



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 32 611 T2 2007.10.11**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 073 637 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 32 611.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03023**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 924 870.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/055676**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 213/73 (2006.01)**

**A61K 31/44 (2006.01)**

**C07F 1/02 (2006.01)**

**C07D 213/74 (2006.01)**

**C07D 213/75 (2006.01)**

**C07D 417/06 (2006.01)**

**C07D 401/06 (2006.01)**

**C07D 405/06 (2006.01)**

**C07D 409/06 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**83082 P 27.04.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**Institut Curie, Paris, FR; Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, FR**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BISAGNI, Emile, F-91400 Orsay, FR; DOLLE, Valerie, F-91400 Orsay, FR; NGUYEN, Hung, Chi, F-91300 Massy, FR; MONNERET, Claude, F-75012 Paris, FR; GRIERSON, David, F-78350 Buc, FR; AUBERTIN, Anne-Marie, F-67000 Strasbourg, FR**

(54) Bezeichnung: **3-(AMINO- ODER AMINOALKYL)PYRIDINON-DERIVATE UND IHRE ANWENDUNG BEI DER BEHANDLUNG VON MIT HIV ZUSAMMENHÄNGENDEN KRANKHEITEN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist mit 3-(Amino- oder Aminoalkyl)pyridinon-Derivaten befasst, welche die reverse Transkriptase des humanen Immundefizienzvirus (HIV) inhibieren.

**[0002]** Sie betrifft darüber hinaus die Verwendung solcher Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit HIV stehen.

**[0003]** Darüber hinaus betrifft sie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

**[0004]** Es ist bekannt, dass einige Pyrimidinon- und Pyridinon-Derivate die reverse Transkriptase von HIV inhibieren.

**[0005]** Insbesondere sind Derivate von 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymin (HEPT) für ihre inhibitorischen Eigenschaften gegen die HIV1-reverse Transkriptase gut bekannt.

**[0006]** Die europäische Patentanmeldung EP-0 462 800 (Merck and Company Inc.) offenbart Pyridinone, die an Position 3 mit einer Aryl- oder heterocyclischen Gruppe substituiert sind, verknüpft mit dem Pyridinonring durch eine Kette.

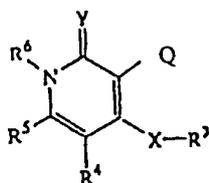
**[0007]** Unglücklicherweise sind Stämme aufgetaucht, die gegenüber diesen Verbindungen resistent sind. Somit ist ihre Verwendung in therapeutischen Behandlungen fraglich. 4-Arylthiopyridinone wurden vor kurzem von DOLLE et al. (1995, J. Med. Chem., 38, 4679–4686) und in der entsprechenden PCT-Patentanmeldung WO 97/05 113 veröffentlicht. Ihre Aktivitäten bzw. Wirksamkeiten sind jedoch noch mäßig und ihre Verwendung in der Humantherapie könnte zum Entstehen resistenter Stämme führen.

**[0008]** Die aktivsten bzw. wirksamsten darin offenbarten Thiopyridinone haben eine 50%-Inhibitionskonzentration der Virusvervielfältigung ( $IC_{50}$ ) für Nevirapin-resistente Stämme von etwa 260 nM.

**[0009]** Die Erfinder haben eine neue Pyridinon-Derivat-Familie gefunden, die bessere HIV-inhibitorische Eigenschaften zeigt.

**[0010]** Sie haben darüber hinaus ein neues Verfahren zum Erhalten dieser Verbindungen gefunden.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen mit der folgenden allgemeinen Formel I



FORMEL (I)

worin:

– Q gleich  $-NR_1R_2$  oder  $-R_0NR_1R_2$  ist, worin:

\*  $R_0$  gleich  $C_{1-6}$ -Alkandyl ist;

\*  $R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-6}$ -Alkenyl sind;

wobei  $C_{1-6}$ -Alkyl und  $C_{3-6}$ -Alkenyl substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, Aryloxy, Arylthio, Amino, Mono- oder Di( $C_{1-4}$ -Alkyl)amino und Aryl; oder

\*  $R_1$  und  $R_2$  zusammen genommen einen zweiwertigen Rest  $-R_1-R_2-$  bilden können, wobei  $-R_1-R_2-$  gleich  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2NR_7-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(NHR_7)-(CH_2)_2$  oder  $-(CH_2)_n$  ist, worin  $R_7$  gleich Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl ist und n gleich 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

–  $R_3$  gleich Aryl oder ein monozyklischer oder bicyklischer Heterozyklus ist, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolanyl, Furanyl, Thienyl, Imidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl; wobei der monozyklische oder bicyklische Heterozyklus gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem, zwei oder drei Substituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Dimethylenoxy oder Phenyl,

–  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig gleich Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy- $C_{1-4}$ -alkyl, Amino, Mono- oder Di( $C_{1-4}$ -Alkyl)amino, Formyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl, Carboxyl,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy-

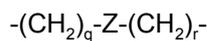
carbonyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl sind; wobei C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Alkenyl substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Aryloxy, Arylthio, Amino, Mono- oder Di(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)amino und Aryl; oder

– R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> bilden zusammen genommen einen zweiwertigen Rest der Formel -R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-, wobei -R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>- gleich -CH=CH-CH=CH- oder -(CCH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- ist, wobei t gleich 3 oder 4 ist;

– R<sub>6</sub> gleich Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Amino, Mono- oder Di(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)amino oder Alkylaryl ist;

– Y gleich O oder S ist;

– X gleich ein Rest ist der Formel:



oder -CO

worin p gleich 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

q gleich 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

r gleich 0, 1, 2 oder 3 ist;

-Z gleich NR<sub>8</sub>, C(=O), CHOH, CHNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; CF<sub>2</sub>, O, S oder CH=CH ist; wobei R<sub>8</sub> und

R<sub>9</sub> jeweils unabhängig gleich Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl sind; oder

N-Oxide, stereochemisch isomere Formen oder pharmazeutisch verträgliche Additionssalze davon.

**[0012]** Wie in den vorhergehenden Definitionen und hierin nachstehend verwendet, definiert Halogen Fluor, Chlor, Brom und Iod; C<sub>1-4</sub>-Alkyl definiert gerad- und verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und dergleichen; C<sub>1-6</sub>-Alkyl soll C<sub>1-4</sub>-Alkyl und die höheren Homologen davon einschließen, enthaltend 5 bis 6 Kohlenstoffatome, wie z.B. Pentyl, Hexyl oder dergleichen; C<sub>3-6</sub>-Alkenyl definiert gerad- und verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffreste, enthaltend eine Doppelbindung und mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl und dergleichen; und das Kohlenstoffatom des C<sub>3-6</sub>-Alkenyls, welches mit einem Stickstoffatom verbunden ist, ist vorzugsweise gesättigt; C<sub>1-6</sub>-Alkandiyl definiert bivalente bzw. zweiwertige gerad- und verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl, 1,5-Pentandiyl, 1,6-Hexandiyl und dergleichen. Der Begriff <<C(=O)>> bezieht sich auf eine Carbonylgruppe. Aryl ist Phenyl oder Phenyl, substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, Halogen und Trifluormethyl.

**[0013]** Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind jene, in denen X gleich -CH<sub>2</sub>- oder C(=O) ist und R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe ist, substituiert mit zwei Methylgruppen, und die am stärksten bevorzugten von diesen sind jene, worin R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe ist, in jeder meta-Position mit zwei Methylgruppen substituiert.

**[0014]** Vorzugsweise sind in den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils eine Methylgruppe, ist R<sub>4</sub> eine Ethylgruppe, ist R<sub>5</sub> eine Methylgruppe und/oder ist R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom.

**[0015]** Die am stärksten bevorzugte Verbindung dieser Erfindung ist 3-Dimethylamino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on.

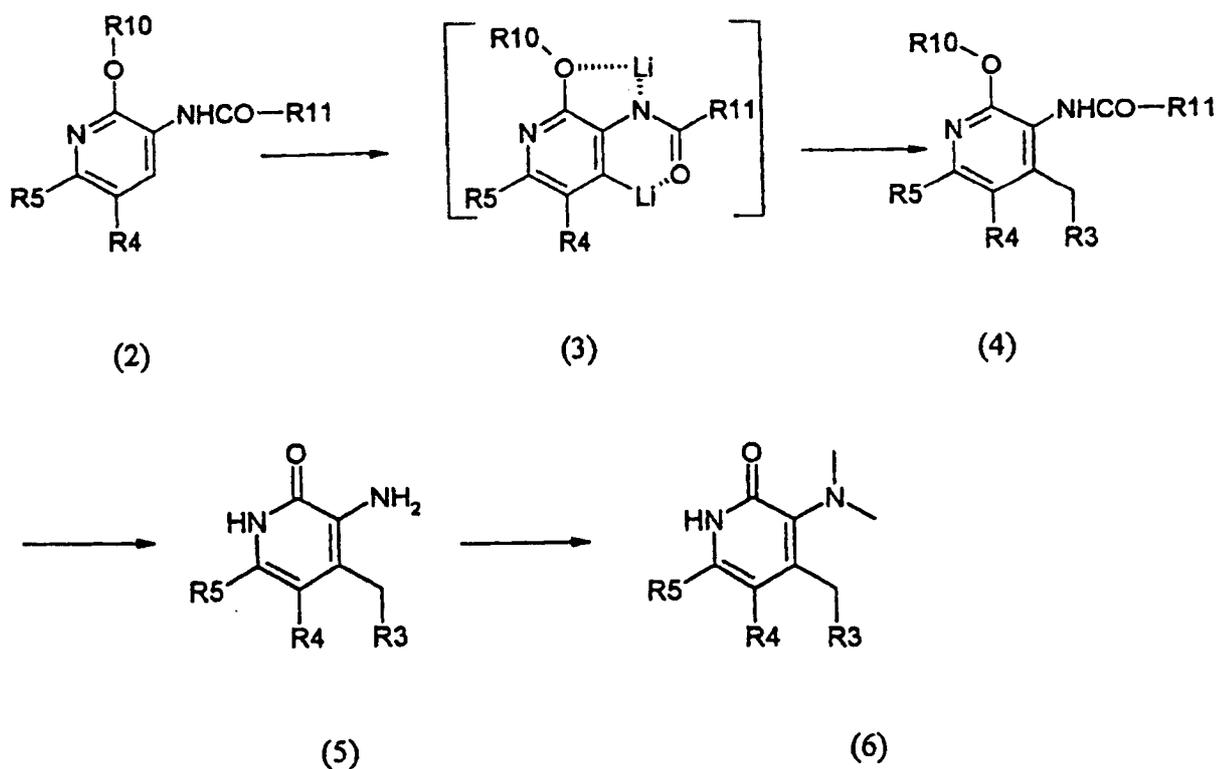
**[0016]** Die Verbindungen, in denen X gleich -CH<sub>2</sub>- ist, R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist, Y gleich O ist und R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom ist, können durch das allgemeine Verfahren, das in Schema 1 dargestellt ist, erhalten werden.

**[0017]** Dieses erste Verfahren umfasst die folgenden Schritte:

- Umsetzung eines in 2-Position mit einer Alkoxygruppe und in 3-Position mit einer Amidoalkylgruppe substituierten Pyridins (2) mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Lithium, wobei ein Lithiumderivat (3) des Pyridins erhalten wird;
- Überführen des Lithiumderivates (3) in ein Organokupferreagens durch dessen Umsetzung mit einem mittels CuI und Dimethylsulfid gebildeten Komplex;
- Erhalten eines Pyridinons (4) durch Umsetzung des Organokupfer-Reagens mit einem gegebenenfalls substituierten Benzylhalogenid;
- Hydrolysieren des geschützten Pyridinons (4) und Erhalten des entschützten Pyridinons (5);
- Substituieren der 3-Aminogruppe des Pyridinons (5) und Erhalten des Pyridinons (6).

[0018] Dieses erste Verfahren ist in dem Reaktionsschema I hierin nachstehend zusammengefasst.

SCHEMA I



[0019] In diesem Verfahren sind  $R_{10}$  und  $R_{11}$  unabhängig  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl. In einer bevorzugten Ausführungsform ist  $R_{10}$  eine Methylgruppe und  $R_{11}$  ist eine tert.-Butylgruppe.

[0020] Das  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-Lithium, welches mit dem Pyridin (2) umgesetzt wurde, kann ein n-Butyllithium sein.

[0021] Das in Schritt c) verwendete, gegebenenfalls substituierte Benzylhalogenid ist bevorzugt Benzylbromid.

[0022] Die Hydrolyse des geschützten Pyridinons (4), welche in seiner Entschützung resultiert, wird vorteilhafterweise durch Hinzufügen von Salzsäure zu dem Pyridinon (4) und Erhitzen des Gemisches unter Rückfluss erhalten.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Aminogruppe in 3-Position des Pyridinonrings, geschützt während des Schritts (d), durch Alkylierung mittels Eschweiler-Clarke-Reaktion substituiert.

[0024] Verbindungen, worin X gleich  $-(CH_2)_q-Z-(CH_2)_r-$  ist, Y gleich O ist,  $R_3$  eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist und  $R_6$  ein Wasserstoffatom ist, können durch ein ähnliches Verfahren erhalten werden.

[0025] Verbindungen, worin X gleich  $C(=O)$  oder  $-CH_2-$  ist, Y gleich O ist,  $R_3$  eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist und  $R_6$  ein Wasserstoffatom ist, können durch ein zweites Verfahren erhalten werden.

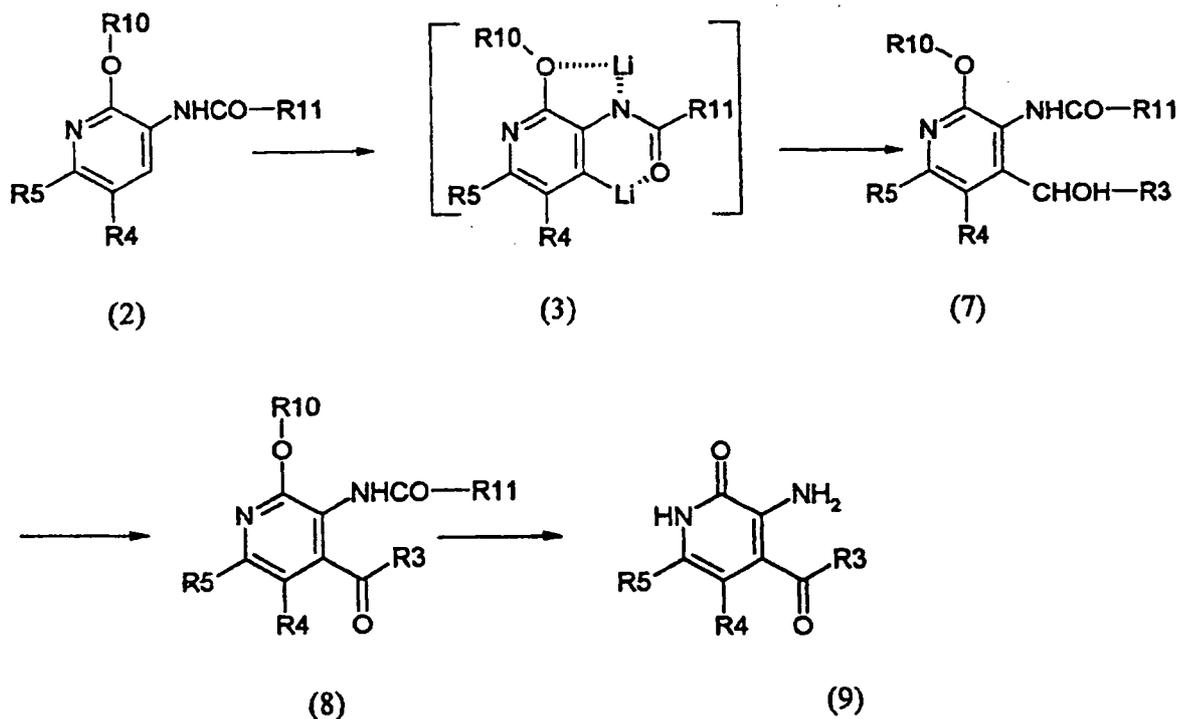
[0026] In diesem zweiten Verfahren wird das Lithiumderivat (3) mit einem gegebenenfalls substituierten Benzaldehyd umgesetzt, um die Intermediate der Formel (7) zu erhalten.

[0027] Das Intermediat (7) wird zum Intermediat (8) oxidiert.

[0028] Das Intermediat (8) wird danach durch Hydrolyse entschützt, wie im ersten Verfahren, um das Pyridinon (9) der allgemeinen Formel I zu erhalten.

[0029] Dieses zweite Verfahren ist in dem Reaktionsschema II hierin nachstehend zusammengefasst.

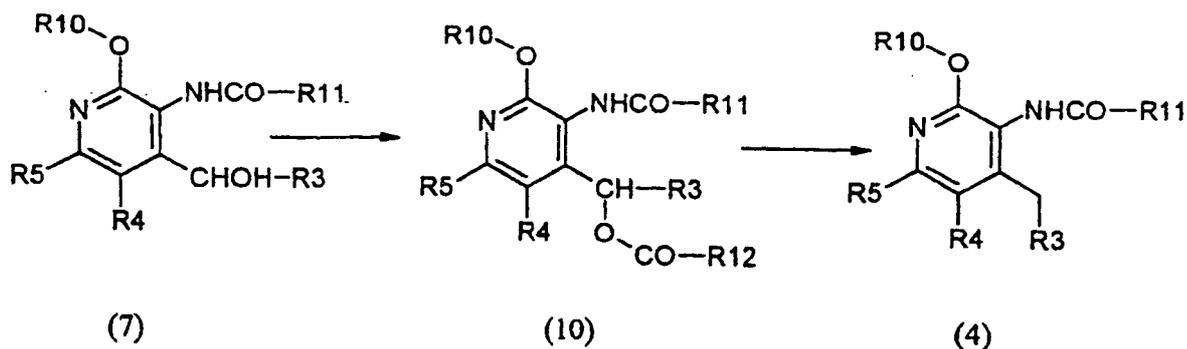
## Reaktionsschema II



[0030] Vorzugsweise wird die Oxidation des Intermediats (7) in Gegenwart von Mangandioxid durchgeführt.

[0031] Das Intermediat (7) kann auch in den entsprechenden Ester (10) transformiert werden, worin R<sub>12</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe ist, dessen Hydrogenolyse das Pyridinon (4) in besseren Ausbeuten bereitstellt. Vorzugsweise wird der Ester (10), worin R<sub>12</sub> CH<sub>3</sub> ist, durch Behandlung des Intermediates (7) mit Essigsäureanhydrid hergestellt. Die Hydrogenolyse wird nachfolgend unter Wasserstoffatmosphäre und in Gegenwart eines Katalysators, insbesondere 30%-Palladium-Kohle (30% paladized charcoal) durchgeführt. Dieses Verfahren ist in dem Reaktionsschema III zusammengefasst.

## Reaktionsschema III



[0032] Andere Verbindungen der allgemeinen Formel I und worin X gleich (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- oder C(=O) ist, und R<sub>3</sub> etwas anderes als Phenyl ist und R<sub>6</sub> etwas anderes als Wasserstoff ist, können durch diese Verfahren erhalten werden, wobei diese in angemessener Weise durch den Fachmann auf dem Gebiet angepasst werden.

[0033] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, in denen X gleich S ist, können durch das Verfahren erhalten werden, das in dem Artikel von DOLLE et al. (1995, zuvor zitiert) oder in der entsprechenden Patentanmeldung WO 97/05 113 beschrieben wurde, wobei die Inhalte davon in der vorliegenden Anmeldung eingeschlossen sind.

[0034] Die Verbindungen können auch durch andere Verfahren erhalten werden, die dem Fachmann auf dem

Gebiet bekannt sind.

**[0035]** Die vorliegende Erfindung betrifft darüber hinaus die Intermediate der hierin oben offenbarten Verfahren. Insbesondere betrifft sie das Lithiumderivat der Formel (3).

**[0036]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich bei der Inhibierung der reversen Transkriptase von HIV und insbesondere der HIV-1-reversen Transkriptase und bei der Prävention oder Behandlung einer Infektion durch das humane Immundefizienzvirus (HIV) und von Erkrankungen, die mit HIV im Zusammenhang stehen, wie AIDS.

**[0037]** Für diese Zwecke können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oral, parenteral (einschließlich subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusions-Techniken) mittels Inhalationsspray oder rektal in Dosierungseinheits-Formulierungen, die pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Adjuvantien und Vehikel enthalten, verabreicht werden.

**[0038]** Somit ist eine andere Aufgabe bzw. ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren und eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Erkrankungen, die mit HIV in Zusammenhang stehen, HIV-Infektion und insbesondere AIDS.

**[0039]** Die Erfindung betrifft also diese Verbindungen zur Verwendung als Medikament und ihre Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen, die mit HIV in Zusammenhang stehen, HIV-Infektion und insbesondere AIDS.

**[0040]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von oralverabreichbaren Suspensionen oder Tabletten, Nasensprays, sterilen injizierbaren Präparationen oder Suppositorien sein.

**[0041]** Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, ohne dadurch eingeschränkt zu sein.

#### BEISPIELE:

#### BEISPIEL 1

Herstellung von 3-Dimethylamino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on.

1) 5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin.

**[0042]** Diese Verbindung wurde hergestellt, wie durch DOLLE et al. (1997, Tetrahedron, BD. 53, Nr. 37, 12.505–12.524) gezeigt. Der Inhalt dieses Artikels ist hierin durch Bezugnahme eingeschlossen.

**[0043]** 3,68 g 3-Amino-5-ethyl-2-methoxy-6-methylpyridin (22,14 mmol), erhalten wie von HOFFMAN et al. (1993, J. Med. Chem., 36, 953–966) gezeigt, wurden in einem Gemisch aus Dichlormethan (260 ml) und Triethylamin (3,39 ml) gelöst. Das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt und 3,00 ml Trimethylacetylchlorid wurden tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C 15 min lang gerührt und dann mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 3 × 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan als Eluent aufgereinigt, um 5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin zu ergeben (5,31 g; 96%). Elementaranalyse, berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; C, 67,17; H, 8,86; N, 11,19; O 12,78; gefunden: C 67,11; H, 8,56; N, 10,91; O, 12,67.

2) 4-(3,5-Dimethylbenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin.

i) Durch Lithiierung von 5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin:

**[0044]** 5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin und 3,5-Dimethylbenzylbromid wurden in Gegenwart von Phosphorpentoxid unter Vakuum bei Raumtemperatur 24 Stunden lang getrocknet. Kupferiodid (Cu<sup>I</sup>) wurde in Gegenwart von Phosphorpentoxid unter Vakuum bei 50°C 24 Stunden lang getrocknet. 5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin (1,06 g) und frisch destilliertes Tetramethylethyldiamin (TMDEA) (2,24 ml) wurden in trockenem Tetrahydrofuran (THF) (26 ml) gelöst und das Gemisch wurde auf –78°C unter einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 9,26 ml) wurden tropfenweise hinzuge-

fügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt.

**[0045]** Cu<sup>I</sup>: Dimethylsulfidkomplex, hergestellt durch Hinzufügen von Dimethylsulfid (14 ml) zu einer Suspension von Kupferiodid (2,82 g) in trockenem THF (52 ml) bei -78°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre, wurde dann tropfenweise zu dem Gemisch bei -78°C hinzugefügt. Das Gemisch wurde bei 0°C 30 min lang gerührt und wiederum auf -78°C abgekühlt, um das Hinzufügen bzw. die Addition von 3,5-Dimethylbenzylbromid (3,81 g), gelöst in THF (4 ml), zu ermöglichen. Das resultierende Gemisch wurde bei 0°C 3 Stunden lang und bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt. 16 ml Wasser und 20 ml 28%iges wässriges Ammoniumhydroxid wurden hinzugefügt. Die wässrige Schicht wurde mit 3 × 80 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 40 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan-Ethylacetat (1:0 bis 8:2) als Eluent unter Erhalt von 4-(3,5-Dimethylbenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin (577 mg, 37%) Smp. 138–139°C, gereinigt.

ii) Durch Hydrogenolyse von ± (5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin-4-yl)-(3,5-dimethylphenyl)methylacetat.

(+,-)(5-Ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin-4-yl)-(3,5-dimethylphenyl)methylacetat.

**[0046]** 8,34 g (+,-)-(3,5-Dimethylphenyl)-(5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin-4-yl)methanol, hergestellt wie unten beschrieben, wurden in Pyridin (200 ml) aufgelöst und zu Essigsäureanhydrid (10,24 ml) hinzugefügt und die Lösung wurde 1,5 h lang bei Raumtemperatur und 60 h lang bei 60°C gerührt. Zusätzliche 10,24 ml Essigsäureanhydrid (108,51 mmol) wurden hinzugefügt und das Erwärmen auf 60°C wurde 24 h lang fortgesetzt. Das Pyridin wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde in 500 ml Ethylacetat aufgenommen. Die organische Schicht wurde mit 170 ml einer wässrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, 170 ml Wasser und 170 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan-Ethanol (1:0 bis 95:5) unter Erhalt der Titelverbindung (8,78 g, 95%) Smp. 70–71°C, gereinigt.

**[0047]** Ein Gemisch aus dieser Verbindung (850 mg) und von Pd-C (30%, 850 mg) in Essigsäure-Wasser-Dioxan (42,5 ml, 2:1:2, v/v/v) wurde bei Raumtemperatur 24 h lang unter 10 atm Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und es wurde mit Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate wurde unter vermindertem Druck unter Erhalt von 4-(3,5-Dimethylbenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin (726 mg, 99%), welches identisch mit der in Beispiel 1.2.i) hergestellten Verbindung ist, abgedampft. 3) 3-Amino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on 3M wässrige Salzsäure (150 ml) wurde zu einer Suspension von 4-(3,5-Dimethylbenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pivaloylaminopyridin (2,36 g) in Wasser (300 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 3,5 h lang unter Rückfluss erhitzt und dann 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch Hinzufügen von konzentriertem Ammoniumhydroxid basisch gemacht und sie wurde mit 3 × 800 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 110 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck unter Erhalt von 3-Amino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on (1,79 g, 100%), Smp. 204–205°C, konzentriert.

4) 3-Dimethylamino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on

**[0048]** Zu einer gerührten Lösung von 3-Amino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on (200 mg) und 37% wässrigem Formaldehyd (0,60 ml) in 5 ml Acetonitril wurden 139 mg Natriumcyanoborhydrid hinzugefügt. Eisessig (0,07 ml) wurde tropfenweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzliche 0,07 ml Eisessig wurden hinzugefügt und das Rühren wurde 30 Minuten lang fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und 15 ml Ether wurden zu dem resultierenden Rückstand zugefügt. Die organische Schicht wurde mit 3 × 30 ml 1N wässrigem Kaliumhydroxid und 3 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck unter Erhalt von 3-Dimethylamino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on (200 mg, 91%), Smp. 229–230°C, konzentriert.

BEISPIEL 2: 1) Biologische Aktivität bzw. Wirksamkeit der Verbindung gemäß Beispiel 1.

## 1. Material und Methoden

**[0049]** Die antivirale Aktivität bzw. Wirksamkeit, die Expression und Aufreinigung des rekombinanten HIV-RT-Enzyms, die Aktivitäten der reversen Transkriptase und die Inhibierung von RT wurden wie in WO 97/05 113 beschrieben bewertet.

**[0050]** Die viruzide Wirkung gegen Retroviren („retrovirucidal effect“) und die reverse Transkription wurden, wie hierin nachstehend beschrieben, gemessen.

### 1.1. Viruzide Wirkung gegen Retroviren

**[0051]** HIV-1-Virus suspensionen wurden durch Cokultur von MT4-Zellen und H9-Zellen erhalten, welche chronisch durch das HIV-I<sub>Lai</sub>-Isolat infiziert waren. 200 µl eines Zellüberstandes, enthaltend Viruspartikel (HIV-I<sub>Lai</sub>: 100 TCID<sub>50</sub>) wurden bei Raumtemperatur mit verschiedenen Konzentrationen verschiedener Inhibitoren inkubiert. Nach 3 Stunden wurden die Virionen durch eine 0,02 µm-Anopore-Membran in 1,5 ml Vectaspin-Röhrchen (Whatman) für 10 Minuten bei 5000 g gewaschen. Jeder der drei nachfolgenden Waschschriffe wurde bei den gleichen Bedingungen durchgeführt, nachdem das Viruskonzentrat mit 500 µl RPMI-Medium wieder aufgefüllt worden war. Dann wurde das Viruskonzentrat auf das ursprüngliche Volumen mit RPMI plus 10% fötales Kälberserum (FCS) eingestellt. Die verbleibende Infektiosität wurde an P4-Zellen untersucht, wie durch CHARNEAU et al. (1994, J. Mol. Biol., 241, 651–662) beschrieben. Kurz gesagt wurden die P4-Zellen unter Verwendung von 100 µl DMEM-Medium plus 10% FCS in 96-Multi-Well-Platten („96 plate multi-wells“) mit 20 × 10<sup>5</sup> Zellen/ml ausplattiert. Nach einer Übernacht-Inkubation bei 37°C wurde der Überstand verworfen und die Viruspräparation (200 µl) wurde hinzugefügt. Einen Tag später wurden die Wells dreimal in PBS gewaschen. Jedes Well wurde mit 200 µl eines Reaktionspuffers, enthaltend 50 mM Tris-HCl, pH 8,5, 100 mM 2-Mercaptoethanol, 0,05% Triton X-100 und 5 mM 4-Methylumbelliferyl-β-Dgalactopyranosid (MUG), wieder aufgefüllt. Nach 3 Stunden bei 37°C wurde der Level der Reaktion in einem Fluoreszenz-Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen.

### 1.2) Reverse Transkription.

**[0052]** Das Plasmid pAV4, enthaltend das 50-997 HIV-1-Nucleotidfragment (MAL-Stamm) in pSP64, unter der Kontrolle des Bakteriophagen T7-Promotors wurde freundlicherweise von Dr. J.L. DARLIX (INSERM-Lyon, Frankreich) zur Verfügung gestellt. E. coli HB 101 recA<sup>-</sup> wurde zur Plasmidvervielfältigung verwendet. Nach dem Verdau dieses Klon mit PstI und in vitro-Transkription unter Verwendung von T7-RNA-Polymerase wurde ein genomisches RNA-Fragment von HIV-1, beginnend an Position +50 der MAL-Sequenz, erhalten. Die in vitro-Transkription unter von T7-RNA-Polymerase wurde wie folgt durchgeführt. Drei µg linearisierte Plasmid-DNA wurden in 100 µl von 40 M Tris-HCl, pH 8,0, 8 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Spermidin, 25 mM NaCl, 10 mM Dithiothreitol, 0,5 mM jedes Ribonucleosidtriphosphats mit 100 Unit T7-RNA-Polymerase und in Gegenwart von 20 Unit von humanem Plazenta-Ribonuklease-Inhibitor 2 Stunden lang bei 37°C transkribiert. Nach Behandlung mit 12 Unit Rnase-freier Dnase I (für 10 Minuten bei 37°C) wurden die RNA-Transkripte mit 1 Volumen Phenol/Chloroform/Isoamylalkohol (24:24:1) und mit Chloroform extrahiert und in 2,5 Volumina Ethanol und 0,3 M Anunoniumacetat (pH 5,5) präzipitiert.

**[0053]** Die reverse Transkription wurden in einem Gesamtvolumen von 50 µl, enthaltend 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 6 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM Dithiothreitol, 12 mM NaCl, 150 nM HIV-I-RNA und entweder 200 nM eines synthetischen Oligodesoxynucleotid-Primers (18-mer ODN), komplementär zu dem PBS der HIV-1-RNA, oder 200 nM tRNA<sub>Lys3</sub>, durchgeführt. Wenn 18-mer ODN als Primer verwendet wurde, wurde die Inkubation bei 37°C mit der Matrize und 300 nM RT durchgeführt. Nach 30 Minuten wurden 10 µ Ci[α-<sup>32</sup>P]dGTP (3000 Ci/mmol) und 0,1 mM jedes dNTP hinzugefügt und die Inkubation lief 30 Minuten lang bei 37°C ab. Bei tRNA<sup>Lys3</sup> als Primer wurden die gleichen Bedingungen mit der Ausnahme verwendet, dass tRNA und RNA durch Erhitzen für 2 Minuten auf 90°C prähybridisiert wurden und sie dann langsam abgekühlt wurden. Die Proben wurden mit Phenol-Chloroform extrahiert und mittels Ethanol-Präzipitation gesammelt. Die Reaktionsprodukte wurden auf 8% Polyacrylamid-TBE (90 mM Tris, pH 8,3, 90 mM Borat, 2 mM EDTA)-7M Harnstoff-Gelen analysiert.

## ERGEBNISSE

**[0054]** Die antivirale Aktivität bzw. Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Beispiel 1 wurde an verschiedenen Stämmen getestet.

**[0055]** Beim HIV-LAI-Wildtyp zeigte diese Verbindung die folgenden Aktivitäten: IC<sub>50</sub> = 0,2 nM; CC<sub>50</sub> > 10<sup>5</sup> nM (S.I. > 33,333).

**[0056]** Bei einem Novirapin-resistenten HIV-1-Stamm waren die Aktivitäten der Verbindung von Beispiel 1 wie folgt:

IC<sub>50</sub> > 10<sup>4</sup> nM

CC<sub>50</sub> > 10<sup>4</sup> nM

**[0057]** Die Verbindung von Beispiel 1 wurde auch an verschiedenen HIV-Stämmen und primären Zellkulturen getestet. Die Tabelle 1 veranschaulicht die Aktivität dieser Verbindung bei diesen Stämmen.

**[0058]** Die viruzide Wirkung bei Retroviren der Verbindung gemäß b1 wurde getestet. Tabelle 2 veranschaulicht diese Wirkung bei verschiedenen Dosen dieser Verbindung.

**[0059]** Die IC<sub>50</sub> der Verbindung von Beispiel 1 für die Inhibierung der reversen Transkriptase ist 20 nM.

TABELLE 1 – Anti-HIV-1-Aktivität der Verbindung von Beispiel 1 bei verschiedenen HIV-Stämmen und primären Zellkulturen IC<sub>50</sub> (nM)/CC<sub>50</sub> (nM)

Verbindung	HIV-1 IIIB/MT4	HIV-1 AZTres./ MT4	HIV-1 IIIB/ PBMC	HIV-2 D 194/ PBMC	HIV-1 Bal/Mono/ Makro- phagen
Beispiel 1	2,4/>1000	0,2/>1000	0,58/>1000	>1000/>1000	0,004/>1000

TABELLE 2 – Inhibierung der Infektiosität der Verbindung von Beispiel 1

Dosierung der Verbindung von Beispiel 1	% Inhibierung der Infektiosität
10 nM	26%
100 nM	46%
1 µm	83%
10 µm	99%

BEISPIEL 3: Andere 3-(Amino- oder Aminoalkyl)pyridinon-Derivate und ihre viruzide Aktivität bzw. Wirksamkeit bei Retroviren gegen zwei verschiedene HIV-1-Stämme.

### 3.1 Verbindungen:

**[0060]** Weitere Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) (Verbindungen Nr. 1–25, 27–108, 110–125, 127–145 und 147–203) sowie vier Intermediat-Verbindungen, die zur Synthese verwendet wurden (Verbindungen Nr. 26, 109, 126 und 146) wurden synthetisiert und sind in Tabelle 3 unten aufgelistet.

**[0061]** Die Bedeutung jeder der Gruppen Y, Q und R3–R6 ist für jedes beispielhaft dargestellte Pyridinon-Derivat definiert.

### 3.2. VIRUZIDE WIRKUNG GEGEN RETROVIREN

**[0062]** Die viruzide Wirkung gegen Retroviren jedes Pyridinon-Derivates, welches in Tabelle 3 aufgelistet ist, wurde gemäß der Lehren von Beispiel 2 mit der Ausnahme untersucht, dass die antivirale Wirkung an den folgenden HIV-1-Stämmen getestet wurde:

a) HIV-1-Stamm IIIB (siehe Beispiel 2);

b) HIV-1-Stamm 103N, welcher ein Mutantenstamm ist, der eine Punktmutation in dem Gen der reversen

Transkriptase trägt, was zu einem Enzym führt, indem der initiale Lys-103-Rest durch einen Asn-Rest ersetzt ist.

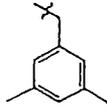
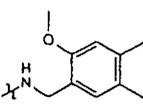
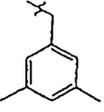
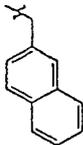
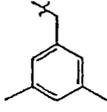
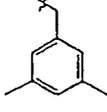
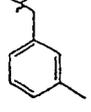
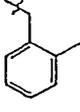
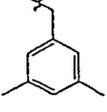
**[0063]** Der HIV-1 103 N-Stamm weist Resistenz gegenüber dem reverse Transkriptase-Inhibitor TIBO R82913 (BALZARINI J. et al., 1993, Virology, 192:246–253) auf. Der HIV-1 103 N-Stamm wurde auch von SAHLBERG et al. (1998, Antiviral Res., 37(3): ASS) und BALZARINI et al. (1996, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(6): 1454–1466) beschrieben.

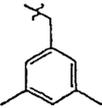
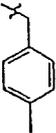
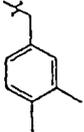
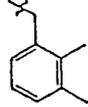
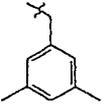
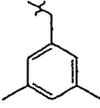
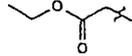
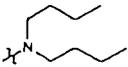
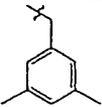
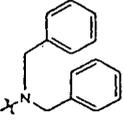
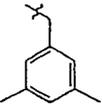
**[0064]** Die Ergebnisse sind als  $pIC_{50}$  ( $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ ) jeder der Verbindungen hinsichtlich jedes der HIV-1-Stämme IIIB und 103N ausgedrückt. Da der  $pIC_{50}$  Wert von Verbindung Nr. 1 hinsichtlich HIV-1 IIIB 7.6999 ist, kann somit der  $IC_{50}$  direkt als gleich  $10^{-7.6999}$  M erschlossen werden.

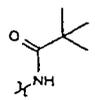
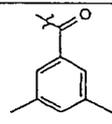
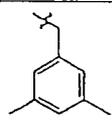
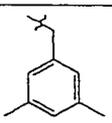
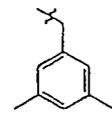
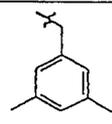
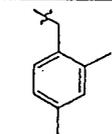
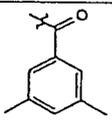
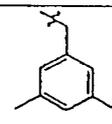
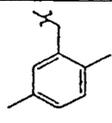
**[0065]** Derartige hohe viruzide Aktivitäten bzw. Wirksamkeiten bei Retroviren wurden niemals zuvor beobachtet, wenn reverse Transkriptase-Inhibitoren des Stands der Technik verwendet wurden.

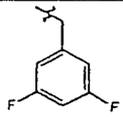
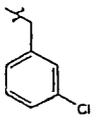
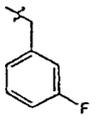
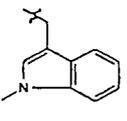
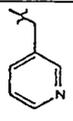
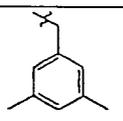
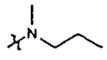
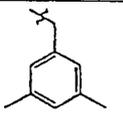
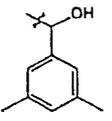
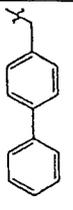
**[0066]** Als Konsequenz sind die neuen Pyridinon-Derivate gemäß der vorliegenden Erfindung von hohem therapeutischem Wert gegen Erkrankungen, die mit HIV in Zusammenhang stehen, insbesondere gegen Erkrankungen, die mit HIV-1 in Zusammenhang stehen.

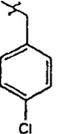
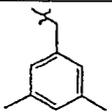
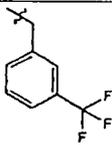
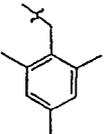
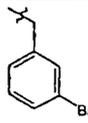
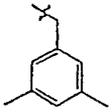
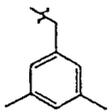
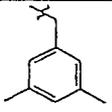
TABELLE 3.

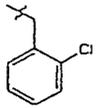
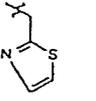
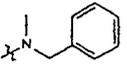
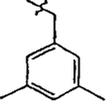
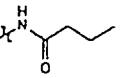
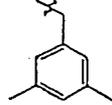
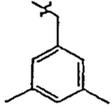
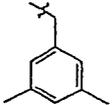
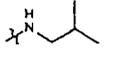
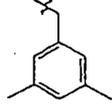
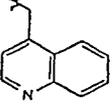
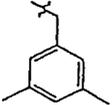
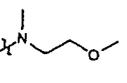
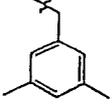
	Y	Q	R3	R4	R5	R6	HIV1 pIC50	
							Stamm IIIB	Stamm 103N
3	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,004	7,438
4	O	 Chemistry 33	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	5,094	<4
10	O	NMe2	 Chemistry 82	Et	Me	H	6,241	4,389
11	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	Me	7,215	6,094
12	O	NEt2	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,022	6,363
13	O	NMe2	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	8,824	7,622
14	O	NMe2	 2-Methylbenzyl	Et	Me	H	7,676	5,849
16	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	H	H	H	5,061	4,401

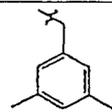
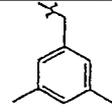
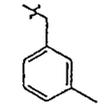
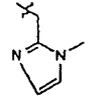
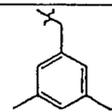
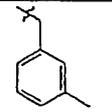
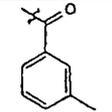
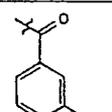
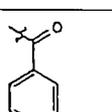
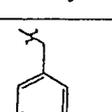
17	O	N(n-Pr) <sub>2</sub>	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,285	4,379
18	O	NMe <sub>2</sub>	 4-Methylbenzyl	Et	Me	H	6,454	4,895
19	O	NMe <sub>2</sub>	 3,4-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,447	5,947
20	O	NMe <sub>2</sub>	 2,3-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,926	5,585
21	O	NMe <sub>2</sub>	 Benzyl	Et	Me	H	8,409	6,65
22	O	NMe <sub>2</sub>	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	Benzyl	4,603	<4
23	O	NMe <sub>2</sub>	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	 Chemistry 163	5,254	<4
24	O	 Chemistry 165	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	4,262	<4
25	O	 Chemistry 171	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	<4	4,259

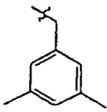
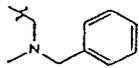
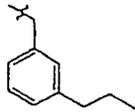
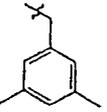
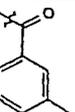
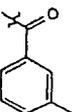
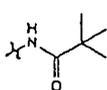
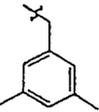
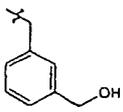
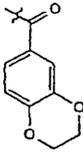
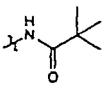
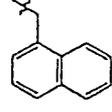
26	O	 Chemistry 177	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H		
28	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Me	Et	H	8,032	6,943
29	O	NHCH2Ph	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,555	5,496
30	O	 Piperidin-1-yl	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,214	4,224
33	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Me	Me	H	8,42	6,286
34	O	NMe2	 2,4-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	5,019	<4
35	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzoyl	Et	Me	H	8,585	7,987
36	O	 N-Morpholino	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,763	<4
37	O	NMe2	 2,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,796	5,729

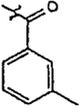
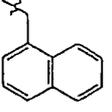
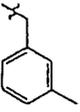
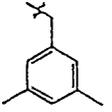
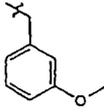
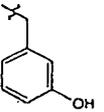
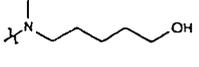
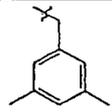
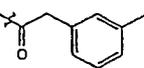
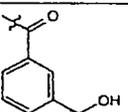
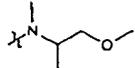
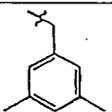
38	O	NMe2	 3,5-Difluorobenzyl	Et	Me	H	8,155	7,402
40	O	NMe2	 3-Chlorobenzyl	Et	Me	H	8,585	7,412
42	O	NMe2	 3-Fluorobenzyl	Et	Me	H	8,569	7,18
43	O	NMe2	 Chemistry 280	Et	Me	H	7,377	6,422
44	O	NMe2	 Chemistry 286	Et	Me	H	7,889	6,355
45	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	Et	5,519	4,095
47	O	 Chemistry 303	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,767	6,968
48	O	NMe2	 Chemistry 310	Et	Me	H	8	6,711
51	O	NMe2	 Chemistry 334	Et	Me	H	5,384	<5

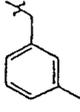
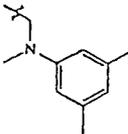
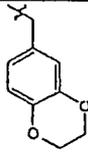
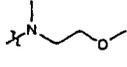
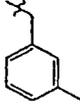
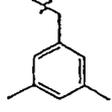
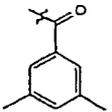
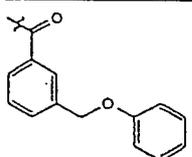
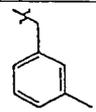
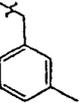
53	O	NMe <sub>2</sub>		4-Trifluoromethylbenzyl	Et	Me	H	5,828	<5
55	O	NMe <sub>2</sub>		4-Chlorobenzyl	Et	Me	H	6,651	
56	O	Chemistry 363		3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,194	7,11
57	O	NMe <sub>2</sub>		3-Trifluoromethylbenzyl	Et	Me	H	8,086	6,414
59	O	NMe <sub>2</sub>		2,4,6-Trimethylbenzyl	Et	Me	H	5,029	<5
60	O	NMe <sub>2</sub>		3-Bromobenzyl	Et	Me	H	8,444	7,001
61	O	Chemistry 393		3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,693	5,922
62	O	Chemistry 399		3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,604	5,305
63	O	NMe <sub>2</sub>		3,5-Dimethylbenzyl	Me	n-Pr	H	7,029	6,334

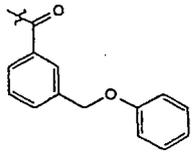
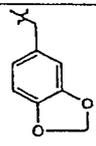
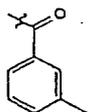
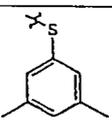
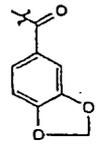
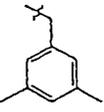
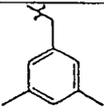
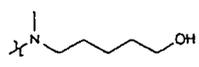
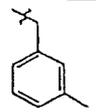
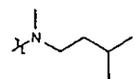
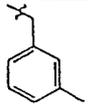
65	O	NMe2		2-Chlorobenzyl	Et	Me	H	8,284	6,405	
66	O	NMe2		Chemistry 430	Et	Me	H	7,588	5,72	
67	O			Chemistry 435	3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,804	4,955
68	O			Chemistry 441	3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H		
70	O	NMe2			Chemistry 45	3,5-Dimethylbenzyl	Me	H	7,752	7,159
71	O	NMe2			n-Pr	Me	H	7,777	7,049	
72	O			Chemistry 465	3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,079	<4
75	O	NMe2		Chemistry 490	Et	Me	H	5,252	4,132	
77	O	NMe2			H	i-Am	H	5,827	<4	
78	O			Chemistry 507	3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,678	7,128

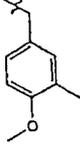
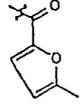
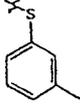
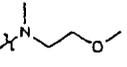
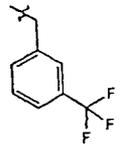
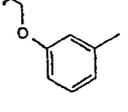
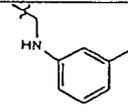
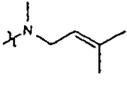
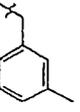
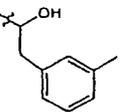
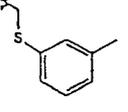
79	O	 Chemistry 513	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	6,987	5,47
82	O	 Chemistry 531	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,735	5,813
86	O	NMe2	 3-Methylbenzyl	Me	Me	H	7,863	5,936
88	O	NMe2	 Chemistry 568	Et	Me	H	<4	
90	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	H	n-Bu	H	6,359	
92	O	NMe2	 3-Methylbenzyl	(CH2)4	(CH2)4	H	7,807	
93	O	NMe2	 3-Methylbenzoyl	Et	Me	H	8,721	
95	O	NEt2	 3-Methylbenzoyl	Et	Me	H	8,268	
96	O	NMe2	 3-Methylbenzoyl	Me	Me	H	7,824	6,37
99	O	NMe2	 3-Ethylbenzyl	Et	Me	H	8,569	6,718

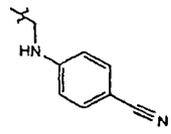
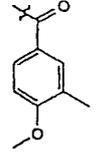
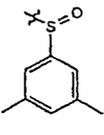
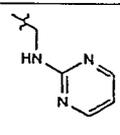
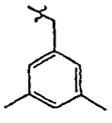
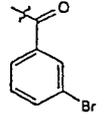
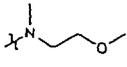
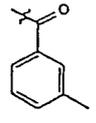
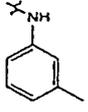
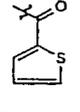
101	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	H	Me	H	6,341	4,25
102	O	NMe2	 Chemistry 652	Et	Me	H	4,369	<4
104	O	NMe2	 Chemistry 664	Et	Me	H	8	7,058
106	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Cl	H	H	7,063	
107	O	NMe2	 3-Methylbenzoyl	(CH2)4	(CH2)4	H	7,231	
108	O	NMe2	 3-Methylbenzoyl	Me	Et	H	7,005	
109	O	 Chemistry 699	 3,5-Dimethylbenzyl	H	OMe	H		
110	O	NMe2	 Chemistry 706	Et	Me	H	7,783	
112	O	NMe2	 Chemistry 718	Et	Me	H	6,394	
114	O	 Chemistry 729	 Chemistry 730	Et	Me	H		

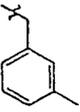
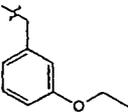
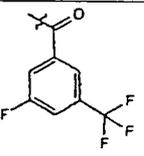
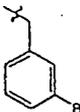
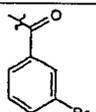
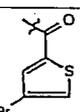
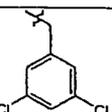
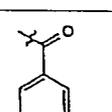
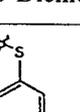
115	O	NMe2	 3-Methylbenzoyl	Et	Me	 Chemistry 745	<4,307	
116	O	NMe2	 Chemistry 748	Et	Me	H	6,627	
117	O	CH2NMe2	 3-Methylbenzyl	(CH2)4	(CH2)4	H	<4,139	
119	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Me	i-Pr	H	6,114	
121	O	NMe2	 3-Methoxybenzyl	Et	Me	H	8,469	6,948
122	O	NMe2	 3-OHbenzyl	Et	Me	H	7,196	
123	O	 Chemistry 789	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,444	6,918
127	O	NMe2	 Chemistry 814	Et	Me	H	4,174	
128	O	NMe2	 Chemistry 820	Et	Me	H	7,848	
129	O	 Chemistry 825	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	8,398	7,057

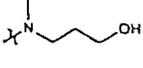
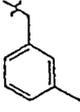
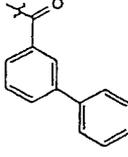
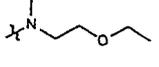
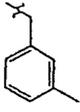
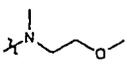
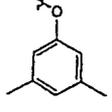
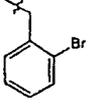
132	O	NMe2	 3-Methylbenzyl	(CH2)3	(CH2)3	H	7,863	
133	O	NMe2	 Chemistry 850	Et	Me	H	4,94	
135	O	NMe2	 Chemistry 862	Et	Me	H	6,688	
136	O		 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	9	6,996
137	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	Et	Me	H	7,658	
138	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzoyl	Et	Me	H	8,215	7,401
143	O	NMe2	 Chemistry 910	Et	Me	H	7,421	
144	O	Chemistry 915	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	6,446	
145	O	Chemistry 921	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	8,42	6,028

146	O	Chemistry 927 	Chemistry 928 	Et	Me	H		
147	O	NMe2	Chemistry 934 	Et	Me	H	7,721	
148	O	NMe2	3-Methylbenzoyl 	(CH2)3	(CH2)3	H	7,863	
149	O	NMe2	Chemistry 946 	Et	Me	H	8,959	7,883
151	O	NMe2	Chemistry 958 	Et	Me	H	7,845	
152	O	NMe2	3,5-Dimethylbenzyl 	Et	Me	Ph	4,21	
153	O	NMe2	3,5-Dimethylbenzyl 	Et	Me	NH2	6,749	
154	O	Chemistry 981 	3-Methylbenzyl 	Et	Me	H	8,009	6,262
155	O	Chemistry 987 	3-Methylbenzyl 	Et	Me	H	7,514	

157	O	NMe2	 Chemistry 1000	Et	Me	H	6,413	
158	O	NMe2	 Chemistry 1006	Et	Me	H	8,041	6,625
160	O	NMe2	 Chemistry 1018	Et	Me	H	8,678	7,177
161	O	 Chemistry 1023	 3-Trifluormethyl- benzyl	Et	Me	H	7,821	5,814
162	O	NMe2	 Chemistry 1030	Et	Me	H	6,418	5,026
163	O	NMe2	 Chemistry 1036	Et	Me	H	5,596	4,236
164	O	 Chemistry 1041	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	7,818	6,505
165	O	NMe2	 Chemistry 1048	Et	Me	H	4,354	<4
166	O	NMe2	 Chemistry 1054	Et	Me	H	5,693	4,518

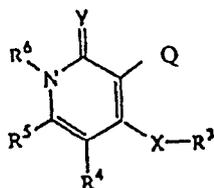
167	O	NMe2	 Chemistry 1060	Et	Me	H	6,338	5,828
169	O	NMe2	 Chemistry 1072	Et	Me	H	7,101	5,771
170	O	NMe2	 Chemistry 1078	Et	Me	H	8,553	7,224
171	O	NMe2	 Chemistry 1084	Et	Me	H	5,895	4,74
173	O	NMe2	 3,5-Dimethylbenzyl	(CH2)4	(CH2)4	H	8,086	6,469
174	O	NMe2	 3-Bromobenzoyl	Et	Me	H	8,921	7,68
175	O	 Chemistry 1107	 3-Methylbenzoyl	Et	Me	H	8,921	7,717
176	O	NMe2	 Chemistry 1114	Et	Me	H	8,432	6,436
178	O	NMe2	 Chemistry 1126	Et	Me	H	7,873	6,461

180	O	Chemistry 1137		Et	Me	H	5,988	
181	O	NMe2		Et	Me	H	7,982	
183	O	NMe2		Et	Me	H	8,481	
184	O	Chemistry 1167		Et	Me	H	8,523	6,804
185	O	Chemistry 1173		Et	Me	H	8,745	7,433
187	O	NMe2		Et	Me	H	8,481	7,006
191	O	NMe2		Et	Me	H	8,097	7,553
192	O	NMe2		Et	Me	H	8,699	8,319
193	O	NMe2		Et	Me	H	8,481	7,245

195	O	 Chemistry 1233	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	8,569	6,52
196	O	NMe2	 Chemistry 1240	Et	Me	H	6,411	
199	O	 Chemistry 1257	 3-Methylbenzyl	Et	Me	H	7,924	
200	O	 Chemistry 1263	 Benzyl	Et	Me	H	8,42	5,95
201	O	NMe2	 Chemistry 1276	Et	Me	H	8,585	7,231
203	O	NMe2	 2-Brombenzyl	Et	Me	H	8,161	

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung mit der Formel (1)



worin:

– Q gleich  $-NR_1R_2$  oder  $-R_0NR_1R_2$  ist, worin:

\*  $R_0$  gleich  $C_{1-6}$ -Alkandiyll ist;

\*  $R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-6}$ -Alkenyl sind;

wobei  $C_{1-6}$ -Alkyl und  $C_{3-6}$ -Alkenyl substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, Aryloxy, Arylthio, Amino, Mono- oder Di( $C_{1-4}$ -Alkyl)amino und Aryl; oder

$R_1$  und  $R_2$  zusammen genommen einen zweiwertigen Rest  $-R_1-R_2-$  bilden können, wobei  $-R_1-R_2-$  gleich  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2NR_7-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(NHR_7)-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_n$  ist, worin  $R_7$  gleich Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl ist und n gleich 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

–  $R_3$  gleich Aryl oder ein monozyklischer oder bicyklischer Heterozyklus ist, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolanyl, Furanyl, Thienyl, Imidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl; wobei der monozyklische oder bicyklische Heterozyklus gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem, zwei oder drei Sub-

stituenten, jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Dimethylenoxy oder Phenyl,

– R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils unabhängig gleich Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino, Mono- oder Di(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)amino, Formyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylcarboxyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carboxyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl sind; wobei C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Alkenyl substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Aryloxy, Arylthio, Amino, Mono- oder Di(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)amino und Aryl; oder R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> bilden zusammen genommen einen zweiwertigen Rest der Formel -R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-, wobei -R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>- gleich -CH=CH-CH=CH- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> ist, wobei t gleich 3 oder 4 ist;

– R<sub>6</sub> gleich Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Amino, Mono- oder Di(C<sub>1-9</sub>)-Alkyl)amino oder Alkylaryl ist;

– Y gleich O oder S ist;

– X gleich ein Rest ist der Formel:

$-(CH_2)_p$  (a)

oder

$-(CH_2)_4-Z-(CH_2)_r$  (b),

worin p gleich 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

q gleich 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

r gleich 0, 1, 2 oder 3 ist;

– Z gleich NR<sub>8</sub>, C(=O), CHOH, CHNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; CF<sub>2</sub>, O, S oder CH=CH ist; wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> jeweils unabhängig gleich Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl sind; oder

ein N-Oxid, eine stereochemisch isomere Form oder ein pharmazeutisch verträgliches Additionssalz davon, und wobei die Bezeichnung „Aryl“ Phenyl oder Phenyl, substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, Halogen und Trifluormethyl bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils eine Methylgruppe sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin X gleich -CH<sub>2</sub>- ist und R<sub>3</sub> eine mit zwei Methylgruppen substituierte Phenylgruppe ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich 3-Dimethylamino-4-(3,5-dimethylbenzyl)-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, worin X gleich -CH<sub>2</sub>- ist, Y gleich O ist, R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls mit zwei Methylgruppen substituierte Phenylgruppe ist und R<sub>6</sub> Wasserstoff ist, umfassend die nachfolgenden Schritte:

a) Umsetzung eines in 2-Position mit einer Alkoxygruppe und in 3-Position mit einer Amidoalkylgruppe substituierten Pyridins mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylolithium, wobei ein Lithiumderivat des Pyridins erhalten wird;

b) Überführen des Lithiumderivats in ein Organokupfer-Reagens durch dessen Umsetzung mit einem mittels CuI und Dimethylsulfid gebildeten Komplex;

c) Erhalten eines geschützten Pyridinons durch Umsetzung des Organokupfer-Reagens mit einem gegebenenfalls substituierten Benzylhalogenid;

d) Hydrolysieren des geschützten Pyridinons und Erhalten eines entschützten Pyridinons;

e) Substituieren der Amin-3-Gruppe des entschützten Pyridinons und Erhalten der gewünschten Pyridinon-Verbindung.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, worin X gleich -C(=O) ist, Y gleich O ist, R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist und R<sub>6</sub> gleich Wasserstoff ist, umfassend die nachfolgenden Schritte:

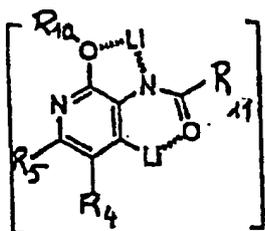
a) Umsetzung eines in 2-Position mit einer Alkoxygruppe und in 3-Position mit einer Amidoalkylgruppe substituierten Pyridins mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylolithium, um ein Lithiumderivat des Pyridins zu erhalten;

b) Umsetzung des Lithiumderivats mit einem gegebenenfalls substituierten Benzaldehyd, um ein substituiertes Pyridinon zu erhalten;

c) Oxidation des substituierten Pyridinons, um ein geschütztes Pyridinon zu erhalten;

d) Entschützen des geschützten Pyridinons durch Hydrolyse, um die gewünschte Pyridinonverbindung zu erhalten.

7. Lithiumderivat mit der nachfolgenden Formel:



worin  $R_4$  und  $R_5$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R_{10}$  und  $R_{11}$  unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl sind.

8. Pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 und pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit HIV stehen.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer HIV-Infektion.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen