-Proteinkinase 1 (TPK1) identisch war, d. h. einem Enzym, das das Tau-Protein in Epitopen phosphoryliert, die man ebenfalls bei der Alzheimer-Krankheit und in mehreren Tauopathien hyperphosphoryliert vorfindet.

[0003] Interessanterweise führt die Proteinkinase B (AKT)-Phosphorylierung von GSK3 β zu einem Verlust ihrer Kinase-Aktivität, und es wird angenommen, dass diese Hemmung einige der Wirkungen der neurotroper Faktoren vermitteln kann. Darüber hinaus führt die Phosphorylierung durch GSK3 β von β -Catenin, einem Protein, das am Zellüberleben beteiligt ist, zu einem Abbau durch einen von der Ubiquitinierung abhängigen Proteasomenweg.

[0004] Somit kann die Hemmung der GSK3 β -Aktivität anscheinend zu einer neurotrophen Aktivität führen. Es gibt zudem den Beweis, dass Lithium, ein unkompetitiver Inhibitor von GSK3 β , die Neuritogenese in einigen Modellen steigert und ebenfalls das Überleben von Nervenzellen durch die Induktion von Überlebensfaktoren, wie Bcl-2 und die Hemmung der Expression proapoptotischer Faktoren, wie P53 und Bax, steigert.

[0005] Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass β -Amyloid die GSK3 β -Aktivität und die Tau-Protein-Phosphorylierung steigert. Darüber hinaus werden diese Hyperphosphorylierung sowie die neurotoxischen Wirkungen von β -Amyloid durch Lithiumchlorid und durch eine GSK3 β -Antisense-mRNA blockiert. Diese Beobachtungen legen stark nahe, dass GSK3 β die Verbindung zwischen den beiden pathologischen Haupt-Prozessen bei der Alzheimer-Krankheit ist: anormale APP (Amyloid-Vorstufenprotein)-Prozessierung und Tau-Protein-Hyperphosphorylierung.

[0006] Obgleich die Tau-Hyperphosphorylierung zu einer Destabilisierung des Neuroskeletts führt, beruhen die pathologischen Konsequenzen der anormalen GSK3 β -Aktivität höchstwahrscheinlich nicht nur auf einer pathologischen Phosphorylierung des Tau-Proteins, weil wie oben erwähnt eine übermäßige Aktivität dieser Kinase das Überleben durch die Modulierung der Expression der apoptotischen Faktoren beeinträchtigen kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der durch β -Amyloid induzierte Anstieg der GSK3 β -Aktivität zur Phosphorylierung führt, und somit zur Hemmung der Pyruvatdehydrogenase, einem Schlüsselenzym der Energieproduktion und Acetylcholin-Synthese.

[0007] Insgesamt zeigen diese experimentellen Beobachtungen, dass GSK3 β bei der Behandlung der neuropathologischen Folgen und der kognitiven und Aufmerksamkeitsdefizite, die mit Alzheimer-Krankheit einhergehen, sowie anderer akuter und chronischer neurodegenerativen Krankheiten, angewendet werden kann. Diese umfassen in einer nicht einschränkenden Weise, Parkinson-Krankheit, Tauopathien (beispielsweise frontotemporoparietale Demenz, corticobasale Degeneration, Morbus Pick, fortschreitende supranukleäre Lähmung) und andere Demenzen, wie u. a. vaskuläre Demenz; akuten Schlaganfall und andere traumatische Verletzungen; Störungen in den Blutgefäßen des Gehirns (beispielsweise altersbedingte Makuladegeneration); Gehirn- und Rückenmarkstrauma; periphere Neuropathien; Retinopathien und Glaukom.

[0008] Zudem kann GSK3 β bei der Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, wie von: Nicht-insulin-abhängigem Diabetes (wie Diabetes Typ II) und Fettleibigkeit; manisch depressiver Krankheit; Schizophrenie; Haarausfall; Krebserkrankungen, wie Brustkrebs, nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom, Schilddrüsenkrebs, T- oder B-Zell-Leukämie und mehreren virusinduzierten Tumoren.

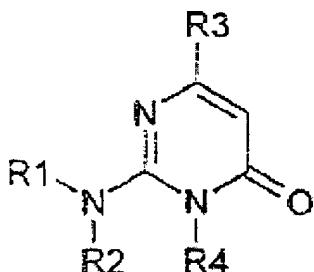
Offenbarung der Erfindung

[0009] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die sich als Wirkstoff

für ein Arzneimittel zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung neurodegenerativer Krankheiten eignen. Insbesondere ist die Aufgabe die Bereitstellung neuer Verbindungen, die sich als Wirkstoff für ein Arzneimittel eignen, das die Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, ermöglicht.

[0010] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben somit Verbindungen identifiziert, die inhibitorische Aktivität gegenüber GSK3 β besitzen. Demnach fanden sie, dass Verbindungen gemäß der Darstellung in der folgenden Formel (I) die gewünschte Aktivität haben und sie sich als Wirkstoff eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten eigneten.

[0011] Die vorliegende Erfindung stellt somit Pyrimidon-Derivate gemäß der Darstellung in Formel (I) sowie deren Salze, Solvate oder Hydrate bereit:



(I)

wobei:

R1 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit einer C₆₋₁₀-Gruppe alkyliert sein kann, darstellt; R2 eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₂₋₆-Alkenylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₃₋₆-Alkinylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann, darstellt;

oder R1 und R2 zusammen eine C₂₋₆-Alkylengruppe, die substituiert sein kann, bilden;

oder R1 und R2 zusammen eine Kette mit der Formel -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-X-(CH₂)₃- bilden, wobei X für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom steht, welches substituiert sein kann;

R3 eine 2-, 3-, oder 4-Pyridylgruppe darstellt, die möglicherweise mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, einer C₁₋₄-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert sein kann; und

R4 eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe darstellt, die möglicherweise substituiert ist, und zwar mit einer Hydroxylgruppe, mit Amino, mit einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, mit einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe oder mit einer C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann.

[0012] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, umfassend als Wirkstoff eine Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Pyrimidon-Derivaten gemäß der Darstellung in Formel (I) und den physiologisch verträglichen Salzen davon, und den Solvaten und den Hydraten davon. Als bevorzugte Ausführungsformen des Arzneimittels wird das vorstehend genannte Arzneimittel bereitgestellt, das zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, die durch anormale GSK3 β -Aktivität verursacht werden, verwendet wird, und das vorstehend genannte Arzneimittel, das zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und zudem anderen Krankheiten verwendet wird, wie Nicht-Insulinabhängigem Diabetes (wie Diabetes Typ II) und Fettleibigkeit; manisch depressiver Krankheit; Schizophrenie; Haarausfall; Krebserkrankungen, wie Brustkrebs, nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom, Schilddrüsenkrebs, T- oder B-Zell-Leukämie und mehreren virusinduzierten Tumoren.

[0013] Als weitere bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung wird das vorstehend genannte Arzneimittel bereitgestellt, wobei die Krankheiten neurodegenerative Krankheiten sind, und sie ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Tauopathien (beispielsweise frontotemporoparietalen Demenz, corticobasaler Degeneration, Morbus Pick, fortschreitender supranuklearer Lähmung) und anderen Demenzen, einschließlich vaskulärer Demenz: akutem Schlaganfall und anderen traumatischen Verletzungen; Störungen in den Blutgefäßen des Gehirns (beispielsweise altersbedingter Makuladegeneration); Gehirn- und Rückenmarktrauma, peripheren Neuropathien; Retinopathien und Glaukom; und das vorstehend genannte Arzneimittel in der Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die vorstehend genannte Substanz als Wirkstoff zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Zusätzen enthält.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin einen Inhibitor der GSK3 β -Aktivität bereit, umfassend als Wirkstoff eine Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Pyrimidon-Derivaten der Formel (I) und den Salzen davon, und den Solvaten und Hydraten davon.

[0015] Gemäß weiterer Aspekte der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren bereitgestellt zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung neurodegenerativer Krankheiten, die durch anormale GSK3 β -Aktivität verursacht werden, umfassend den Schritt Verabreichen einer vorbeugenden und/oder therapeutisch wirksamen Menge einer Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Pyrimidon-Derivaten der Formel (I) und ihren physiologisch verträglichen Salzen und ihren Solvaten und Hydraten, an einen Patienten; und eine Verwendung einer Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Pyrimidon-Derivaten der Formel (I) und ihren physiologisch verträglichen Salzen und ihren Solvaten und Hydraten zur Herstellung des vorstehend genannten Arzneimittels.

[0016] Wie hier verwendet, veranschaulicht die C₁₋₆-Alkylgruppe eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methylgruppe, Ethylgruppe, n-Propylgruppe, Isopropylgruppe, n-Butylgruppe, Isobutylgruppe, sec-Butylgruppe, tert.-Butylgruppe, n-Pentylgruppe, Isopentylgruppe, Neopentylgruppe, 1,1-Dimethylpropylgruppe, n-Hexylgruppe, Isohexylgruppe, und dergleichen;

Die C₁₋₁₀-Alkylgruppe veranschaulicht eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielsweise zusätzlich zu den vorstehend genannten C₁₋₆-Alkylgruppen, die Heptylgruppe, Octylgruppe, Nonylgruppe, Decylgruppe und dergleichen;

Die C₂₋₆-Alkylengruppe veranschaulicht eine zweiwertige Alkylgruppe;

Die C₂₋₆-Alkenylgruppe veranschaulicht eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Doppelbindungen;

Die C₃₋₆-Alkinylgruppe veranschaulicht eine Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Dreifachbindungen;

Die C₁₋₆-Alkoxygruppe veranschaulicht eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise eine Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, Butoxygruppe, Isobutoxygruppe, sec.-Butoxygruppe, tert.-Butoxygruppe, Pentyloxygruppe, Isopentylxygruppe, Neopentylxygruppe, 1,1-Dimethylpropylxygruppe und dergleichen;

Die C₁₋₆-Acyloxygruppe veranschaulicht eine Alkylcarbonyloxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen beispielsweise, Methylcarbonyloxygruppe, Ethylcarbonyloxygruppe, Propylcarbonyloxygruppe, Isopropylcarbonyloxygruppe, Butylcarbonyloxygruppe, Isobutylcarbonyloxygruppe, sec.-Butylcarbonyloxygruppe, tert.-Butylcarbonyloxygruppe, Pentylcarbonyloxygruppe, Isopentylcarbonyloxygruppe, Neopentylcarbonyloxygruppe, 1,1-Dimethylpropylcarbonyloxygruppe und dergleichen;

Das Halogenatom veranschaulicht ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-Atom;

Die perhalogenierte C₁₋₂-Alkylgruppe veranschaulicht eine Alkylgruppe, bei der der gesamte Wasserstoff durch ein Halogenatom substituiert ist, beispielsweise CF₃ oder C₂F₅;

Die halogenierte C₁₋₃-Alkylgruppe veranschaulicht eine Alkylgruppe, bei der mindestens ein Wasserstoffatom nicht durch ein Halogenatom substituiert wurde;

Die C₆₋₁₀-Alkylgruppe veranschaulicht eine Phenylgruppe, eine Naphth-1-ylgruppe oder eine Naphth-2-yl-Gruppe;

Die C₆₋₁₀-Arylgruppe für R2 veranschaulicht einen Indan-1-yl-Ring, einen Indan-2-yl-Ring, Tetrahydronaphthalen-1-yl-Ring, Tetrahydronaphthalen-2-yl-Ring, eine Phenylgruppe, Naphth-1-yl-Gruppe oder eine Naphth-2-yl-Gruppe;

Die C₆₋₁₀-Aryloxygruppe veranschaulicht eine Phenoxygruppe, eine 1-Naphthyloxy-Gruppe oder 2-Naphthyloxy-Gruppe;

Die C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe veranschaulicht eine Aminogruppe, substituiert durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe, beispielsweise Methylaminogruppe, Ethylaminogruppe, Propylaminogruppe, Isopropylaminogruppe, Butylaminogruppe, Isobutylaminogruppe, tert.-Butylaminogruppe, Pentylamionogruppe und Isopentylaminogruppe;

Die C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe veranschaulicht eine Aminogruppe, substituiert durch zwei C₁₋₆-Alkylgruppen, beispielsweise Dimethylaminogruppe, Ethylmethylaminogruppe, Diethylaminogruppe, Methylpropylaminogruppe, und Diisopropylaminogruppe;

Der heterocyclische Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom, und mit insgesamt 5 bis 10 ringbildenden Atomen, veranschaulicht beispielsweise einen Furanring, Dihydrofuranring, Tetrahydrofuranring, Pyranring, Dihydropyranring, Tetrahydropyranring, Benzofuranring, Furopyridinring, Isobenzofuranring, Chromenring, Chromanring, Isochromanring, Thiophenring, Benzothiophenring, Thienopyridinring, Pyrrolring, Pyrrolinring, Pyrrolidinring, Imidazolring, Imidazolinring, Imidazolidinring, Imidazopyridinring, Pyrazolring, Pyrazolinring, Pyrazolidinring, Triazolring, Tetrazolring, Pyridinring, Pyridinodixidring, Piperidinring, Pyrazinring, Piperazinring, Pyrimidinring, Pyridazinring, Indolizinring, Indolring, Indolinring, Isoindolring, Isoindolinring, Indazolring, Benzimidazolring, Purinring, Chinolizinring, Chinolinring, Isochini-

nolinring, Phthalazinring, Napthyridinring, Chinoxalinring, Chinazolinring, Cinnolinring, Pteridinring, Oxazolring, Oxazolidinring, Isoxazolring, Isoxazolidinring, Thiazolring, Benzothiazolring, Thiazylidinring, Isothiazolring, Isothiazolidinring, Dioxanring, Dithianring, Morpholinring, Thiomorpholinring, Phthalimidring, Tetrahydro-pyridoindolring, Tetrahydroisochinolinring, Tetrahydrothienopyridinring, Tetrahydrobenzofuropyridinring und dergleichen.

[0017] Wenn R2 für eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, eine C₂₋₆-Alkenylgruppe, eine C₃₋₆-Alkinylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe steht, die substituiert sein kann, können diese Gruppe 1 oder 3 Substituenten haben, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer C₃₋₆-Cycloalkyl-, einer Adamantyl-, einer C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe, einer C₁₋₆-Alkoxygruppe, einer C₆₋₁₀-Aryloxygruppe, die substituiert sein kann, einer Hydroxylgruppe, einer C₁₋₆-Alkylthiogruppe, einer C₆₋₁₀-Arylthiogruppe, einer Amino-, einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, einer C₆₋₁₀-Arylaminogruppe, einer C₁₋₆-Acyloxy-, einer C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann, einem heterozyklischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, Schwefelatom, und Stickstoffatom, und mit insgesamt 5 bis 10 ringbildenden Atomen, die substituiert sein können.

[0018] Wenn eine C₆₋₁₀-Arylgruppe substituiert sein kann, kann die C₆₋₁₀-Arylgruppe 1 bis 3 Substituenten haben, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer C₁₋₆-Alkylgruppe, einem Halogenatom, einer perhalogenierten C₁₋₂-Alkylgruppe, einer halogenierten C₁₋₃-Alkylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁₋₆-Alkoxygruppe, Methylendioxygruppe, einer Nitro-, einer Cyano-, einer Amino-, einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkyl)carbonylgruppe, einer (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkoxy)carbonylaminogruppe, Aminocarbonylgruppe, einer (C₁₋₆-Monoalkylamino)carbonylgruppe, einer (C₂₋₁₂-Dialkylamino)carbonylgruppe, einer Formyl-, einer C₁₋₆-Alkylcarbonylgruppe, einer (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylgruppe, einer C₁₋₆-Alkylsulfonylgruppe, einer C₆₋₁₀-Arylsulfonylgruppe, Aminosulfonylgruppe, einer C₁₋₆-Monoalkylaminosulfonylgruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminosulfonylgruppe, oder einer Phenylgruppe; wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe und die C₁₋₆-Alkoxygruppen gegebenenfalls substituiert sind durch ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine C₁₋₆-Alkoxygruppe, eine C₁₋₆-Acyloxygruppe, eine Amino-, eine C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, eine C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, eine (C₁₋₆-Alkyl)carbonylaminogruppe, eine Amino-C₁₋₆-Alkyl-, eine C₁₋₆-Monoalkylamino-C₁₋₆-alkylgruppe, eine C₂₋₁₂-Dialkylamino-C₁₋₆-alkylgruppe, eine (C₁₋₆-Aryl)carbonylaminogruppe, eine (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylaminogruppe, eine C₁₋₆-Alkylsulfonylaminogruppe, eine C₆₋₁₀-Arylsulfonylaminogruppe, eine Phenylgruppe oder einen heterocyclischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom, und mit insgesamt 5 bis 10 ringbildenden Atomen, die substituiert sein können.

[0019] Wenn eine C₆₋₁₀-Arylgruppe substituiert sein kann, kann die C₆₋₁₀-Arylgruppe 1 bis 3 Substituenten haben, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer C₁₋₆-Alkylgruppe, einem Halogenatom, einer perhalogenierten C₁₋₂-Alkylgruppe, einer halogenierten C₁₋₃-Alkylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁₋₆-Alkoxygruppe, Methylendioxygruppe, einer Nitro-, Cyano-, Amino-, einer C₁₋₅-Monoalkylaminogruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkyl)carbonylaminogruppe, einer (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkoxy)carbonylaminogruppe.

[0020] Wenn eine C₆₋₁₀-Aryloxygruppe substituiert sein kann, kann die C₆₋₁₀-Arylgruppe 1 bis 3 Substituenten haben, wie oben für die C₆₋₁₀-Arylgruppe definiert.

[0021] Wenn der heterocyclische Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, Schwefelatom und Stickstoffatom, und mit insgesamt 5 bis 10 ringbildenden Atomen substituiert sein kann, kann der heterocyclische Ring 1 bis 3 Substituenten haben, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer C₁₋₆-Alkylgruppe, einem Halogenatom, einer perhalogenierten C₁₋₂-Alkylgruppe, einer halogenierten C₁₋₃-Alkylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁₋₆-Alkoxygruppe, einer Nitro-, einer Cyano-, einer Amino-, einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkyl)carbonylaminogruppe, einer (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylaminogruppe, einer (C₁₋₆-Alkoxy)carbonylaminogruppe, Aminocarbonylgruppe, einer (C₁₋₆-Monoalkylamino)carbonylgruppe, einer (C₂₋₁₂-Dialkylamino)carbonylgruppe, einer Formyl-, einer C₁₋₆-Alkylcarbonylgruppe, einer (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylgruppe, einer C₁₋₆-Alkylsulfonylgruppe, einer C₆₋₁₀-Arylsulfonylgruppe, Aminosulfonylgruppe, einer C₁₋₆-Monoalkylaminosulfonylgruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminosulfonylgruppe, oder einer Phenylgruppe; wobei die C₁₋₆-Alkylgruppen und die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine C₁₋₆-Alkoxygruppe, eine Amino-, eine C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, eine C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, eine (C₁₋₆-Alkyl)carbonylaminogruppe, eine (C₆₋₁₀-Aryl)carbonylaminogruppe, eine C₁₋₆-Alkoxy)carbonylaminogruppe, eine C₁₋₆-Alkylsulfonylaminogruppe, eine C₆₋₁₀-Arylsulfonamidogruppe oder Phenylgruppe substituiert sind.

[0022] Wenn die C₂₋₅-Alkylengruppe substituiert sein kann, kann die C₂₋₆-Alkylengruppe 1 bis 3 Substituenten

haben, ausgewählt aus einer Gruppe, bestehend aus einer C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit einer C₆₋₁₀-Arylgruppe substituiert sein kann, einer C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch einen heterocyclischen Ring substituiert sein kann, der substituiert sein kann, einer C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann, einem heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann; wobei die Substituenten die hier vorstehend definierte Bedeutung haben.

[0023] Wenn R1 und R2 zusammen eine Kette der Formel -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂ oder -(CH₂)₂-X-(CH₂)₃ bilden, wobei X ein Stickstoffatom veranschaulicht, das substituiert sein kann, veranschaulicht die Gruppe, NR1R2 einen Piperazinring oder ein Homopiperazin, das an der Position 4 durch einen Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer C₁₋₆-Alkylgruppe, die substituiert sein kann durch eine C₆₋₁₀-Arylgruppe oder durch einen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann; einer C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann oder einem heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wobei die Substituenten die hier vorstehend definierte Bedeutung haben.

[0024] Die Verbindungen gemäß der Darstellung in der vorstehend genannten Formel (I) können ein Salz bilden. Beispiele für das Salz umfassen, wenn eine saure Gruppe existiert, Salze der Alkalimetalle und Erdalkalimetalle, wie Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium; Salze von Ammoniak und Aminen, wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Dicyclohexylamin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, N,N-Bis(hydroxy)piperazin, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Ethanolamin, N-Methylglucamin, und L-Glucamin; oder Salze mit basischen Aminosäuren, wie Lysin, δ-Hydroxylysin, und Arginin. Die Basenadditionssalze der sauren Verbindungen werden hergestellt durch Standard-Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind.

[0025] Existiert eine basische Gruppe, umfassen Beispiele Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure; Salze mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Milchsäure, Glycolsäure, Glucuronsäure, Ascorbinsäure, Nikotinsäure und Salicylsäure; oder Salze mit sauren Aminosäuren, wie Asparaginsäure und Glutaminsäure.

[0026] Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen werden durch Standard-Verfahren des Standes der Technik hergestellt, welche umfassen, aber nicht eingeschränkt sind auf Lösen der freien Base in einer wässrigen Alkohol-Lösung, die die geeignete Säure enthält, und Isolieren des Salzes durch Verdampfen der Lösung, oder durch Umsetzen der freien Base und einer Säure in einem organischen Lösungsmittel, worin sich das Salz direkt trennt, oder es wird mit einem zweiten organischen Lösungsmittel gefällt, oder es kann durch Einengen der Lösung erhalten werden. Die Säuren, die sich zur Herstellung der Säureadditionssalze erhalten lassen, umfassen vorzugsweise diejenigen, die in Kombination mit der freien Base pharmazeutisch verträgliche Salze produzieren, d. h. Salze, deren Anionen in pharmazeutischen Dosen der Salze relativ unschädlich für den Tierorganismus sind, so dass die vorteilhaften Eigenschaften, die der freien Base innewohnen, nicht durch Nebenwirkungen beeinträchtigt werden, die den Anionen zugeschrieben werden. Medizinisch verträgliche Salze der basischen Verbindungen werden zwar bevorzugt, aber alle Säureadditionssalze sind im erfindungsgemäßen Schutzbereich.

[0027] Neben den Pyrimidonderivaten gemäß der Darstellung in der vorstehend genannten Formel (I) und deren Salzen, fallen ihre Solvate und Hydrate ebenfalls in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung. Die Pyrimidonderivate der vorstehend genannten Formel (I) können ebenfalls ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen. Bezuglich der Stereochemie dieser asymmetrischen Kohlenstoffatome können sie unabhängig entweder in (R)- oder (S)-Konfiguration vorliegen, und das Pyrimidon-Derivat kann als Stereoisomere, wie optische Isomere, oder Diastereoisomere, existieren. Jegliche Stereoisomere in reiner Form, jegliche Gemische der Stereoisomere, Racemate und dergleichen fallen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung.

[0028] Beispiele der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle 1 gezeigt. Der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung ist jedoch nicht auf diese Verbindungen eingeschränkt.

[0029] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I) umfassen auch:

- (1) Verbindungen, bei denen R3 eine 3- oder 4-Pyridylgruppe veranschaulicht und stärker bevorzugt 4-Pyridylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkylgruppe, C₁₋₂-Alkoxygruppe oder ein Halogenatom substituiert ist;
- (2) Verbindungen, bei denen R1 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe veranschaulicht, die durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann;
- (3) Verbindungen, bei denen R2 eine unsubstituierte C₁₋₁₀-Alkylgruppe veranschaulicht;
- (4) Verbindungen, bei denen R2 eine substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, die substituiert

sein kann, eine Indanylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine C_{2-4} -Alkenylgruppe, die substituiert sein kann, veranschaulicht;

(5) Verbindungen, bei denen R1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe veranschaulicht, und R2 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Indanylgruppe, die substituiert sein kann;

(6) Verbindungen, bei denen R1 und R2 zusammen eine C_{2-6} -Alkylengruppe bilden.

[0030] Stärker bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formel (I) umfassen auch:

(1) Verbindungen, bei denen R3 eine unsubstituierte 4-Pyridylgruppe veranschaulicht;

(2) Verbindungen, bei denen R1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe veranschaulicht, die durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann und R2 eine C_{1-6} -Alkylgruppe veranschaulicht, die durch eine C_{3-6} -Cycloalkyl, eine Adamantyl, eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Phenylthiogruppe, eine Amino, eine C_{1-6} -Monoalkylaminogruppe, eine C_{2-12} -Dialkylaminogruppe, eine Phenylaminogruppe, eine C_{1-6} -Acyloxy, eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, einen heterocyclischen Ring, mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus einem Sauerstoffatom, Schwefelatom, und Stickstoffatom, und mit insgesamt 5 bis 10 ringbildenden Atomen, die substituiert sein können, wobei der heterocyclische Ring vorzugsweise ausgewählt ist aus einem Indolring oder einem substituierten Indolring, einem Thiophenring oder substituierten Thiophenring, einem Pyridinring und einem Piperidinring ausgewählt ist;

(3) Verbindungen, bei denen R3 definiert ist wie unter (1), und R1 und R2 wie unter (2) für die stärker bevorzugten Verbindungen spezifiziert ist;

(4) Verbindungen, bei denen R1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und R2 eine Indanylgruppe oder eine substituierte Indanylgruppe veranschaulicht.

[0031] Besonders bevorzugte erfundungsgemäße Verbindungen der Formel (I) umfassen:

2-[[2-(Phenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Bromophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Aminophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Methylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on
 2-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(Thiophen-2-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[4-(Phenyl)butyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Phenylmethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Phenylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[(Phenylmethyl)amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Methoxyphenyl)methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[3-(3-Aminopropoxy)phenyl]methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-4(3H)-on,
 2-[[3-(Aminomethyl)phenyl]methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on, 2-[[3-(Phenyl)propyl]amino]-3-phenylmethyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(5-Phenylmethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(7-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]methylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Cyclopentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,

2-[(Indan-2-yl)amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Piperidin-1-yl)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(5-Amino-pentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-(3-phenyl-propyl)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-(3-phenyl-propyl)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(5-Amino-pentylamino)-3-phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Cyclohexylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Butylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-pentylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Hexylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Heptylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-octylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-nonylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Decylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(2-Cyclohexyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-methyl-butylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-propoxy-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Cyclohexyl-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Ethoxy-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2[(5-Amino-pentyl)-phenetyl-amino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(5-Hydroxy-pentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Hydroxy-butylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Isopropoxy-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-propoxy-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(2-Cyclopentyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[(3-Cyclohexyl-propyl)-methyl-amino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 Essigsäure-2-(1-methyl-6-oxo-4-pyridin-4-yl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-1-phenyl-ethylester,
 2-(2-Adamantan-1-yl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[3-(3-Hydroxy-propoxy)-benzylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-[3-(2-piperidin-4-yl-ethoxy)-benzylamino]-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 Essigsäure-3-{3-[(1-methyl-6-oxo-4-pyridin-4-yl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-methyl]-phenoxy}-propylester,
 2-[3-(3-Dimethylamino-propoxy)-benzylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-[methyl-[2-(4-methylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amino]-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2((4-Amino-butyl)-phenethyl-amino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(3-Amino-propyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(5-Amino-pentyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(4-Amino-butyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-6-pyridin-4-yl-2-[3-(3-pyridin-4-yl-propoxy)-benzylamino]-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(6-Amino-hexyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(6-Amino-hexyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Amino-ethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(3-Amino-propyl)-2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamino]-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(5-Amino-pentyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(4-Amino-butyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-benzyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-benzyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenylthio-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenylamino-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenoxy-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-phenyl-allylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,

3-Methyl-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on und
3-Methyl-6-pyridin-4-yl-2(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-3H-pyrimidin-4-on.

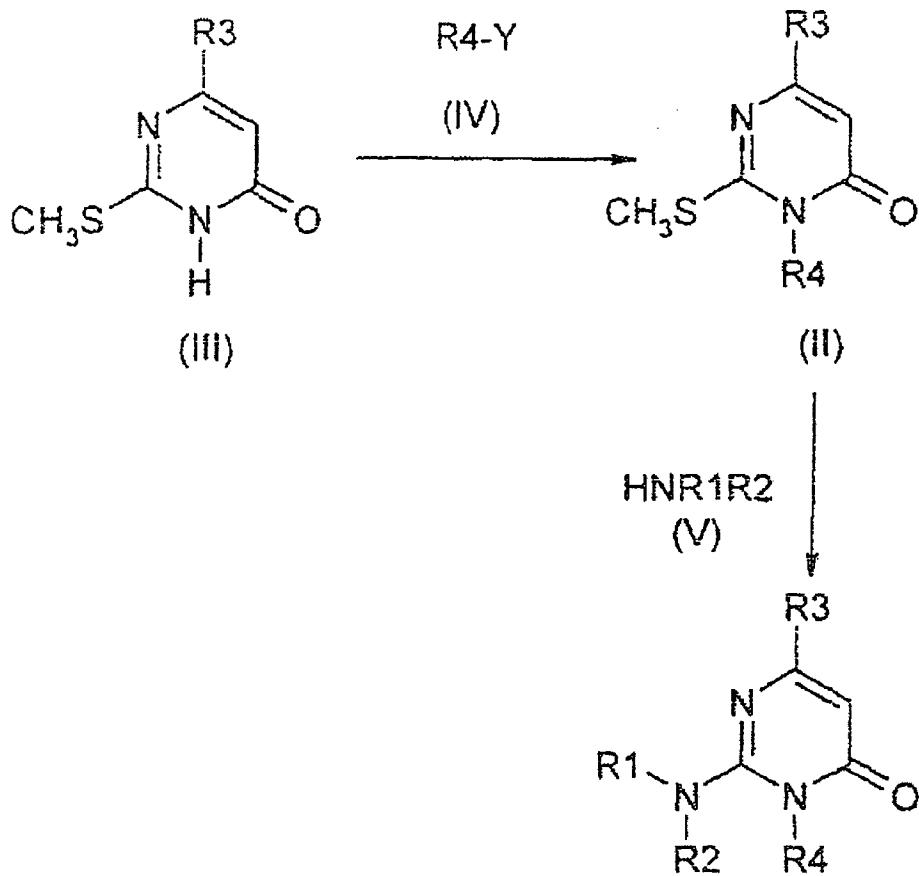
[0032] Als weitere Aufgabe betrifft die vorliegende Erfindung ebenfalls Verfahren zur Herstellung der Pyrimidin-Verbindungen der vorstehend genannten Formel (I).

[0033] Diese Verbindungen können beispielsweise gemäß den nachstehend erläuterten Verfahren hergestellt werden.

1. Herstellungsverfahren 1

[0034] Pyrimidin-Verbindungen der vorstehend genannten Formel (I) können gemäß dem folgenden Schema 1 hergestellt werden.

Schema 1



[0035] (In dem vorstehenden Schema entsprechen die Definitionen von R1, R2, R3 und R4 den bereits oben für die Verbindungen der Formel (1) beschriebenen Definitionen).

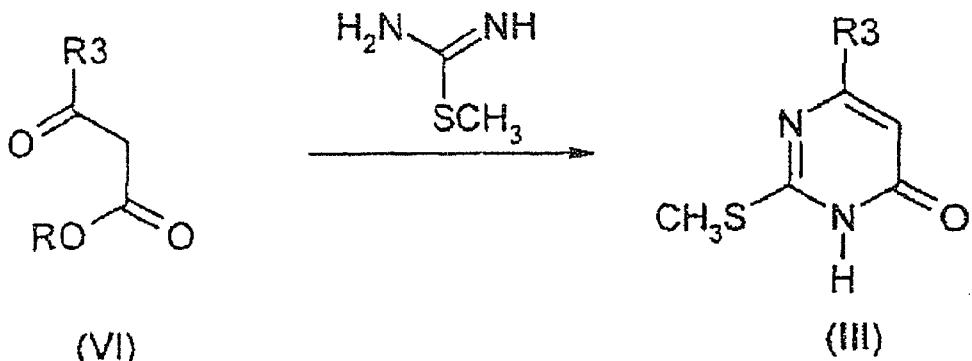
[0036] Das 2-Methylthio-Derivat der vorstehenden Formel (III), wobei R3 wie für die Verbindung der Formel (I) definiert ist, wird mit einer Verbindung der Formel (IV) umgesetzt, wobei Y ein Halogenatom veranschaulicht, wie zum Beispiel ein Brom oder Iod in der Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat, so dass man eine Verbindung der Formel (II) erhält. Die Reaktion kann in aprotischen polaren Lösungsmitteln, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und dergleichen bei einer geeigneten Temperatur im Bereich von -10 bis $+20^{\circ}\text{C}$ an einfacher Luft durchgeführt werden.

[0037] Die Verbindung der Formel (II) kann dann mit einem Amin der Formel (V) umgesetzt werden, so dass die Verbindung der vorstehend genannten Formel (I) erhalten wird. Die Reaktion kann in der Anwesenheit von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Pyridin bei einer geeigneten Temperatur von 25°C bis zur Rückflusstemperatur durchgeführt werden.

[0038] Die Verbindung der Formel (III) kann gemäß dem in Schema 2 definierten Verfahren hergestellt wer-

den.

Schema 2



[0039] (In dem vorstehenden Schema veranschaulicht R eine Alkylgruppe, und die Definition von R2 und R3 entspricht den bereits für die Verbindung der Formel (I) beschriebenen Definitionen.

[0040] Gemäß diesem Verfahren kann der 3-Ketoester der Formel (VI) mit einem 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoff-sulfat in der Anwesenheit einer Base, wie Kaliumhydroxid umgesetzt werden. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel wie Wasser oder einem Alkohol, wie Ethanol, Propanol und Butanol, bei einer geeigneten Temperatur von 25 bis 100°C an einfacher Luft durchgeführt werden.

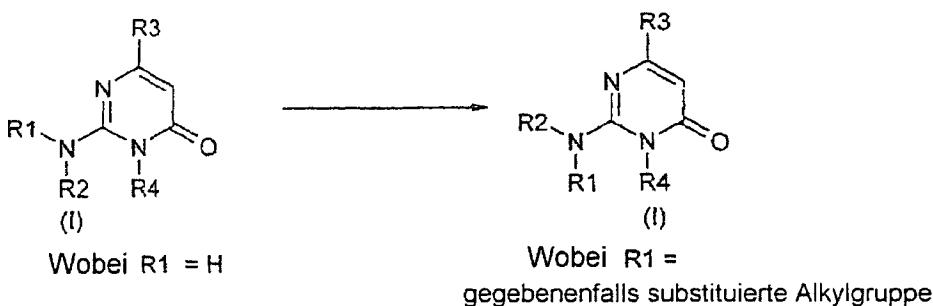
[0041] Die Verbindungen der Formel (IV), (V) und der Formel (VI) sind kommerziell erhältlich und können gemäß dem Fachmann bekannter Verfahren hergestellt werden.

[0042] Es können beispielsweise Verbindungen der Formel (VI), wobei R, R2, und R3 die vorstehend definier- te Bedeutung haben, durch Umsetzen einer Nikotinsäure, die gegebenenfalls mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, C₁₋₄-Alkoxygruppe oder einem Halogen substituiert ist, mit einem Malonsäuremonoester hergestellt werden. Die Reaktion kann durchgeführt werden mit Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, wie beispielsweise in Gegenwart eines Kopplungsmittels, wie 1,1'-Carbonyl-bis-1H-imidazol in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 20 bis 70°C.

2. Herstellungsverfahren 2

[0043] Alternativ können Pyrimidon-Verbindungen der vorstehend genannten Formel (I) gemäß Schema 2 hergestellt werden.

Schema 2



[0044] Die Verbindungen der Formel (I), wobei R1 ein Wasserstoffatom veranschaulicht, kann durch Verfahren alkyliert werden, die dem Fachmann bekannt sind, wie beispielsweise durch Umsetzen von (I), wobei R1 ein Wasserstoffatom veranschaulicht, mit Natriumhydrid in einem aprotischen polaren Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0° bis 10°. Ein Alkylierungsmittel, wie ein gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Alkylhalogenid wird dann zugegeben, so dass man die Verbindung der vorstehend genannten Formel (I) erhält, wobei R1 eine gegebenenfalls substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe veranschau- licht.

[0045] Wenn anwendbar kann die Verbindung der Formel (I) zudem derivatisiert werden, was andere Verbin-

dungen der Formel (I) ergibt, wobei Verfahren des Standes der Technik verwendet werden, beispielsweise wenn die C_{6,10}-Arylgruppen oder der heterocyclische Ring durch eine Hydroxylgruppe substituiert ist, kann die Hydroxylgruppe alkyliert werden, so dass eine C₁₋₆-Alkoxygruppe erhalten wird, oder wenn die C_{6,10}-Arylgruppe, die C_{6,10}-Arylgruppe oder der heterocyclische Ring mit einer Aminogruppe oder einer Aminoalkylgruppe substituiert ist, kann die Aminofunktion alkyliert, acyliert werden usw. ..., so dass die entsprechenden Derivate erhalten werden.

[0046] In den vorstehend genannten Reaktionen kann gelegentlich der Schutz einer funktionellen Gruppe oder die Entfernung der Schutzgruppe davon notwendig sein. Eine geeignete Schutzgruppe kann je nach dem Typ einer funktionellen Gruppe gewählt werden, und ein in der Literatur beschriebenes Verfahren kann ausgeübt werden. Beispiele für Schutzgruppen, für Schutz- und Schutzgruppenentfernungs-Verfahren sind beispielsweise in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene et al., 2. Aufl. (John Wiley & Sons, Inc. New York) angegeben.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine inhibitorische Wirkung gegenüber GSK3β. Folglich eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoff für die Herstellung eines Arzneimittels, das eine vorbeugende und/oder therapeutische Behandlung neurodegenerativer Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, ermöglicht. Zudem eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Wirkstoff für die Herstellung eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, wie Parkinson-Krankheit, Tauopathien (beispielsweise frontotemporoparietaler Demenz, corticobasaler Degeneration, Morbus Pick, fortschreitender supranukleärer Lähmung) und anderen Demenzen, einschließlich vaskulärer Demenz; akutem Schlaganfall und anderen traumatischen Verletzungen; Störungen in den Blutgefäßen des Gehirns (beispielsweise altersbedingte Makuladegeneration); Gehirn- und Rückenmarkstrauma; peripheren Neuropathien und Glaukom; und anderen Krankheiten, wie Nicht-insulinabhängigem Diabetes (wie Diabetes Typ II) und Fettleibigkeit; manisch depressiver Krankheit; Schizophrenie; Haarausfall; Krebserkrankungen, wie Brustkrebs, nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom; Schilddrüsenkrebs, T- und B-Zell-Leukämie und mehrerer virusinduzierter Tumore.

[0048] Die vorliegende Erfindung betrifft zudem ein Verfahren zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die durch anormale Aktivität von GSK3β verursacht wird, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an einen Säugerorganismus, der dies benötigt.

[0049] Als Wirkstoff des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann eine Substanz verwendet werden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der Verbindung der vorstehend genannten Formel (I), und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze und ihrer Solvate und Hydrate. Die Substanz an sich kann als erfindungsgemäßes Arzneimittel verabreicht werden, jedoch kann es gewünscht sein, das Arzneimittel in einer Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung zu verabreichen, umfassend die vorstehend genannte Substanz als Wirkstoff und eine oder mehrere pharmazeutische Additive. Als Wirkstoff des erfindungsgemäßen Arzneimittels können zwei oder mehrere vorstehend genannte Substanzen in Kombination verwendet werden. Die vorstehende pharmazeutische Zusammensetzung kann mit einem Wirkstoff eines anderen Arzneimittels zur Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten ergänzt werden. Ein Typ der pharmazeutischen Zusammensetzung ist nicht besonders eingeschränkt, und die Zusammensetzung kann als Formulierung zur oralen oder parenteralen Verabreichung bereitgestellt werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann beispielsweise in der Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung formuliert werden, wie Granulat, Feingranulat, Pulver, Hartkapseln, Weichkapseln, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und dergleichen, oder in der Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen für parenterale Verabreichungen, wie Injektionen für intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung, Tropfinfusionen, transdermale Präparate, transmukosale Präparate, Nasentropfen, Inhalationsmittel, Zäpfchen und dergleichen. Injektionen oder Tropfinfusionen können hergestellt werden als Pulverpräparate, wie in der Form von lyophylierten Präparaten, und können durch Lösen direkt vor dem Gebrauch in einem geeigneten wässrigen Medium, wie einer physiologischen Kochsalzlösung, verwendet werden. Präparate zur verzögerten Freisetzung, wie solche, die mit einem Polymer beschichtet sind, können direkt intracerebral verabreicht werden.

[0050] Typen von pharmazeutischen Additiven, die zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet werden, die Inhaltsverhältnisse der pharmazeutischen Additive in Bezug auf den Wirkstoff, und Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung können vom Fachmann entsprechend gewählt werden. Anorganische oder organische Substanzen, oder feste oder flüssige Substanzen können als pharmazeutische Additive verwendet werden. Die pharmazeutischen Additive können in einem Verhältnis aufgenommen werden, das von 1 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent reicht, bezogen auf das Gewicht eines Wirkstoffs.

[0051] Beispiele für Exzipienten, die zur Herstellung fester pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet werden, umfassen beispielsweise Lactose, Saccharose, Stärke, Talk, Cellulose, Dextrin, Kaolin, Calciumcarbonat und dergleichen. Für die Herstellung der flüssigen Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung kann ein herkömmliches inertes Verdünnungsmittel verwendet werden, wie Wasser oder ein Pflanzenöl. Die flüssige Zusammensetzung kann neben dem inerten Verdünnungsmittel Hilfsstoffe enthalten, wie Feuchthaltemittel, Suspensionshilfen, Süßstoffe, Aromastoffe, Farbstoffe und Konservierungsstoffe. Die flüssige Zusammensetzung kann in Kapseln gefüllt sein, die aus einem absorbierbaren Material bestehen, wie Gelatine. Beispiele für Lösungsmittel oder Suspensionsmittel, die zur Herstellung von Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung, beispielsweise Injektionen, Zäpfchen, verwendet werden, umfassen Wasser Propylenglycol, Polyethyenglycol, Benzylalkohol, Ethyloleat, Lecithin und dergleichen. Beispiele für Basismaterialien, die für Zäpfchen verwendet werden, umfassen beispielsweise Kakaobutter, emulgierte Kakaobutter, Laurinlipid, Witepsol.

[0052] Die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung des Arzneimittels der vorliegenden Erfindung sind nicht besonders eingeschränkt, und sie können je nach den Bedingungen, wie dem Zweck der vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung, einem Typ der Krankheit, dem Körpergewicht, oder Alter eines Patienten, der Schwere einer Erkrankung und dergleichen geeignet ausgewählt werden. Gewöhnlich kann eine geeignete Dosis zur oralen Verabreichung an einen Erwachsenen 0,01 bis bis 1000 mg (das Gewicht eines Wirkstoffs) sein, und die Dosis kann einmal täglich oder mehrmals täglich oder einmal in mehreren Tagen verabreicht werden. Wird das Arzneimittel als Injektion verwendet, können die Verabreichungen vorzugsweise durchgehend oder unterbrochen in einer täglichen Dosis von 0,001 bis 100 mg (das Gewicht eines Wirkstoffs) an einen Erwachsenen verabreicht.

Chemische Beispiele

[0053] Die vorliegende Erfindung wird nun eingehender anhand der folgenden allgemeinen Beispiele erläutert, jedoch ist der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung nicht auf diese Beispiele eingeschränkt.

Beispiel 1: Herstellung substituierter 2-Amino-3-methylpyrimidone (Verfahren 1)

1.1. Herstellung von Ethyl-3-(4-pyridyl)-3-oxopropionat

[0054] Isonikotinsäure (35,56 g, 289 mmol) wurde zu einer Lösung von 1,1'-Carbonylbis-1H-imidazol (46,98 g, 290 mmol) in Tetrahydrofuran (700 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde 1,5 Std. bei 50°C gerührt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurden Malonsäuremonoester-Kaliumsalz (51,7 g, 304 mmol) und Magnesiumchlorid (34,33 g, 361 mmol) zugegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann für 6 Std. auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde durch Zugabe von verdünnter Essigsäure gequencht. Die organische Schicht wurde mit Ethylacetat (3 Mal) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit verdünntem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, und unter reduziertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde durch Si1icagelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Ethylacetat = 2/1 bis 1/1) gereinigt, und die Umkristallisation aus Hexan-Ethylacetat ergab 41,52 g (74%) der Titelverbindung.

1.2 Herstellung von 2-(Methylthio)-6-pyridinyl-4-yl-pyrimidin-4(1H)-on

[0055] Zu einer Lösung von 5,76 g (20,7 mmol) 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfat in 48 ml Wasser wurde 4,85 g (86,52 mmol) Kaliumhydroxid gegeben. Das Gemisch wurde gerührt, und 8,0 g (41,4 mmol) Ethyl-3-(4-pyridyl)-3-oxopropionat wurde zugegeben und es wurde weitere 48 Std. gerührt.

[0056] Das Präzipitat wurde durch Filtration gewonnen und wurde mit Wasser und dann mit Ether gewaschen. Das Produkt wurde bei 90°C im Vakuum getrocknet, so dass 6,26 g, 69% weißer Feststoff erhalten wurde. Schmp.: 328–330°C

1.3. Herstellung von 3-Methyl-2-(methylthio)-6-pyridin-4-yl-pyrimidin-4(3H)-on

[0057] Zu 3,0 g (13,7 mmol) 2-Methylthio-6-(4-pyridyl)pyrimidin-4-on in 50 ml Dimethylformamid wurde 2,08 g (15,05 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, gefolgt von 0,85 ml (13,68 mmol) Methyliodid bei 0°C, und es wurde weitere 1,5 Std. gerührt.

[0058] Das Reaktionsgemisch wurde zu kaltem Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Das Lö-

sungsmittel wurde verdampft, und der resultierende Feststoff wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol (99:1 bis 90:10) eluiert wurde, so dass 2,36 g, 78% eines weißen Feststoffs erhalten wurde.

Schmp. 176–178°C

1.4. Herstellung von substituierten 2-Amino-3-methylpyrimidonen

[0059] Eine Lösung von 1 Äquivalent 3-Methyl-2-(methylthio)-6-pyridin-4-yl-pyrimidin-(3H)-on und 1,5 Äquivalennten eines Amins der Formel HNR4R5 wurde in Pyridin (0,1–1 M) suspendiert, das 3 Äquivalente DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en enthielt, und wurde 24 Std. unter Rückfluss belassen.

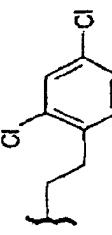
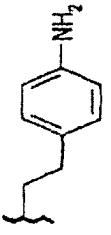
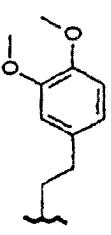
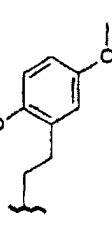
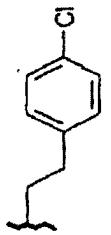
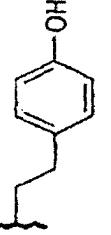
[0060] Die gekühlte Lösung wurde mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung behandelt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet und verdampft, so dass das Rohprodukt erhalten wurde, das durch Chromatographie aus Silicagel gereinigt wurde.

2. Herstellung von substituierten 2-Alkylamino-3-alkylpyrimidonen (Verfahren 2)

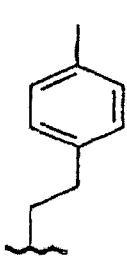
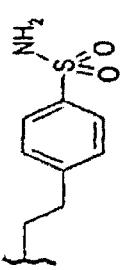
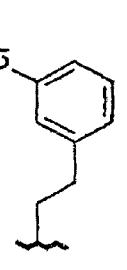
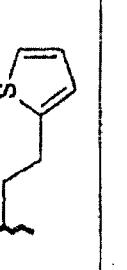
[0061] Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von substituiertem 2-Amino-3-methylpyrimidon (1 Äquivalent, 0,1 Mol) in N,N-Dimethylacetamid (0,35 ml) wurde Natriumhydrid (0,11 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 5 min gerührt, und Alkyliodid (0,1 mmol) wurde zugegeben, für weitere 20 min bei 0°C und für 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 3 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und verdampft, so dass ein Rückstand erhalten wurde, der durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt wurde.

[0062] Eine Liste der chemischen Strukturen und physikalischen Daten für die Verbindungen der vorstehend genannten Formel (I), die die vorliegende Erfindung veranschaulichen, ist in der Tabelle 1 angegeben. Die Verbindungen wurden gemäß der Beispiele hergestellt.

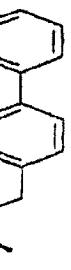
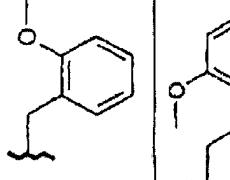
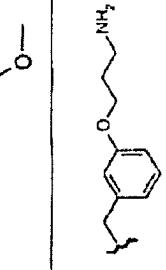
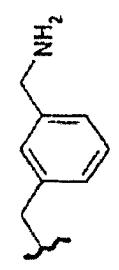
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
10	H		Me	169.5-169.7	376
11	H		Me	197.3-197.5	322
12	H		Me	187.0-187.1	367
13	H		Me	180.9-181.3	367
14	H		Me	165.3-165.5	341
15	H		Me	237.4-237.9	323

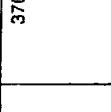
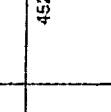
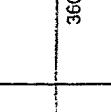
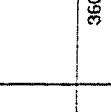
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
16	H		Me	184.7-185	321
17	H		Me	-	386
18	H		Me	162.8-163	341
19	H		Me	171.7-171.8	313
20	H		Me	-	335
21	H		Me	169.7-169.8	413

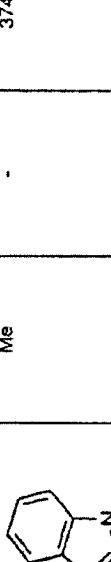
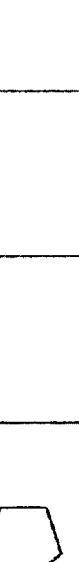
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
22	H		Me	175.4-175.6	383
23	H		Me	-	293
24	H		Me	-	323
25	Me		Me	-	381
26	H		Me	193-196(')	-
27	H		Me	193-197(')	-

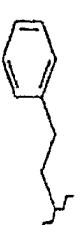
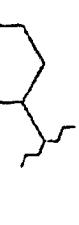
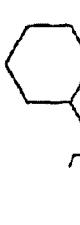
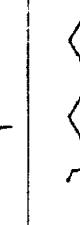
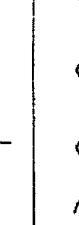
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
28	H		CH ₂ Ph	218-221	.
29	H		Me	217-218(L)	346
30	H		Me	242.7-243.0	376
31	H		Me	168.4-168.6	452
32	H		Me	217.2-217.3	360
33	H		Me	-	360

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
34	Me		Me	-	374
35	H		Me	-	271
36	H	Ei	Me	238-241 (□)	231
37	H		Me	211.5-211.8	319
38			Me	228-230 (")	271
39			Me	-	257
40	H		Me	259-262 (")	
41	H				134-136 (")
42	H				142-143 (")

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
43	H				235-238(*)
44	H				225-228(*)
45	H				246-248(*)
46	H		Me		268-270
47	H		Me		180-182
48	H		Me		157-159
49	H		Me		133-135

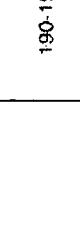
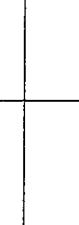
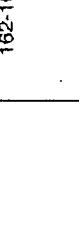
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
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

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
57	H			Me	147-150
58	H			Me	177-180
59	H			Me	110-120
60				Me	158-162'
61	H			Me	164-165
62	H			Me	159-161
63	H			Me	95-98

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
64	H			Me	107-109
65	H			Me	202-206
66	H			Me	190-194
67	H			Me	162-163
68	Me			Me	188-191 (")
69	H			Me	81-84

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
70	H			Me	107-111
71	H			Me	98-101
72	H			Me	225-232(°)
73	H			Me	198-201
74	H			Me	80-82
75	Me			Me	157-160(°)

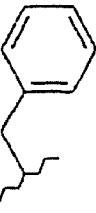
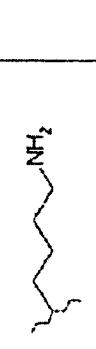
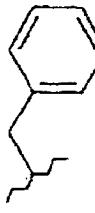
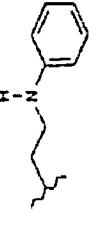
(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
76			Me		210-213(')
77	H				185-189(')
78	H		Me		122-124
79	H				123-126(')
80	H				124-127(')
81	H		Me		210-213(')
82	H				192-195(')

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺
83	H				125-127(*)
84	H				145-148(*)
85	H				198-201(*)
86	H				143-145
87	H				212-215(*)
88	H				178-180(*)
89	H				170-175(*)

(Fortsetzung)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. °C)	[M+H] ⁺
90	H				163-168dec(*)
91	H				292-298(*)
92	H			Me	162-168
93	H			Me	102-105
94	H			Me	193-194
95	H			Me	198-200(*)

Nr.	R1	R2	R4	Schmp. (°C)	[M+H] ⁺	187-189(**)	154-156dec	Alle Verbindungen sind Basen, außer (*): Dihydrochlorid, (□): Monohydrochlorid, (□): Oxalat und (***): Tartrat	
96	H		H	Me					
97				Me					

Test-Beispiel: Inhibitorische Aktivität des Arzneimittels der vorliegenden Erfindung gegen GSK3 β :

[0063] Es können zwei verschiedene Protokolle verwendet werden.

[0064] In einem ersten Protokoll: 7,5 μ M vorphosphoryliertes GS1-Peptid und 10 μ M ATP (mit 300000 cpm 33P-ATP) wurden in 25 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 0,6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0,6 mM EGTA, 0,05 mg/ml BSA-Puffer für 1 Std. bei Raumtemperatur in der Anwesenheit von GSK3 β (Gesamtreaktionsvolumen: 100 μ l) inkubiert.

[0065] In einem zweiten Protokoll: 4,1 μ M vorphosphoryliertes GS1-Peptid und 42 μ M ATP (mit 260000 cpm 33P-ATP) wurden in 80 mM Mes-NaOH), pH-Wert 6,5, 1 mM Mg-Acetat, 0,5 mM EGTA, 5 mM 2-Mercaptoethanol, 0,02% Tween 20, 10% Glycerinpuffer für 2 Std. bei Raumtemperatur in der Anwesenheit von GSK3 β inkubiert. Die Inhibitoren wurden in DMSO löslich gemacht (End-Lösungsmittel-Konzentration im Reaktionsmedium, 1%).

[0066] Die Reaktion wurde mit 100 μ l einer Lösung aus 25 g Polyphosphorsäure (85% P₂O₅ 126 ml 85% H₃PO₄, H₂O auf 500 ml und dann 1:100 vor dem Gebrauch verdünnt) gestoppt. Ein Aliquot des Reaktionsgemischs wurde dann auf Whatman P81-Kationenaustauschfilter übertragen und mit der oben beschriebenen

Lösung gespült. Die eingebaute 33P-Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitsszintillationsspektrometrie bestimmt.

[0067] Das phosphorylierte GS-1-Peptid hatte die folgende Sequenz:
NH2-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH.

[0068] Die GSK3 β -inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird ausgedrückt als IC₅₀ und als Veranschaulichung ist der Bereich der IC₅₀s der Verbindungen in der Tabelle 1 zwischen 0,1 bis 10 μ M Konzentrationen.

Formulierungs-Beispiel

(1) Tabletten

[0069] Die nachstehenden Inhaltsstoffe wurden durch ein gewöhnliches Verfahren gemischt und mit einer herkömmlichen Vorrichtung gepresst.

Verbindung von Beispiel 1	30 mg
Kristalline Cellulose	60 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	200 mg
Magnesiumstearat	4 mg

(2) Weichkapseln

[0070] Die nachstehenden Inhaltsstoffe wurden durch ein herkömmliches Verfahren gemischt und in Weichkapseln gefüllt.

Verbindung von Beispiel 1	30 mg
Olivenöl	300 mg
Lecithin	20 mg

(1) Parenterale Präparate

[0071] Die nachstehenden Inhaltsstoffe wurden durch ein gewöhnliches Verfahren gemischt, zur Herstellung von Injektionen, die in einer 1 ml-Ampulle enthalten sind.

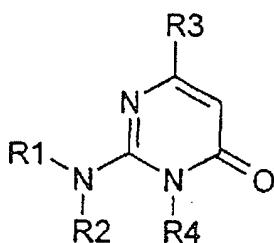
Verbindung von Beispiel 1	3	mg
Natriumchlorid	4	mg
Destilliertes Wasser zur Injektion	1	ml

Industrielle Anwendbarkeit

[0072] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben GSK3 β -inhibitorische Aktivität und eignen sich als Wirkstoff für ein Arzneimittel zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die durch anormale Aktivität von GSK3 β verursacht werden.

Patentansprüche

1. Pyrimidonderivat gemäß der Darstellung in Formel (I) oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben:



(I)

wobei:

R1 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit einer C₆₋₁₀-Arylgruppe substituiert sein kann, darstellt;

R2 eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₂₋₆-Alkenylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₃₋₆-Alkinylgruppe, die substituiert sein kann, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine C₆₋₁₀-Arylgruppe, die substituiert sein kann, darstellt;

oder R1 und R2 zusammen eine C₂₋₆-Alkylengruppe, die substituiert sein kann, bilden;

oder R1 und R2 zusammen eine Kette mit der Formel -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-X-(CH₂)₃- bilden, wobei X für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom steht, welches Substituenten aufweisen kann;

R3 eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe darstellt, die möglicherweise mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, einer C₁₋₄-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert sein kann; und

wobei X für ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom steht, welches Substituenten aufweisen kann;

R3 eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe darstellt, die möglicherweise mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, einer C₁₋₄-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert sein kann; und

R4 eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe darstellt, die möglicherweise substituiert ist, und zwar mit einer Hydroxylgruppe, mit Amino, mit einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, mit einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe oder mit einer C₆₋₁₀-Arylgruppe, die ihrerseits substituiert sein kann.

2. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß Anspruch 1, wobei R3 eine unsubstituierte 4-Pyridylgruppe darstellt.

3. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß Anspruch 1, wobei R1 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die mit einer Phenylgruppe substituiert sein kann, darstellt.

4. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß Anspruch 1, wobei R2 eine unsubstituierte C₁₋₁₀-Alkylgruppe darstellt.

5. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß Anspruch 1, wobei R2 eine substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Indanylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine C₂₋₄-Alkenylgruppe, die substituiert sein kann, darstellt.

6. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß Anspruch 1, wobei R1 und R2 zusammen eine C₂₋₆-Alkylengruppe bilden.

7. Pyrimidonderivat oder ein Salz, ein Solvat oder ein Hydrat desselben gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei R1 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die mit einer Phenylgruppe substituiert sein kann, darstellt und R2 eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit einem C₃₋₆-Cycloalkyl, einem Adamantyl, einer C₁₋₆-Alkoxygruppe, einer Hydroxylgruppe, einer Phenylthiogruppe, einem Amino, einer C₁₋₆-Monoalkylaminogruppe, einer C₂₋₁₂-Dialkylaminogruppe, einer Phenylaminogruppe, einem C₁₋₆-Acyloxy, einer Phenylgruppe, die ihrerseits substituiert sein kann, einem heterocyclischen Ring, der aus einem Indolring oder einem substituierten Indolring, einem Thiophen oder einem substituierten Thiophenring, einem Pyridinring und einem Piperidinring gewählt ist, substituiert sein kann, darstellt.

8. Pyrimidonderivat, das aus der Gruppe gewählt ist, die aus folgenden Verbindungen besteht:

2-[[2-(Phenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-y]pyrimidin-4(3H)-on,

2-[[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,

2-[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,

2-[[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,

2-[[2-(2-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Bromophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Aminophenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Methylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on
 2-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(Thiophen-2-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[4-(Phenyl)butyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Phenylmethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(4-Phenylphenyl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[(Phenylmethyl)amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2-Methoxyphenyl)methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[3-(3-Aminopropoxy)phenyl]methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[3-(Aminomethyl)phenyl]methyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2[[3-(Phenyl)propyl]amino]-3-phenylmethyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(5-Phenylmethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(7-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[[2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]methylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Cyclopentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-[(Indan-2-yl)amino]-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Piperidin-1-yl)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(Pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-6-pyridin-4-ylpyrimidin-4(3H)-on,
 2-(5-Amino-pentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-(3-phenylpropyl)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-(3-phenylpropyl)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(5-Amino-pentylamino)-3-phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-Phenethyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Cyclohexylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Butylamino-3-methyl-o-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-pentylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Hexylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Heptylamino-3-methyl-o-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-octylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-nonylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-Decylamino-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(2-Cyclohexyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-methyl-butylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(Cyclohexylmethyl-amino)-3-methyl-o-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-propoxy-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Cyclohexyl-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Ethoxy-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[(5-Amino-pentyl)-phenethyl-amino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(5-Hydroxy-pentylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Hydroxy-butylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(3-Isopropoxy-propylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-propoxy-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,

2-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(2-Cyclopentyl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[(3-Cyclohexylpropyl)-methyl-amino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(1-Methyl-6-oxo-4-pyridin-4-yl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-1-phenylethylacetat,
 2-(2-Adamantan-1-yl-ethylamino)-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[3-(3-Hydroxy-propoxy)-benzylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-[3-(2-piperidin-4-yl-ethoxy)-benzylamino]-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-{3-[(1-Methyl-6-oxo-4-pyridin-4-yl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-ylamino)-methyl]-phenoxy}-propylacetat,
 2-[3-(3-Dimethylamino-propoxy)-benzylamino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-{methyl-[2-(4-methylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-amino}-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-[(4-Aminobutyl)-phenethyl-amino]-3-methyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(3-Aminopropyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(5-Amino-pentyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(4-Aminobutyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-6-pyridin-4-yl-2-[3-(3-pyridin-4-yl-propoxy)-benzylamino]-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(6-Aminohexyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(6-Aminohexyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Aminoethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(3-Aminopropyl)-2-[2-(2-methoxyphenyl)-ethylamino]-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Hydroxyethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(5-Aminopentyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-(4-Aminobutyl)-2-phenethylamino-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(4-Amino-butylamino)-3-benzyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 2-(6-Amino-hexylamino)-3-benzyl-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenylthio-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenylamino-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(2-phenoxy-ethylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-phenyl-allylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on,
 3-Methyl-2-(3-phenyl-propylamino)-6-pyridin-4-yl-3H-pyrimidin-4-on, und
 3-Methyl-6-pyridin-4-yl-2(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-3H-pyrimidin-4-on
 oder einem Salz, einem Solvat oder einem Hydrat dieser Verbindungen.

9. Arzneimittel, welches als Wirkstoff eine Substanz umfasst, die aus der Gruppe gewählt ist, die aus einem Pyrimidonderivat gemäß Anspruch 1 besteht.

10. GSK3 β -Hemmer, der aus der Gruppe der Pyrimidonderivate gemäß der Darstellung in Formel (I) oder deren Salzen oder einem Solvat derselben oder einem Hydrat derselben gemäß Anspruch 1 gewählt ist.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung einer Krankheit, die durch eine anormale GSK3 β -Aktivität verursacht wird.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung einer neurodegenerativen Krankheit.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Krankheit aus der Gruppe gewählt ist, die aus der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit, Tauopathien, vaskulärer Demenz; akutem Schlaganfall, traumatischen Verletzungen; Störungen in den Blutgefäßen des Gehirns, Trauma des Hirnmarks, Trauma des Rückenmarks; peripheren Neuropathien, Retinopathien oder Glaukom besteht.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur vorbeugenden und/oder therapeutischen Behandlung von nicht-insulinabhängigem Diabetes; Fettleibigkeit; manisch-depressiver Krankheit; Schizophrenie; Haarausfall; oder Krebserkrankungen.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei es sich bei der Krebserkrankung um Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Schilddrüsenkrebs, T- oder B-Zellenleukämie oder virusinduzierte Tumoren handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen