



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0608122-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/03/2006  
(43) Data da Publicação: 09/11/2010  
(RPI 2079)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/04  
A61K 31/5377  
A61P 25/00

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA**

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2005 DK PA 200500321

(73) Titular(es): H. LUNDBECK A/S

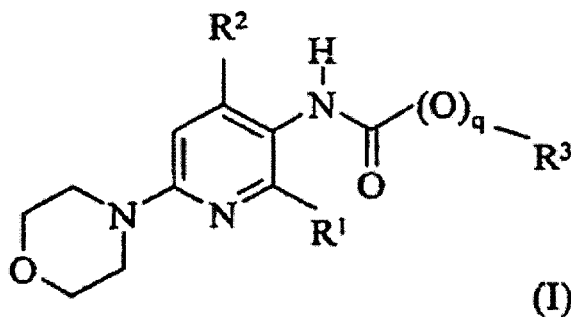
(72) Inventor(es): Christian Wenzel Tornøe, Daniel Rodriguez Greve, Mario Rottländer, Nikolay Khanzhin, William Patrick Watson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT DK2006000123 de 02/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/092143 de 08/09/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA A presente invenção refere-se aos derivados de piridina de fórmula geral (1) ao seu uso como abridores dos canais de ion potássio da família KCNQ para o tratamento de distúrbios do CNS.



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA”  
**CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se aos compostos, que são abridores dos canais de íon potássio da família KCNQ. Os compostos são  
5 úteis no tratamento de distúrbios e doenças sendo responsivos à abertura de canais de íon potássio da família KCNQ, uma tal doença é epilepsia.

**FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

Canais de íon são proteínas celulares que regulam o fluxo de íons, incluindo potássio, cálcio, cloreto e sódio para dentro e para fora das  
10 células. Tais canais estão presentes em todas as células de animal e de humano e afetam uma variedade de processos incluindo transmissão neuronal, contração muscular, e secreção celular.

Humanos possuem mais de 70 genes codificadores de subtipos de canal de potássio (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30)  
15 com uma diversidade grande com relação a ambas a estrutura e a função. Canais de potássio neuronais, que são encontrados no cérebro, são primariamente responsáveis pela manutenção de um potencial de membrana de repouso negativo, bem como pelo controle de repolarização de membrana após um potencial de ação.

Um subconjunto de genes de canal de potássio é a família  
20 KCNQ. Tem sido mostrado que mutações em quatro dos cinco genes KCNQ está por traz de doenças incluindo arritmias cardíacas, surdez e epilepsia (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

É considerado que o gene KCNQ4 codifica o correlato  
25 molecular de um canal de potássio encontrado em células pilosas da cóclea e em células pilosas de Tipo I do aparato ventricular, mutações podem acarretar uma forma de surdez hereditária.

KCNQ1 (KvLQT1) é co-montado com o produto do gene KCNE1 (proteína de cal de potássio K(+) mínima) no coração para formar

uma corrente de K(+) semelhante à retificadora retardada cardíaca. Mutações neste canal podem causar uma forma de síndrome QT longo de tipo 1 (LQT1), bem como estando associadas com uma forma de surdez (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

5 Os genes KCNQ2 e KCNQ3 foram descobertos em 1988 e parecem estar mutados em uma forma hereditária de epilepsia conhecida como convulsões neonatais familiares benignas (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). As proteínas codificadas pelas proteínas KCNQ2 e KCNQ3 estão localizadas nos neurônios piramidais do córtex e do  
10 hipocampo de humano, regiões do cérebro associadas com geração e propagação de convulsão (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science USA* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 e KCNQ3 são duas subunidades de canal de potássio que formam "correntes-M" quando expressadas *in vitro*. A corrente-M é uma  
15 corrente de potássio não-inativadora encontrada em muitos tipos de célula neuronal. Em cada tipo de célula, é dominante no controle de excitabilidade de membrana ao ser a única corrente sustentada na faixa de inativação de potencial de ação (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). Modulação da corrente-M tem efeitos dramáticos sobre excitabilidade  
20 neuronal, por exemplo ativação da corrente reduzirá a excitabilidade neuronal. Abridores destes canais de KCNQ, ou ativadores da corrente-M, reduzirão atividade neuronal excessiva e assim podem ser usados no tratamento de convulsões e de outras doenças ou distúrbios caracterizados por atividade neuronal excessiva, tal como hiperexcitabilidade neuronal incluindo  
25 distúrbios convulsivos, epilepsia e dor neuropática.

Retigabina (D-23129; etil-éster de ácido N-(2-amino-4-(4-fluoro-benzil-amino)-fenil) carbâmico) e seus análogos são descritos em EP554543. Retigabina é um composto anticonvulsivo com um amplo espectro e propriedades anticonvulsionantes potentes, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. É

ativa após administração oral e intraperitoneal em ratos e camundongos em uma variedade de testes anticonvulsiantes incluindo: convulsões eletricamente induzidas, convulsões quimicamente induzidas por pentilenotetrazol, picrotoxina e N-metil-D-aspartato (NMDA) e em um modelo animal genético, o camundongo DBA/2 (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). Em adição, retigabina é ativa no modelo excitação de amígdala de convulsões parciais complexas, indicando adicionalmente que este composto possui potencial para terapia anticonvulsiva. Em testes clínicos, retigabina tem mostrado recentemente 10 efetividade na redução de incidência de convulsões em pacientes epiléticos (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

Tem sido mostrado que retigabina ativa uma corrente de K(+) em células neuronais e a farmacologia desta corrente induzida exibe concordância com a farmacologia publicada do canal-M, que recentemente 15 estava correlacionada com o heteromultímero de canal de K(+) KCNQ2/3. Isto sugere que ativação de canais KCNQ2/3 pode ser responsável por alguma atividade anticonvulsante deste agente (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) – e que outros agentes funcionando pelo mesmo mecanismo podem ter usos similares.

20 Também tem sido relatado que canais KCNQ 2 e 3 são supra-regulados em modelos de dor neuropática (Wickenden et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2002, 454.7), e tem sido considerado como hipótese que moduladores de canal de potássio são ativos em ambas dor neuropática e epilepsia (Schroder et al. *Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898).

25 Também tem sido mostrado que retigabina é benéfica em modelos animais de dor neuropática (Blackburn-Munro e Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), e assim é sugerido que abridores de canais KCNQ serão usados em tratamento de distúrbios de dor incluindo dor neuropática.

A localização de mRNA para canal KCNQ é relatada no cérebro e em outras áreas do sistema nervoso central associadas com dor (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

5 Em adição a um papel em dor neuropática, a expressão de mRNA para KCNQ 2-5 em gânglios de raízes dorsal e trigeminal e em núcleo caudal trigeminal implica que estes canais também podem afetar o processamento sensorial de dor de enxaqueca (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

10 Relatórios recentes demonstram que mRNA para KCNQ 3 e 5, em adição àquele para KCNQ2, é expressado em astrócitos e células gliais. Assim os canais KCNQ 2, 3 e 5 podem auxiliar a modular atividade sináptica no CNS e contribuir para os efeitos neuroprotetores de abridores de canal KCNQ (Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.9).

15 Retigabina e outros moduladores de KCNQ podem assim exibir proteção contra os aspectos neurodegenerativos de epilepsia, porque tem sido mostrado que retigabina previne neurodegeneração límbica e a expressão de marcadores de apoptose após estado epiléptico induzido por ácido caínico em rato (Ebert et al. *Epilepsia* 2002, 43 Suppl 5, 86-95). Isto pode ter relevância para prevenir a progressão de epilepsia em pacientes, isto  
20 é ser anti-epileptogênico. Também tem sido mostrado que retigabina retarda a progressão de excitação hipocampal em rato, um outro modelo de desenvolvimento de epilepsia (Tober et al. *European Journal Of Pharmacology* 1996, 303, 163-169).

25 Assim é sugerido que estas propriedades de retigabina e outros moduladores de KCNQ podem prevenir dano neuronal induzido por ativação neuronal excessiva, e tais compostos podem ser usados no tratamento de doenças neurodegenerativas, e serem modificadores de doença (ou antiepileptogênicos) em pacientes com epilepsia.

Dado que compostos anticonvulsantes tais como

benzodiazepinas e clometiazol são usados clinicamente no tratamento da síndrome de abstinência de etanol e que outros compostos anticonvulsantes, por exemplo gabapentina, são muito efetivos em modelos animais desta síndrome (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375), assim é  
5 esperado que outros compostos anticonvulsantes tais como abridores de KCNQ sejam efetivos nesta condição.

mRNA para subunidades KCNQ 2 e 3 é encontrado em regiões do cérebro associadas com ansiedade e comportamentos emocionais tal como distúrbio bipolar por exemplo hipocampo e amígdala (Saganich et al.  
10 *Journal of Neuroscience* 2001, 21, 4609-4624), e retigabina é relatadamente ativa em alguns modelos animais de comportamento semelhante à ansiedade (Hartz et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl 3, A28,B16), e outros compostos anticonvulsantes clinicamente usados são usados no tratamento de distúrbio bipolar. Assim, abridores de KCNQ podem ser úteis  
15 para o tratamento de distúrbios de ansiedade e distúrbio bipolar.

WO 200196540 descreve o uso de moduladores de corrente-M formada por expressão de genes KCNQ2 e KCNQ3 para insônia, enquanto que WO 2001092526 descreve que moduladores para KCNQ5 podem ser utilizados para o tratamento de distúrbios de sono.

20 WO01/022953 descreve o uso de retigabina para profilaxia e tratamento de dor neuropática tal como alodínia, dor hiperalgésica, dor fantasma, dor neuropática relacionada com neuropatia diabética e dor neuropática associada com enxaqueca.

25 WO02/049628 descreve o uso de retigabina para o tratamento de distúrbios de ansiedade tais como ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizada, ansiedade de pânico, distúrbio obsessivo compulsivo, fobia social, ansiedade de desempenho, distúrbio de estresse pós-traumático, reação de estresse agudo, distúrbios de ajustamento, distúrbios hipocondríacos, distúrbio de ansiedade de separação, agorafobia e fobias específicas.

WO97/15300 descreve o uso de retigabina para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos tais como mal de Alzheimer; coreia de Huntington; esclerose tal como esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeld-Jakob; mal de Parkinson; encefalopatias induzidas por AIDS ou infecção por vírus da rubéola, vírus do herpes, borrelia e patógenos desconhecidos; neurodegenerações induzidas por trauma; estados de hiperexcitação neuronal tal como abstinência ou intoxicação de medicamento; e doenças neurodegenerativas do sistema nervoso periférico tais como polineuropatias e polineurites.

10 Também tem sido verificado que abridores de canal KCNQ são efetivos no tratamento de derrame cerebral (Schroder et al., Pflugers Arch., 2003; 446(5): 607-16; Cooper e Jan, Arch Neurol., 2003, 60(4):496-500; Jensen, CNS Drug Rev., 2002, 8(4):353-60).

15 Também tem sido mostrado que canais KCNQ são expressados em circuitos dopaminérgicos e colinérgicos no cérebro que estão associados com o sistema de recompensa cerebral, particularmente a área tegmental ventral (Cooper et al., J Neurosci, 2001, 21, 9529-9540). Portanto, é esperado que abridores de canal KCNQ sejam efetivos em distúrbios de hiperexcitabilidade que envolvem o sistema de recompensa cerebral tal como  
20 abuso de cocaína, abstinência de nicotina e abstinência de álcool.

Canais de potássio compreendidos das subunidades KCNQ4 são expressados no ouvido interno (Kubisch et al., Cell., 1999 Feb 5;96(3):437-46) e portanto é esperado que a abertura destes canais trate tinido.

25 Como consequência, há um grande desejo de compostos novos que sejam abridores potentes da família KCNQ de canais de potássio.

Também são desejados compostos novos com propriedades melhoradas em relação com os compostos conhecidos, que sejam abridores de canais de potássio da família KCNQ, tal como retigabina. Melhoria de um ou mais dos seguintes parâmetros é desejada: meia-vida, depuração, seletividade,

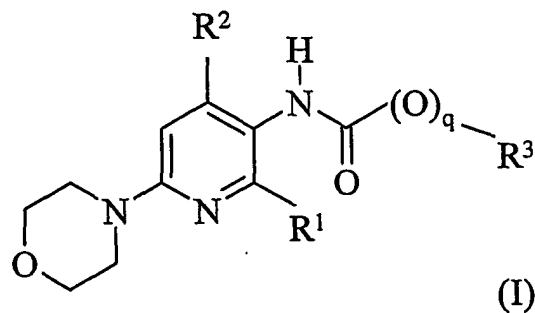
interações com outras medicações, biodisponibilidade, potência, formulabilidade, estabilidade química, estabilidade metabólica, permeabilidade de membrana, solubilidade e índice terapêutico. A melhoria de tais parâmetros pode acarretar melhorias tais como:

- 5                   \* um regime de dosagem melhorado por redução do número de doses requeridas por dia;
- \* facilidade de administração a pacientes sob múltiplas medicações;
- \* efeitos colaterais reduzidos,
- 10                   \* índice terapêutico aumentado,
- \* tolerabilidade melhorada ou
- \* complacência melhorada.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

15                   Um objetivo da invenção é a provisão de compostos, que são abridores potentes de canais de potássio da família KCNQ.

Os compostos da invenção são derivados de piridina substituída de fórmula I abaixo como a base livre ou um seu sal



na qual

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $q$  são como definidos abaixo.

20                   A invenção proporciona um composto de fórmula I para uso como um medicamento.

A invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I e um seu diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção proporciona o uso de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de convulsão, distúrbios de ansiedade, distúrbios de dor neuropática e de dor de enxaqueca ou distúrbios neurodegenerativos.

5 A invenção adicionalmente refere-se ao uso de um composto de fórmula I em um método de tratamento de distúrbios de convulsão, distúrbios de ansiedade, distúrbios de dor neuropática e de dor de enxaqueca ou distúrbios neurodegenerativos.

### DEFINIÇÃO DOS SUBSTITUINTES

10 O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

"Halogênio" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo. "Halo" significa halogênio.

15 "Ciano" designa  $C\equiv N$  que é ligado no restante da molécula via o átomo de carbono.

A expressão " $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila" significa  $C_{1-6}$ -alquila,  $C_{2-6}$ -alquenila ou  $C_{2-6}$ -alquinila.

20 O termo " $C_{1-6}$ -alquila" refere-se a um grupo alquila não ramificado ou ramificado possuindo de um a seis átomos de carbono, incluindo mas não limitado a metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila.

25 O termo " $C_{2-6}$ -alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado possuindo de dois a seis átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a etenila, propenila, e butenila.

O termo " $C_{2-6}$ -alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado possuindo de dois a seis átomos de carbono e uma ligação tripla, incluindo mas não limitado a etinila, propinila e butinila.

A expressão "C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila" significa C<sub>1-3</sub>-alquila, C<sub>2-8</sub>-alquenila ou C<sub>2-8</sub>-alquinila.

O termo "C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se a um grupo alquila não ramificado ou ramificado possuindo de um a oito átomos de carbono, incluindo mas não limitado a metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila, hex-3-ila, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ila e hept-1-ila.

O termo "C<sub>2-8</sub>-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado de dois a oito átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a etenila, propenila, e butenila.

O termo "C<sub>2-8</sub>-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado possuindo dois a oito átomos de carbono e uma ligação tripla, incluindo mas não limitado a etinila, propinila e butinila.

A expressão "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il" significa C<sub>3-8</sub>-ciclo-alquila ou C<sub>3-8</sub>-ciclo-alquenila.

O termo "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alquila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico possuindo três a oito átomos de carbono, incluindo mas não limitado a ciclo-propila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, biciclo-heptila tal como 2-biciclo-[2.2.1]heptila.

O termo "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alquenila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico possuindo três a oito átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a ciclo-pentenila e ciclo-hexenila.

O termo "C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila" significa C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquila ou C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquenila.

O termo "C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquila" designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico no qual o anel é formado por 3 a 8 átomos selecionados de 2-7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de átomos de nitrogênio, de oxigênio e de

enxofre. Exemplos de C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquilas são pirrolidina, azepano, morfolina, piperidina, piperazina e tetra-hidro-furano.

O termo "C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquenila" designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico com uma ligação dupla, no qual o anel é formado por 3 a 8 átomos selecionados de 2-7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de átomos de nitrogênio, de oxigênio e de enxofre. Exemplos de C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alquenilas são di-hidro-pirrol, di-hidro-furano e di-hidro-tiofeno.

Quando C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila compreende nitrogênio então C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila está ligado no restante da molécula via um átomo de carbono ou átomo de nitrogênio do anel heterocíclico.

Quando C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila não compreende nitrogênio então C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila está ligado no restante da molécula via um átomo de carbono do anel heterocíclico.

O termo "halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila" designa C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila estando substituída com halogênio, incluindo mas não limitado a trifluorometila.

Similarmente, "halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila" designa C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila estando substituída com halogênio, incluindo mas não limitado a cloro-ciclo-propano e cloro-ciclo-hexano. Similarmente, "halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila" designa halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila estando ligada no restante da molécula via C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila.

O termo "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi" designa C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila estando ligada no restante da molécula via um átomo de oxigênio.

Similarmente, "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi" designa C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila estando ligada no restante da molécula via um átomo de oxigênio.

Nas expressões "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila", "Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-

alqu(en/in)ila", "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-  
 alqu(en/in)ila", "Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-  
 alqu(en)ila", "Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-  
 alqu(en/in)ila", "NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila", "NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-  
 5 C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ilC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi", "C<sub>1-6</sub>-  
 alqu(en/in)il-óxi-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxiC<sub>1-6</sub>-  
 alqu(en/in)ila" e "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi-C<sub>1-6</sub>-  
 alqu(en/in)ila" os termos "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila",  
 "Arila", "C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)ila", "Heteroarila", "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi" e  
 10 "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi" são como definidos acima.

O termo "Heteroarila" refere-se aos sistemas heteroaromáticos monocíclicos ou bicíclicos sendo selecionados do grupo consistindo de piridina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol.

15 O termo Arila designa sistemas aromáticos monocíclicos ou bicíclicos sendo selecionados do grupo consistindo de fenila e naftila.

O termo " Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída" designa Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila na qual o grupo Arila está opcionalmente substituído, tal como com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente  
 20 selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il, haloC<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-il-óxi.

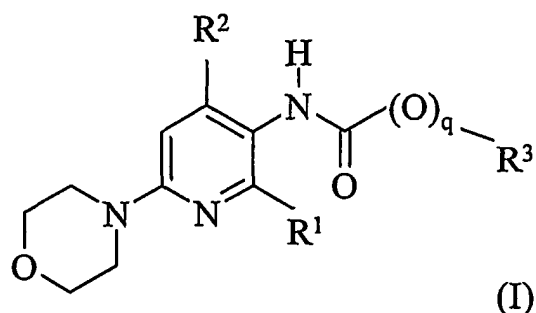
25 Similarmente, "Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída" designa Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila na qual o grupo Arila está opcionalmente substituído, tal como com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-

alqu(en/in)ila, haloC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi. Similarmente, "Aрил-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila" designa Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila na qual o grupo Arila está opcionalmente substituído, tal como com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi.

### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos derivados de piridina substituída que são abridores de canais de potássio KCNQ.

A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral I:



na qual

q é 0 ou 1;

cada um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, haloC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi; e

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila,

$C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -heterociclo-  
 5 alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-  
 10 óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; nas quais:

cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e  $C_{3-8}$ -  
 15 ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; como a base livre ou sais da mesma.

Em uma modalidade do composto de fórmula I, q é 0;

Em outra modalidade do composto de fórmula I, q é 1.

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de  
 20 halogênio, ciano, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi; Em outra modalidade cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  
 25  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi;

Em outra modalidade cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano e  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila e  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi;

Em outra modalidade cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila;

Em outra modalidade  $R^1$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, tal como metila;

5 Em outra modalidade  $R^2$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, tal como metila;

Em outra modalidade  $R^1$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi, tal como metóxi e  $R^2$  é halogênio;

Em outra modalidade  $R^1$  é halogênio e  $R^2$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi, tal como metóxi. Tipicamente, ambos  $R^1$  e  $R^2$  são  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, tal como metila.

10

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I,  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e halo $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila;

15

20

Em outra modalidade  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-8}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila;

25

Em outra modalidade  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-3}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,

Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila e NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

Em outra modalidade R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila e Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila.

Tipicamente, R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila e Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila.

Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção, uma modalidade de R<sup>3</sup> é C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila;

Outra modalidade de R<sup>3</sup> é C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

Outra modalidade de R<sup>3</sup> é Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída;

Outra modalidade de R<sup>3</sup> é Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída;

Outra modalidade de R<sup>3</sup> é Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila.

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I, cada um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

Em outra modalidade cada um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila e hidrogênio;

Em outra modalidade ambos R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

Em outra modalidade ambos R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio.

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I, qualquer Heteroarila, que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de

um substituinte maior é selecionada do grupo consistindo de piridina, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol; em outra modalidade qualquer Heteroarila, que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior é

5 tiofeno.

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I, qualquer Arila, que é mencionada quer sozinha quer como parte de um substituinte maior é fenila; em outra modalidade qualquer Arila, que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior é

10 naftila.

Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I, qualquer Arila opcionalmente substituída, que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior, pode estar substituída com 1 ou 2 substituintes.

15 Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I, na qual qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está não substituída;

em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com 1 substituinte;

20

em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com 2 substituintes.

25 Em uma modalidade adicional do composto de fórmula I, qualquer Arila opcionalmente substituída, que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior, pode estar substituída com substituintes selecionados do grupo consistindo de ciano, C<sub>3-8</sub>-cicloalqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-

alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ilC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi;

5 Em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior pode estar substituída com substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila e C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi.

10 Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I, na qual qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com halogênio;

Em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

15 Em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila;

20 Em outra modalidade qualquer Arila opcionalmente substituída que é mencionada quer sozinha quer como uma parte de um substituinte maior está substituída com C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi.

Uma modalidade adicional refere-se a um composto de fórmula I como a base livre ou um seu sal, o citado composto é selecionado dos compostos do seguinte esquema:

<b>Exemplo No.</b>	<b>Nome do Composto</b>
1aa	Benzil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico
1ab	2-Cloro-benzil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico
1ac	2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ad	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropano-carboxílico
1ae	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida
1of	3-Ciclo-hexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ag	Isobutil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-

	carbâmico
1ah	3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ai	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida
1aj	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida
1ak	2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1al	2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1am	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida
1an	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida
1ao	2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ap	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida
1aq	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida
1ar	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanóico
1as	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanóico
1at	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida
1au	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanóico
1av	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida
1aw	2-(Ciclo-hex-1-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ax	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-3-metil-fenil)-acetamida
1ai	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-fenil)-acetamida
1az	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida
1ba	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida
1bb	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
1bc	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida
1bd	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida
1be	2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bf	2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bg	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanóico
1bh	2-(Ciclo-pent-2-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bi	2-Ciclo-hexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bj	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanóico
1bk	2-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bl	3-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1bm	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanóico
1bn	N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclo-pentil-acetamida
1bo	N-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclo-pentil-

	acetamida
1bp	N-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida
1bq	N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida
1br	N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida

Cada um destes compostos é considerado uma modalidade específica e pode ser submetido às reivindicações individuais.

A presente invenção também compreende sais dos compostos da invenção, tipicamente, sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais da invenção incluem sais de adição de ácido, sais de metal, sais de amônio e de amônio alquilado.

Os sais da invenção são preferivelmente sais de adição de ácido. Os sais de adição de ácido da invenção são preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da invenção formados com ácidos não-tóxicos. Sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos bem como de ácidos orgânicos. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfâmico, nítrico e semelhantes. Exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem ácidos fórmico, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, itacônico, láctico, metano-sulfônico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetileno-salicílico, etano-dissulfônico, glicônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-amino-benzóico, glutâmico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, ácido teofilina-acético, bem como as 8-halo-teofilinas, por exemplo 8-bromo-teofilina e semelhantes. Outros exemplos de sais de adição de ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitáveis incluem os sais farmacologicamente aceitáveis listados em J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que é aqui incorporado como referência.

Também como sais de adição de ácido são os hidratos, que os presentes compostos, são capazes de formar.

Exemplos de sais de metal incluem sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e semelhantes.

Exemplos de sais de amônio e de amônio alquilado incluem sais de amônio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidróxi-etil, dietil, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametil-amônio e semelhantes.

Em adição, os compostos desta invenção podem existir nas formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos desta invenção.

Os compostos da invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos e é intencionado que quaisquer isômeros ópticos (isto é enantiômeros ou diastereômeros), como isômeros ópticos separados, puros ou parcialmente purificados e quaisquer misturas dos mesmos incluindo misturas racêmicas, isto é uma mistura de estereoisômeros, estão incluídos dentro do escopo da invenção.

Formas racêmicas podem ser resolvidas em antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação de sais diastereoméricos com um ácido opticamente ativo, e liberação do composto aminado opticamente ativo por tratamento com uma base. Outro método para resolver racematos nos antípodas ópticos é baseado em cromatografia em uma matriz opticamente ativa. Compostos racêmicos da presente invenção também podem ser resolvidos em seus antípodas ópticos, por exemplo por cristalização fracionada. Os compostos da presente invenção também podem ser resolvidos pela formação de derivados diastereoméricos. Métodos adicionais para a resolução de isômeros ópticos, conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica, podem ser usados. Tais métodos incluem aqueles discutidos por J. Jaques, A. Collet e S. Wilen em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, New York (1981).

Compostos opticamente ativos também podem ser preparados a partir de materiais iniciais opticamente ativos, ou por síntese estereosseletiva.

Além disso, quando uma ligação dupla ou um sistema de anel totalmente ou parcialmente saturado estiver presente na molécula, isômeros geométricos poderão ser formados. É intencionado que quaisquer isômeros geométricos, como isômeros geométricos separados, puros ou parcialmente purificados ou suas misturas estão incluídos dentro do escopo da invenção. Igualmente, moléculas possuindo uma ligação com rotação restringida podem formar isômeros geométricos. Estas também são intencionadas para serem incluídas no escopo da presente invenção.

Ainda mais, alguns dos compostos da presente invenção podem existir em formas tautoméricas diferentes e é intencionado que quaisquer formas tautoméricas que os compostos são capazes de formarem estejam incluídas dentro do escopo da presente invenção.

A invenção também inclui pró-drogas dos presentes compostos, que sob administração sofrem conversão química se tornando substâncias farmacologicamente ativas. Em geral, tais pró-drogas serão derivados funcionais dos compostos de fórmula geral I, que são prontamente conversíveis *in vivo* no composto de fórmula I requerido. Procedimentos convencionais para a seleção e a preparação de derivados de pró-droga adequados são descritos, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

A invenção também inclui metabólitos ativos dos presentes compostos.

Os compostos de acordo com a invenção possuem afinidade pelo subtipo de receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 15.000 nM tal como menor do que 10.000 nM conforme medida pelo teste "Efluxo relativo através do canal KCNQ2" que é descrito abaixo. Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo afinidade para o subtipo de

receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 2.000 nM tal como menor do que 1.500 nM conforme medida pelo teste "Efluxo relativo através do canal KCNQ2" que é descrito abaixo. Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo afinidade para o subtipo de receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 200 nM tal como menor do que 150 nM conforme medida pelo teste "Efluxo relativo através do canal KCNQ2" que é descrito abaixo.

Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo uma  $ED_{50}$  menor do que 15 mg/kg no teste "Eletrochoque máximo" que é descrito abaixo. Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção, uma modalidade refere-se a tais compostos possuindo uma  $ED_{50}$  menor do que 5 mg/kg no teste "Eletrochoque máximo" que é descrito abaixo.

Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo uma  $ED_{50}$  menor do que 5 mg/kg no "Teste de limite - de convulsão elétrica" e "Teste de limite - de convulsão química" que é descrito abaixo.

Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo poucos efeitos colaterais ou efeitos colaterais clinicamente insignificantes. Alguns dos compostos de acordo com a invenção são portanto testados em modelos de ações sedativas, hipotérmicas e atáxicas indesejadas.

Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo um índice terapêutico alto entre eficácia anticonvulsante e efeitos colaterais tais como enfraquecimento de atividade locomotora ou efeitos atáxicos conforme medidos pelo desempenho sobre *rotarod*. Será esperado que tais compostos sejam bem tolerados em pacientes permitindo que doses altas sejam usadas antes de serem vistos efeitos colaterais. Deste modo complacência com a terapia será esperadamente boa e administração de doses altas pode ser permitida tornando o tratamento mais eficaz em pacientes que de outro modo teriam efeitos colaterais com outras medicações.

Como já mencionado, os compostos de acordo com a invenção possuem efeito sobre canais de potássio da família KCNQ, em particular a subunidade KCNQ2, e são assim considerados úteis para aumentar o fluxo de íons em um canal de potássio dependente de voltagem em um mamífero tal como um humano. Os compostos da invenção são considerados aplicáveis no tratamento de um distúrbio ou de uma doença sendo responsivo(a) a um fluxo de íon aumentado em um canal de potássio tal como os canais de potássio de família KCNQ. Tal distúrbio ou doença é preferivelmente um distúrbio ou uma doença do sistema nervoso central.

10 Em um aspecto, os compostos da invenção podem ser administrados como o único composto terapeuticamente efetivo.

Em outro aspecto os compostos da invenção podem ser administrados como uma parte de uma terapia de combinação, isto é os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros compostos terapeuticamente efetivos possuindo por exemplo propriedades anticonvulsivas. Os efeitos de tais outros compostos possuindo propriedades anticonvulsivas podem incluir mas não são limitados às atividades sobre:

\* canais de íon tais como canais de sódio, potássio, ou cálcio;

20 \* os sistemas de aminoácido excitatórios por exemplo bloqueio ou modulação de receptores de NMDA;

\* os sistemas neurotransmissores inibitórios por exemplo intensificação de liberação de GABA, ou bloqueio de captação de GABA, ou

\* efeitos de estabilização de membrana.

25 Medicamentos anticonvulsivos correntes incluem, mas não são limitadas a, tigabina, carbamazepina, valproato de sódio, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoína, topiramato, zonisamida bem como membros das classes de benzodiazepina e barbiturato.

Um aspecto da invenção proporciona uma base livre de

composto de fórmula I ou um sal da mesma para uso como um medicamento.

Em uma modalidade da invenção, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula I livre de base ou um sal do mesmo em um método de tratamento.

5 Uma modalidade da invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma base livre de composto de fórmula I ou um sal da mesma e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A composição pode compreender qualquer uma das modalidades de fórmula I como descritas acima.

10 Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou de um distúrbio no qual um abridor de canal de potássio KCNQ tal como abridor de canal de potássio KCNQ2 é benéfico. Tipicamente, tal distúrbio ou doença é  
15 selecionado do grupo consistindo de distúrbios de convulsão, distúrbios de ansiedade, distúrbios de dor neuropática ou de dor de enxaqueca, distúrbios neurodegenerativos, derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de álcool e tinido.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma  
20 base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios de convulsão.

Tipicamente, os distúrbios de convulsão a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de crises convulsivas agudas, convulsões, estado epilético e epilepsia tais como síndromes epiléticas e convulsões  
25 epiléticas.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios de

ansiedade.

Tipicamente, os distúrbios de ansiedade a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de ansiedade e distúrbios e doenças relacionados com ataque de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, distúrbio de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social e outras fobias específicas, distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade de separação, distúrbios de ajuste, ansiedade de desempenho, distúrbios hipocondríacos, distúrbio de ansiedade devido à condição médica geral e distúrbio de ansiedade induzida por substância e distúrbio de ansiedade não diferentemente especificada.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios de dor neuropática e de dor de enxaqueca.

Tipicamente, os distúrbios de dor neuropática e de dor de enxaqueca são selecionados do grupo consistindo de alodínia, dor hiperalgésica, dor fantasma, dor neuropática relacionada com neuropatia diabética, dor neuropática relacionada com neuralgia trigeminal e dor neuropática relacionada com enxaqueca.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos.

Tipicamente os distúrbios neurodegenerativos a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de mal de Alzheimer; coreia de Huntington; esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeld-Jakob; mal de Parkinson; encefalopatias induzidas por AIDS ou

infecção por vírus da rubéola, vírus do herpes, borrelia e patógenos desconhecidos; neurodegenerações induzidas por trauma; estados de hiperexcitação neuronal tal como abstinência ou intoxicação de medicamento e doenças neurodegenerativas do sistema nervoso periférico tais como

5 polineuropatias e polineurites.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios bipolares.

10 Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de uma base livre de composto de fórmula I ou de um sal da mesma para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios de sono; tal como insônia.

O termo "tratamento" como aqui usado em conexão com uma doença ou distúrbios também inclui prevenção, inibição e melhoria conforme

15 for o caso.

A invenção proporciona compostos mostrando efeito em pelo menos um dos seguintes testes:

\* "Efluxo relativo através do canal KCNQ2"

Que é uma medição da potência do composto no canal alvo.

20 \* "Eletrochoque máximo"

Que é uma medição de convulsões induzidas por uma estimulação não específica do CNS por meio elétrico.

\* "Convulsões induzidas por pilocarpina"

Convulsões induzidas por pilocarpina são muitas vezes difíceis

25 de tratar com muitas das medicações anticonvulsão existentes e assim refletem um modelo de "convulsões resistentes à droga".

\* "Testes de limite de convulsão elétrica" e "Testes de limite de convulsão química"

Estes modelos medem o limite no qual as convulsões são

iniciadas, sendo assim modelos que detectam se os compostos poderiam retardar a iniciação da convulsão.

\* "Excitação de amígdala"

5 Que é usado como uma medição de progressão da doença, porque em animais normais as convulsões neste modelo são mais severas à medida que o animal recebe estimulações adicionais.

\* "Registros eletrofisiológicos de *patch-clamp* em células CVHO" e "Registros eletrofisiológicos de canais KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 em oócitos

10 Nestes testes correntes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 ativadas por voltagem são registradas.

### COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica. Os compostos da invenção como a base livre ou sais da mesma  
15 podem ser administrados sozinhos ou em combinação com diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis, em doses quer únicas quer múltiplas. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser formuladas com diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis bem como com quaisquer outros adjuvantes e excipientes de acordo com técnicas  
20 convencionais tais como aquelas descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração por qualquer rota adequada tal como rota oral,  
25 retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradermal), a rota oral sendo preferida. Será reconhecido que a rota preferida dependerá da condição geral e da idade do indivíduo a ser tratado, da natureza do distúrbio ou da doença a

ser tratado(a) e do ingrediente ativo escolhido.

As composições farmacêuticas formadas pela combinação de composto da invenção e os veículos farmacêuticamente aceitáveis são então prontamente administradas em uma variedade de formas de dosagem adequadas para as rotas de administração descritas. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária por métodos conhecidos na técnica da farmácia.

Os compostos desta invenção são geralmente utilizados como a base livre ou como um seu sal farmacêuticamente aceitável. Um exemplo é um sal de adição de ácido de um composto possuindo a utilidade de uma base livre. Quando um composto da invenção contém uma base livre tais sais são preparados em uma maneira convencional pelo tratamento de uma solução ou suspensão de uma base livre da invenção com um equivalente químico de um ácido farmacêuticamente aceitável. Exemplos representativos são mencionados acima.

Composições farmacêuticas para administração oral podem ser sólidas ou líquidas. Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem por exemplo cápsulas, tabletes, drágeas, pílulas, losangos, pós, grânulos e tablete por exemplo adicionados dentro de uma cápsula de gelatina dura na forma de pó ou de pelota ou por exemplo na forma de um losango ou pastilha. Onde apropriado, composições farmacêuticas para administração oral podem ser preparadas com revestimentos tais como revestimentos entéricos ou podem ser formuladas de modo a proporcionarem liberação controlada do ingrediente ativo tal como liberação prolongada ou demorada de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, por exemplo soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como

cápsulas ou tabletes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, e que podem incluir um excipiente adequado. Além disso, as formulações oralmente disponíveis podem estar na forma de um pó ou de grânulos, uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso, ou em uma emulsão de óleo-em-água ou de água-em-óleo.

Veículos farmacêuticos adequados incluem cargas ou diluentes sólidos, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos. Exemplos de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico, alquil-éteres inferiores de celulose, amido de milho, amido de batata, gomas e semelhantes. Exemplos de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, azeite de oliva, fosfolipídeos, ácidos graxos, aminas de ácido graxo, polioxietileno e água.

O veículo ou diluente pode incluir qualquer material de liberação prolongada conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera.

Quaisquer adjuvantes ou aditivos normalmente usados para tais propósitos tais como colorantes, aromatizantes, conservantes etc. podem ser usados desde que sejam compatíveis com os ingredientes ativos.

A quantidade de veículo sólido pode variar mas normalmente será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g. Se um veículo líquido for usado, a preparação poderá estar na forma de um xarope, uma emulsão, uma cápsula de gelatina mole ou um líquido estéril injetável tal como uma solução ou suspensão líquida aquosa ou não-aquosa.

Tabletes podem ser preparados por misturação do ingrediente ativo com diluentes ou adjuvantes ordinários e por compressão subsequente da mistura em uma máquina adequada de preparação de tabletes.

Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões estéreis injetáveis aquosas e não-aquosas bem como pós estéreis a serem reconstituídos em

dispersões ou soluções injetáveis estéreis antes do uso. Formulações injetáveis de deposição também são contempladas como estando dentro do escopo da presente invenção.

5 Para administração parenteral, soluções do composto da invenção em solução aquosa estéril, propileno-glicol aquoso, vitamina E aquosa ou óleo de amendoim ou de gergelim podem ser empregados. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas se necessário e o diluente líquido é primeiro tornado isotônico com glicose ou solução salina suficiente. As soluções aquosas são particularmente adequadas para  
10 administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregados estão todos disponíveis por técnicas padrão conhecidas por aquelas pessoas experientes na técnica.

Soluções para injeções podem ser preparadas por dissolução do ingrediente ativo e aditivos possíveis em uma parte do solvente para  
15 injeção, preferivelmente água estéril, ajuste da solução para o volume desejado, esterilização da solução e enchimento de frascos ou ampolas adequados com a mesma. Qualquer aditivo adequado convencionalmente usado na técnica pode ser adicionado, tal como agentes de tonicidade, conservantes, antioxidantes, etc.

20 Outras formas de administração adequadas incluem supositórios, borrifos, pomadas, cremes, geles, inalantes, emplastos dermais, implantes etc.

Uma dosagem oral típica está dentro da faixa de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, preferivelmente de cerca  
25 de 0,01 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, e com maior preferência de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia administrada em uma ou mais dosagens tais como 1 a 3 dosagens. A dosagem exata dependerá da freqüência e do modo de administração, do sexo, da idade, do peso e da condição geral do indivíduo tratado, da natureza e da severidade

do distúrbio ou da doença tratado(a) e de quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e de outros fatores evidentes por aquelas pessoas experientes na técnica.

5 As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária por métodos conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica. Uma forma de dosagem unitária típica para administração oral uma ou mais vezes por dia tal como 1 a 3 vezes por dia pode conter de 0,01 a cerca de 1.000 mg, tal como cerca de 0,01 a 100 mg, preferivelmente de cerca de 0,05 a cerca de 500 mg, e com maior preferência 10 de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg.

Para rotas parenterais tais como intravenosa, intratecal, intramuscular e administração similar, tipicamente as doses são de qualquer ordem de cerca da metade da dose empregada para administração oral.

15 Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são os seguintes:

1) Tabletes contendo 5,0 mg de um composto da invenção calculado como a base livre:

Composto da invenção	5,0 mg
Lactose	60 mg
Amido de milho	30 mg
Hidróxi-propil-celulose	2,4 mg
Celulose microcristalina	19,2 mg
Croscarmelose sódica de tipo A	2,4 mg
Estearato de magnésio	0,84 mg

2) Tabletes contendo 0,5 mg de um composto da invenção calculado como a base livre:

Composto da invenção	0,5 mg
Lactose	46,9 mg
Amido de milho	23,5 mg
Povidona	1,8 mg
Celulose microcristalina	14,4 mg
Croscarmelose sódica de tipo A	1,8 mg
Estearato de magnésio	0,63 mg

20 3) Xarope contendo por mililitro:

Composto da invenção	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidróxi-propil-celulose	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 mL
Aromatizante	0,005 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Água	ad 1 mL

4) Solução para injeção contendo por mililitro:

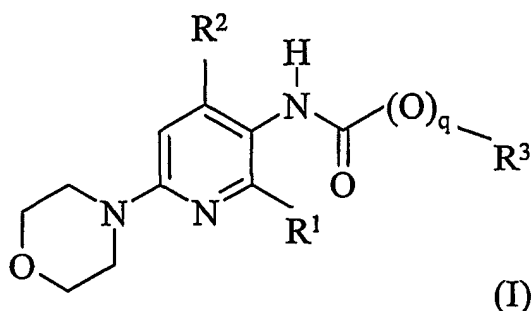
Composto da invenção	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido acético	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Água	ad 1 mL

Pela expressão um composto da invenção quer-se dar o significado de qualquer uma das modalidades de fórmula I como aqui descritas.

5 Em um outro aspecto a presente invenção refere-se a um método de preparação de um composto da invenção como descrito a seguir.

**Preparação dos compostos da invenção**

A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral I:



10

na qual

q é 0 ou 1;

cada um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, haloC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-

ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi; e

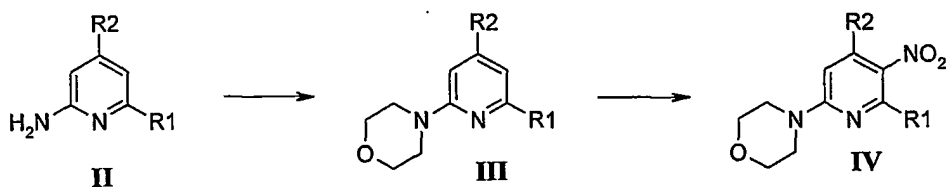
R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-8</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-C<sub>3-8</sub>-heterociclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, haloC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila e halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila; nas quais cada um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila; como a base livre ou sais da mesma.

Os compostos da invenção de fórmula geral I, na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e q são como definidos acima podem ser preparados pelos métodos como representados nos esquemas e como descritos abaixo.

Nos compostos de fórmulas gerais I-XV, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e q são como definidos na fórmula I.

Compostos de fórmulas gerais II, VII, VIII, IX, X, XI e XII são quer obtidos de fontes comerciais, quer preparados por métodos padrão conhecidos por químicos experientes na técnica.

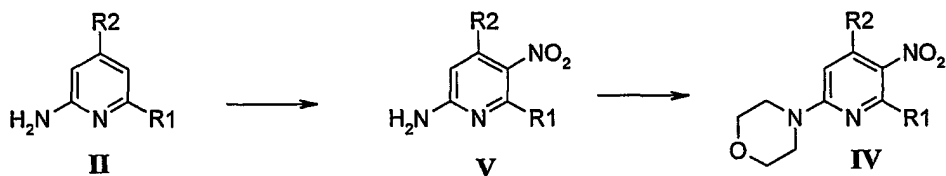
Esquema 1.



Os compostos de fórmula geral III (esquema 1) podem ser preparados por reação de compostos de fórmula geral II com bis-(2-halo-etil)-éteres, com ou sem a adição de bases, tais como trialkil-aminas, carbonato de potássio ou alcoolatos de lítio, de sódio ou de potássio, com ou sem a adição de catalisadores tal como iodeto de sódio, em um solvente adequado, tal como dimetil-sulfóxido, N,N-dimetil-formamida ou etanol, em uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo.

Compostos de fórmula geral IV (esquema 1) podem ser preparado a partir de compostos de fórmula geral III por reações de nitração conhecidos por reações de nitração conhecidas por químicos experientes na técnica, tais como reações com ácido nítrico concentrado, nitrito de sódio ou nitrato de sódio, em um solvente adequado, tal como ácido acético glacial, anidrido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico concentrado ou suas misturas, em temperaturas apropriadas, por exemplo como descrito por P.B.D. de la Mare e J.H. Rid, "Preparative methods of nitration" em *Aromatic substitutions*, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Esquema 2.

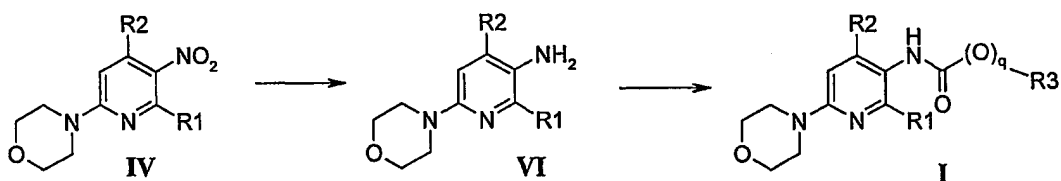


Compostos de fórmula geral V (esquema2) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral II por reações de nitração conhecidas por químicos experientes na técnica como descritas sob o esquema 1 para a preparação de compostos de fórmula geral IV.

Compostos de fórmula geral IV (esquema2) podem ser

preparados pela reação de compostos de fórmula geral V com bis-(2-halo-etil)-éteres adequadamente substituídos como descrito no esquema 1 para a preparação de compostos de fórmula geral III.

Esquema 3.



5 Compostos de fórmula geral VI (esquema 3) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral IV, por redução do grupo nitro a um grupo amino, com agentes redutores adequados tais como pó de zinco ou de ferro na presença de ácido tal como ácido acético ou ácido clorídrico aquoso, ou por gás hidrogênio ou formiato de amônio na presença  
10 de um catalisador de hidrogenação adequado tal como paládio sobre carbono ativado em solventes adequados tais como metanol, etanol, acetato de etila ou tetra-hidro-furano, em temperaturas adequadas ou sob irradiação ultra-sônica. Alternativamente, cloreto de estanho (II) ou ditionito de sódio podem ser usados como agentes redutores sob condições bem conhecidas pelos químicos  
15 experientes na técnica.

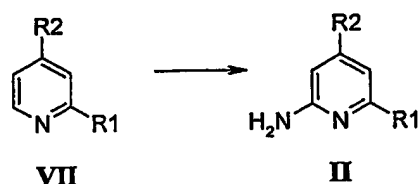
Compostos de fórmula geral I (esquema 3) podem ser preparados pela reação de compostos de fórmula geral VI com reagentes eletrofílicos adequados, tais como, mas não limitados a, fluoretos de ácido carboxílico adequadamente substituídos, cloretos de ácido carboxílico,  
20 brometos de ácido carboxílico, iodetos de ácido carboxílico, anidridos de ácido carboxílico, ésteres ativados, cloro-formiatos, e com ou sem a adição de bases, tais como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potássio, óxido de magnésio ou alcoolatos de lítio, de sódio, ou de potássio, em um solvente adequado, tal como acetato de etila, dioxano, tetra-hidro-furano, acetonitrila  
25 ou dietil-éter, em temperaturas adequadas, tal como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo. Ésteres ativados e anidridos de ácido carboxílico

podem ser preparados a partir de ácidos carboxílicos adequadamente substituídos sob condições conhecidas pelos químicos experientes na técnica, por exemplo como descrito por F. Albericio e L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" em *Methods in enzymology: Solid phase peptide synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997.

5 Haletos de ácido carboxílico podem ser preparados a partir de ácidos carboxílicos adequadamente substituídos por ativação com reagentes tais como, mas não limitados a, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, tribrometo de fósforo ou triiodeto de fósforo sob condições bem conhecidas pelos químicos

10 experientes na técnica.

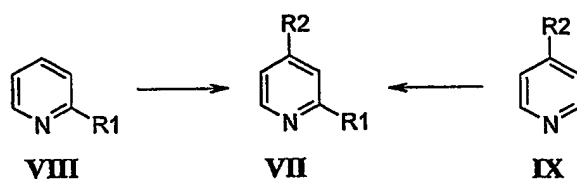
Esquema 4.



Compostos de fórmula geral II (esquema 4) podem ser preparados pela reação de compostos de fórmula geral VII com amida de sódio em um solvente adequado, tal como xileno em uma temperatura adequada tal como temperatura de refluxo por exemplo como descrito por I

15 Lecocq, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1950, 188.

Esquema 5.



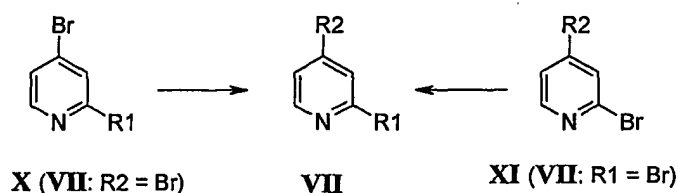
Compostos de fórmula geral VII, na qual R<sup>2</sup> é F, Cl, Br ou I (esquema 5), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral VIII, por meio de metalação e reação subsequente com um eletrófilo adequado conhecidos por químico experientes na técnica, usando bases apropriadas tais como butil-lítio ou di-t-butil-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-zincato de lítio com adição subsequentemente de um eletrófilo adequado tal

20

como flúor, cloro, bromo, iodo, tetrabrometo de carbono ou hexacloroetano em um solvente adequado tal como heptano ou tetra-hidro-furano, em temperaturas adequadas, tal como  $-78^{\circ}\text{C}$  ou temperatura ambiente por exemplo como descrito por F. Mongin e G. Queguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4059.

Compostos de fórmula geral VII, na qual  $\text{R}^1$  é F, Cl, Br ou I (esquema 5), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral IX, por meio de metalação e subsequente substituição aromática eletrofílica como descrito acima.

10 Esquema 6.



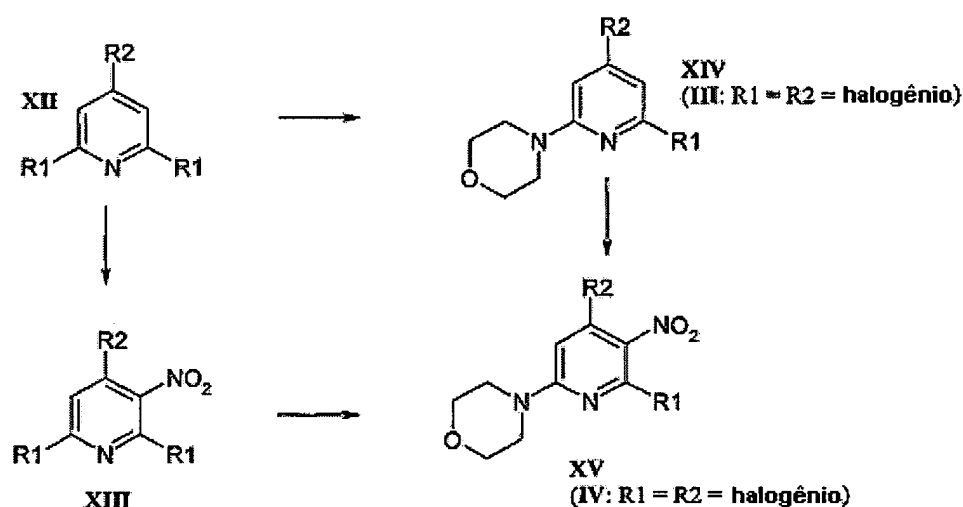
Compostos de fórmula geral VII, na qual  $\text{R}^2$  é  $\text{C}_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $\text{C}_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $\text{C}_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $\text{C}_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $\text{C}_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $\text{C}_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila ou halo- $\text{C}_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $\text{C}_{1-6}$ -alqu(en/in)ila (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral X, por meio de reações de copulação cruzada conhecidas por químicos experientes na técnica, tais como copulação de *Negishi* (E.-I. Negishi, A.O. King e N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1821), copulação de *Sonogashira* (K. Sonogashira, Y. Tohda e N. Hagihara, *Tet.Lett.*, 1975, 16, 4467), ou outras reações de copulação catalisadas por metal de transição tais como reações catalisadas por cobre (W. Dohle, D.M. Lindsay e P. Knochel, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2871).

Adicionalmente, compostos de fórmula geral VII, na qual  $\text{R}^2$  é ciano (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral X, por meio de reações de cianação catalisadas por níquel conhecidas por químicos experientes na técnica por exemplo como descrito por L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, 1973, 54, C57-C58.

Compostos de fórmula geral VII, na qual  $R^1$  é ciano (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XI, por meio de reações de cianação catalisadas por níquel como descrito acima.

Compostos de fórmula geral VII, na qual  $R^1 = R^2$  (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral X, na qual  $R^1 = R^2 = \text{Br}$ , por meio de reações de copulação cruzada ou reações de cianação como descrito acima.

Esquema 7.



Em adição, compostos de fórmula geral XIII (esquema 7), na qual  $R^1$  e  $R^2$  são halogênio, podem ser preparados a partir de 2,4,6-tri-halo-piridinas de fórmula geral XII, na qual  $R^1$  e  $R^2$  são halogênio, por reações de nitração conhecidas por químicos experientes na técnica como descrito sob esquema 1 para a preparação de compostos de fórmula geral IV.

Compostos de fórmula geral XIV (esquema 7), na qual  $R^1$  e  $R^2$  são halogênio, podem ser preparados a partir de compostos de tipo geral XII, no qual  $R^1$  e  $R^2$  são halogênio, por reação com morfolina em um solvente adequado tal como dimetil-sulfóxido ou *N*-metil-pirrolidona, e com ou sem a adição de bases, tais como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potássio, óxido de magnésio, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo.

Compostos de tipo geral XV podem ser preparados a partir de

compostos de tipo geral XIII por reação com morfolina em um solvente adequado tal como dimetil-sulfóxido ou N-metil-pirrolidona, e com ou sem a adição de bases, tais como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potássio, óxido de magnésio, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo. Adicionalmente, compostos de tipo geral XV podem ser preparados a partir de compostos de tipo geral XIV por reações de nitração conhecidas por químicos experientes na técnica como descrito sob esquema 1 para a preparação de compostos de fórmula geral IV.

Em adição, compostos de fórmula geral IV, na qual  $R^1$  ou  $R^2$  ou ambos  $R^1$  e  $R^2$  é/são ciano (esquema 7), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XV, usando reações de cianação como descrito acima. Compostos de fórmula geral III, na qual  $R^1$  ou  $R^2$  ou ambos  $R^1$  e  $R^2$  é/são ciano, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XIV, usando reações de cianação como descrito acima.

Compostos de fórmula geral III, na qual  $R^1$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila ou halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XIV, por meio de reações de copulação cruzada como descrito acima (esquema 6).

Compostos de fórmula geral III, na qual  $R^2$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila ou halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XIV, por meio de reações de copulação cruzada como descrito acima (esquema 6).

Compostos de fórmula geral IV, na qual  $R^1$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila ou halo- $C_{3-8}$ -ciclo-

alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XV, por meio de reações de copulação cruzada como descrito acima (esquema 6).

5 Compostos de fórmula geral IV, na qual R<sup>2</sup> é C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila ou halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila (esquema 6), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XV, por meio de reações de copulação cruzada como descrito acima (esquema 6).

10 Compostos de fórmula geral IV, na qual R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> ou ambos R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é/são C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi ou C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XV pela reação com os apropriados alcoóis ou alcoolatos de lítio, de sódio, ou de potássio na presença de base tais como hidróxido de lítio, de sódio, ou de potássio, hidreto de lítio, de sódio, ou de potássio, e com  
15 ou sem a adição de um catalisador tal como sulfato de cobre, em um solvente adequado tal como dioxano, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo.

20 Compostos de fórmula geral III, na qual R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> ou ambos R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi ou C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XIV pela reação com os apropriados alcoóis ou alcoolatos de lítio, de sódio, ou de potássio na presença de base tais como hidróxido de lítio, de sódio, ou de potássio, hidreto de lítio, de sódio, ou de potássio, e com ou sem  
25 a adição de um catalisador tal como sulfato de cobre, em um solvente adequado tal como dioxano, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo.

Adicionalmente, para outra variação de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, compostos contendo um grupo metóxi, podem ser desmetilados por métodos conhecidos

por químicos experientes na técnica, tais como tratamento com tribrometo de boro em um solvente adequado, tal como dicloro-metano, em temperaturas adequadas, tais como 0 °C ou temperatura ambiente. Os fenóis resultantes podem ser então alquilados por métodos conhecidos por químicos experientes na técnica. Tais métodos incluem: (a) a reação com eletrófilos, tais como cloretos de alquila, brometos de alquila, iodetos de alquila, cloretos de ácido carbônico, brometos de ácido carbônico, ou anidridos de ácido carbônico na presença de bases adequadas, tais como carbonato de potássio, em um solvente adequado, tal como tetra-hidro-furano, N,N-dimetil-formamida, ou 1,2-dicloro-etano, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo; (b) a reação com alquil-alcoóis sob condições conhecidas como a reação de *Mitsunobu* (O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1).

Compostos contendo grupos funcionais, tais como grupos hidroxila, não compatíveis com as condições de reação sugeridas, podem ser protegidos e desprotegidos por métodos conhecidos por químicos experientes na técnica, por exemplo como descrito por T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2<sup>nd</sup> edition, Wiley Interscience, 1991. Em particular, grupos hidroxila, podem ser protegidos como, mas não limitados a, metil-, terc-butil-, trialkil-silil-, triaril-silil-, alil- ou tritil-éteres.

Alquinos preparados pelas reações de Sonogashira podem ser reduzidos a alquenos ou alcanos por redução com gás hidrogênio ou formiato de amônio na presença de um catalisador de hidrogenação adequado tal como paládio sobre carbono ativado ou platina sobre carbono ativado em solventes adequados tais como metanol, etanol ou tetra-hidro-furano, em temperaturas adequadas por exemplo como descrito por S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" em *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, **1991**.

### **Preparação de compostos da invenção**

## Exemplos

Dados analíticos de LC-MS foram obtidos em um instrumento PE Sciex API 150EX equipado com fotoionização em pressão ambiente e um sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Coluna: coluna Waters Symmetry C18 de 30 mm X 4,6 mm com tamanho de partícula de 3,5  $\mu\text{m}$  e; Sistema de solvente: A = água / ácido trifluoroacético (100:0,05) e B = água / acetonitrila / ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: Eluição em gradiente linear com 90% A para 100% B em 4 minutos e com uma vazão de 2 mL/minuto. Pureza foi determinada por integração do traçado de ELSD e UV (254 nm). Os tempos de retenção ( $t_R$ ) são expressados em minutos.

Purificação por LC Preparativa - MS foi realizada no mesmo instrumento com ionização química na pressão atmosférica. Coluna: YMC ODS-A de 50 mm X 20 mm com tamanho de partícula de 5  $\mu\text{m}$ ; Método: Eluição em gradiente linear com 80% A para 100% B em 7 minutos e com uma vazão de 22,7 mL/minuto. A coleta de fração foi realizada pelo método MS de fluxo-dividido.

Dados analíticos de LC-MS-TOF (TOF = tempo de voo) foram obtidos em um micromass LCT 4-ways MUX equipado com um sistema de detector Waters 2488/Sedex 754. Coluna: coluna Waters Symmetry C18 de 30 mm X 4,6 mm com tamanho de partícula de 3,5  $\mu\text{m}$ ; Sistema de solvente: A = água / ácido trifluoroacético (100:0,05) e B = água / acetonitrila / ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: Eluição em gradiente linear de 90% A para 100% B em 4 minutos e com uma vazão de 2 mL/minuto. Pureza foi determinada por integração de traçado de ELSD e UV (254 nm). Os tempos de retenção ( $t_R$ ) são expressados em minutos.

Dados de GC-MS foram obtidos em um cromatógrafo a gás Varian CP 3800 equipado com uma coluna Phenomenex (Zebron ZB-5, comprimento: 15 metros, diâmetro interno: 0,25 mm) acoplada em um espectrômetro de massa de captura de íons Varian Saturn 2000. Método:

Duração de 15 minutos, fluxo na coluna de 1,4 mL/minuto (gás de arraste foi hélio), gradiente no forno: 0-1 minuto, 60°C; 1-13 minutos, 60-300°C; 13-15 minutos, 300°C.

Espectros de  $^1\text{H}$  RMN foram registrados a 500,13 MHz em um instrumento Bruker Avance DRX500. Dimetil-sulfóxido deuterado (99,8%D) foi usado como solvente. Tetrametil-silano foi usado como padrão interno de referência. Valores de deslocamento químico são expressados em valores de ppm em relação ao tetrametil-silano. As seguintes abreviações são usadas para multiplicidade de sinais de RMN: s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = dubleto duplo duplo, dt = tripleto duplo, dq = quarteto duplo, tt = tripleto de tripletos, m = multiplete e b – singlete largo.

#### **Preparação de intermediários**

##### **4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-morfolina.**

2-Amino-4,6-dimetil-piridina (50 g), bis(2-cloro-etil)-éter (57,5 mL), iodeto de sódio (6,13 g) e trietil-amina (137 mL) foram misturados em N,N-dimetil-formamida seca (1 L) sob argônio e aquecidos a 150°C por 16 horas. Água / salmoura / bicarbonato de sódio aquoso saturado (2:1:1, 750 mL) foram adicionados na mistura reacional esfriada e ela foi extraída com acetato de etila (5x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para aproximadamente 500 mL. Água (500 mL) e ácido clorídrico aquoso concentrado (35 mL) foram adicionados, as fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (200 mL). A fase aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio aquoso concentrado (50 mL) e extraída com acetato de isopropila (5x 200 mL). As fases orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para dar 44,0 g (rendimento de 56%) de composto do título como um óleo preto. O produto bruto foi usado sem purificação adicional. GC-MS ( $m/z$ ) 192 ( $\text{M}^+$ );  $t_{\text{R}} = 5,60$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,68

(m, 4H), 6,05 (s, 1H), 6,44 (s, 1H).

#### **4-(4,6-Dimetil-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina.**

Em 4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-morfolina (9,4 g) dissolvida em ácido trifluoro-acético (250 mL) esfriado para 0 °C foi adicionado nitrito de sódio (3,54 g) durante 15 minutos e a mistura reacional foi então agitada 15 minutos a 0°C. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para aproximadamente 100 mL e o pH foi ajustado para 11 hidróxido de sódio aquoso concentrado (150 mL). Salmoura (200 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com dietil-éter (4x 150 mL), a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 4:1) para dar 2,01 g (rendimento de 17%) de composto do título como um sólido amarelo. GC-MS (*m/z*) 237 (M<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 7,69. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,72 (s, 1H).

#### **2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3 -il-amina.**

Ácido acético glacial (25 mL) foi adicionado lentamente em uma mistura de poeira de zinco (2,76 g) e 4-(4,6-dimetil-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (2,01 g) em tetra-hidro-furano (100 mL) esfriado para 0°C. A mistura reacional foi então agitada por 16 horas a 25°C, filtrada através de celite, tornada básica com 25% amônia aquosa e extraída com tetra-hidro-furano (3x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para dar 1,76 g (100%) de composto do título como um sólido vermelho escuro. GC-MS (*m/z*) 207 (M<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 7,27. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,07 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,10 (b, 2H), 6,38 (s, 1H).

#### **4-(4,6-Dicloro-piridin-2-il)-morfolina.**

Morfolina (5,0 g) foi adicionada em uma suspensão de 2,4,6-tricloro-piridina (10,0 g) e carbonato de sódio (5,9 g) em acetonitrila (100 mL). A mistura reacional foi então agitada a 70°C por 16 horas, esfriada para

a temperatura ambiente, filtrada através de celite e concentrada em vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 4:1) para dar 3,90 g (rendimento de 30%) de composto do título como um sólido quase branco. LC-MS (*m/z*) 323,8 (M<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 3,10, (UV, ELSD) 98,5%, 98,9%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,67 (s, 1H).

**4-(4,6-Dicloro-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina.**

Em uma solução de 4-(4,6-dicloro-piridin-2-il)-morfolina (3,90 g) em ácido sulfúrico concentrado (40 mL) foi adicionado nitrato de sódio (1,80 g) durante 10 minutos. A mistura reacional foi agitada por 16 horas na temperatura ambiente e então derramada em gelo triturado (500 g). A mistura reacional foi tornada alcalina com hidróxido de sódio concentrado e extraída com acetato de etila (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 3:1) para dar 2,26 g (rendimento de 49%) de composto do título como um sólido amarelo. LC-MS (*m/z*) 278,0 (M<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 3,10, (UV, ELSD) 96,5%, 98,8%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,62 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,50 (s, 1H).

**20 4-(4-Cloro-6-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina e 4-(6-Cloro-4-metóxi-5nitro-piridin-2-il)-morfolina.**

Em uma solução de 4-(4,6-dicloro-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (2,02 g) em metanol (15 mL) foi adicionado metóxido de sódio (0,98 g) e a mistura foi aquecidas por 16 horas a 65°C. Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada em vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 3:1) para dar 0,89 g (rendimento de 45%) de 4-(4-cloro-6-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (banda de eluição rápida) e 0,38 g (19%) de 4-(6-cloro-4-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (banda de

eluição tardia), ambas como sólidos amarelos.

4-(4-cloro-6-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina: LC-MS ( $m/z$ ) 273 ( $M^+$ );  $t_R$  = 2,77, (UV, ELSD) 95%, 97 %.  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,60 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 6,17 (s, 1H).

5 4-(6-cloro-4-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina: LC-MS ( $m/z$ ) 273 ( $M^+$ );  $t_R$  = 2,39, (UV, ELSD) 93%, 95%.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,57 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,95 (s, 1H).

#### 4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-ilpiridin-3 -il-amina

10 Em uma solução de 4-(4-cloro-6-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (0,82 g) em ácido clorídrico concentrado (50 mL) foi adicionada uma solução de dicloreto estanoso (3,38 g) em ácido clorídrico concentrado (80 mL). A mistura reacional foi aquecida a 75°C por 1 hora e então derramada em gelo triturado (400 g) e extraída com acetato de etila (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e  
15 concentradas em vácuo, para dar 0,45 g (rendimento de 61%) de composto do título como um sólido quase branco. LC-MS ( $m/z$ ) 244 ( $M^+$ );  $t_R$  = 1,48, (UV, ELSD) 89%, 94%.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,30 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,20 (s, 1H).

#### 2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3 -il-amina

20 Em uma solução de 4-(6-cloro-4-metóxi-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (0,38 g) em ácido clorídrico concentrado (20 mL) foi adicionada uma solução de dicloreto estanoso (1,57 g) em ácido clorídrico concentrado (60 mL). A mistura reacional foi aquecida a 75°C por 5 minutos e então derramada em gelo triturado (100 g) e extraída com acetato de etila (2x20  
25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo, para dar 0,28 g (rendimento de 83%) de composto do título como um sólido quase branco.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,35 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,10 (s, 1H).

#### Compostos da invenção

Sais de adição de ácido dos compostos da invenção podem ser facilmente formados por métodos conhecidos pela pessoa experiente na técnica.

### Exemplo 1

5 **1aa** *Benzil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3 il)-carbâmico.*

Cloro-formiato de benzila (18 mg) foi adicionado em uma solução de 2,4-dimetil-6morfolin-4-il-piridin-3-il-amina 0,085 M e N,N-diisopropil-etil-amina 0,17 M em 1,2-dicloro-etano (1 mL). O frasco foi agitado por 16 horas sob argônio e concentrado em vácuo. Hidróxido de sódio  
10 aquoso (1 M, 1 mL) foi adicionado e a mistura bruta foi extraída com acetato de isopropila / tetra-hidro-furano (4:1, 2x 1 mL). A fase orgânica foi lavada com (1 mL), concentrada em vácuo e redissolvida em 1-propanol /dimetil-sulfóxido (1:1, 0,4 mL) do qual 0,2 mL foi submetido à purificação por LC preparativa - MS para dar 4,5 mg (rendimento de 31%) de composto do título  
15 como um óleo. LC-MS (m/z) 342 (M<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,58, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Os seguintes compostos foram preparados analogamente:

**1ab** *2-Cloro-benzila ester de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3 il)-carbâmico*

Rendimento: 18%. LC-MS (m/z) 376 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,78, (UV,  
20 ELSD) 99%, 100%.

**1ac** *2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3 il)-acetamida.*

Rendimento: 4%. LC-MS (m/z) 360 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,59, (UV, ELSD) 96%, 100%.

25 **1ad** *(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropano-carboxílico.*

Rendimento: 24%. LC-MS (m/z) 352 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,64, (UV, ELSD) 96%, 100%.

**1ae** *N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3 il)-2-tiofen-2 il-acetamida.*

Rendimento: 16%. LC-MS (m/z) 332 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,20, (UV,

ELSD) 93%, 99%.

**1af** 3-Ciclo-hexil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il) propionamida.

Rendimento: 15%. LC-MS (*m/z*) 346 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,81, (UV, ELSD) 91%, 100%.

5 **1ag** Isobutil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3-il)-carbâmico.

Rendimento: 29%. LC-MS (*m/z*) 308 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,44, (UV, ELSD) 97%, 99%.

10 **1ah** 3-(3-Cloro- fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4il-piridin-3-il)-propionamida.

Ácido 3-(3-cloro-fenil)-propiônico (20 mg) foi agitado a 25°C por 2 horas sob argônio em cloreto de oxalila (2 M em dicloro-metano, 1 mL). O solvente foi removido em vácuo e uma solução de 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina 0,085 M e *N,N*-diisopropil-etil-amina 0,17 M em 1,2-dicloro-etano (1 mL) foi adicionada na mistura reacional. O frasco foi agitado por 16 horas sob argônio e concentrado em vácuo. Hidróxido de sódio aquoso (1 M, 1 mL) foi adicionado e a mistura bruta foi extraída com acetato de isopropila / tetra-hidro-furano (4:1, 2x 1 mL). A fase orgânica foi lavada com (1 mL), concentrada em vácuo e redissolvida em 1-propanol/dimetil-sulfóxido (1:1, 0,4 mL) do qual 0,2 mL foi submetido à purificação por LC preparativa - MS para dar 2,3 mg (rendimento de 14%) de composto do título como um óleo. LC-MS (*m/z*) 374 (MH); *t<sub>R</sub>* = 1,71, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Os seguintes compostos foram preparados analogamente:

25 **1ai** *N*-(2, 4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3, 5-dimetil-fenil)-acetamida.

Rendimento: 19%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,69, (UV, ELSD) 99%, 99%.

**1aj** *N*-(2, 4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3 *p*-tolil-propionamida.

Rendimento: 20%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,64, (UV,

ELSD) 99%, 100%.

**1ak** 2-(3 -Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 14%. LC-MS ( $m/z$ ) 360 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,58$ , (UV, ELSD) 97%, 99%.

5 **1al** 2-(3, 4-Dicloro- fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 9%. LC-MS ( $m/z$ ) 395 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,84$ , (UV, ELSD) 97%, 99%.

**1am** N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida.

10 Rendimiento: 18%. LC-MS ( $m/z$ ) 332 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,18$ , (UV, ELSD) 97%, 99%.

**1an** N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2p-tolil-acetamida.

Rendimiento: 16%. LC-MS ( $m/z$ ) 340 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,50$ , (UV, ELSD) 96%, 99%.

15 **1ao** 2-(3-Bromo fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 12%. LC-MS ( $m/z$ ) 405 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,63$ , (UV, ELSD) 96%, 99%.

**1ap** N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida.

20 Rendimiento: 20%. LC-MS ( $m/z$ ) 394 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,77$ , (UV, ELSD) 94%, 99%.

**1ag** N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2 fenil-acetamida.

Rendimiento: 11%. LC-MS ( $m/z$ ) 326 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,29$ , (UV, ELSD) 93%, 99%.

25 **1ar** (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanóico.

Rendimiento: 20%. LC-MS ( $m/z$ ) 348 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,97$ , (UV, ELSD) 93%, 99%.

**1as** (2, 4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanóico.

Rendimento: 44%. LC-MS ( $m/z$ ) 334 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,92$ , (UV, ELSD) 92%, 99%.

**1at** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida.

Rendimento: 4%. LC-MS ( $m/z$ ) 376 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,73$ , (UV, ELSD) 92%, 99%.

**1au** (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanóico.

Rendimento: 24%. LC-MS ( $m/z$ ) 320 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,56$ , (UV, ELSD) 90%, 99%.

**1ay** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida.

Rendimento: 26%. LC-MS ( $m/z$ ) 354 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,65$ , (UV, ELSD) 77%, 99%.

**1aw** 2-Ciclo-hex-1-enil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimento: 13%. LC-MS ( $m/z$ ) 330 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,50$ , (UV, ELSD) 72%, 99%.

**1ax** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il- piridin-3-il)-2-(4-metóxi-3-metil-fenil)-acetamida.

Rendimento: 16%. LC-MS ( $m/z$ ) 370 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,56$ , (UV, ELSD) 94%, 99%.

**1ay** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-fenil)-acetamida.

Rendimento: 19%. LC-MS ( $m/z$ ) 356 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,35$ , (UV, ELSD) 96%, 99%.

**1az** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida.

Rendimento: 15%. LC-MS ( $m/z$ ) 370 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,48$ , ((TV, ELSD) 76%, 99%.

**1ba** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-*m*-tolil-acetamida.

Ácido *m*-tolil-acético (0,33 g), *N,N*-diisopropil-etil-amina

(0,90 mL) e N-óxido de hexafluoro-fosfato de *N*-[(dimetil-amino)-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-*N*-metil-metanamínio e (1,00 g) foram misturados em *N,N*-dimetil-formamida seca (3 mL) e agitados sob argônio por 2 minutos. 2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (0,30 g) dissolvida em *N,N*-dimetil-formamida seca (2 mL) foi adicionada na mistura reacional, que foi agitada a 25°C sob argônio por 16 horas. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado / água (1:1, 20 mL), água (20 mL), salmoura / água (1:1, 20 mL), seca sobre sulfato de sódio, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano / acetato de etila 3:1) para dar 0,069 g (rendimento de 14%) de composto do título como um sólido branco. LC-MS (*m/z*) 340 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,42, (UV, ELSD) 96%, 100%. <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 9,30 (s, 1H).

Os seguintes compostos foram preparados analogamente:

***1bb*** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4 fluoro fenil)-acetamida.

Rendimento: 14%. LC-MS (*m/z*) 344 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* 1,34, (UV, ELSD) 99%, 99%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,99 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 9,33 (s, 1H).

***1be*** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimento: 53%. LC-MS (*m/z*) 306 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* 1,26, (UV, ELSD) 99%, 98%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

***1bd*** *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3 fluoro fenil)-acetamida.

Rendimento: 15%. LC-MS (*m/z*) 344 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,54, (UV, ELSD) 100%, 100%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s,

3H), 3,37 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).

**1be** *2-Biciclo[2.2.1]hept-2 il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.*

5 Rendimento: 62%. LC-MS ( $m/z$ ) 344 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,58$ , (UV, ELSD) 99%, 99%.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,14 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

10 **1bf** *2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.*

Rendimento: 9%. LC-MS ( $m/z$ ) 362 (MH);  $t_R = 1,52$ , (UV, ELSD) 95%, 99%.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 1H), 7,19 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 9,32 (s, 1H).

15 **1bg** *(2,4-Dimetil-6-morfolin-4 il-piridin-3il)-amida de ácido 4-metil-pentanóico.*

20 Rendimento: 34%. LC-MS ( $m/z$ ) 306 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,33$ , (UV, ELSD) 100%, 99%.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,91 (d, 6H), 1,49 (dt, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

**1bh** *2-Ciclo-pent-2-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.*

25 Rendimento: 13%. LC-MS ( $m/z$ ) 316 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,25$ , (UV, ELSD) 97%, 94%.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,51 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,73 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

**1bi** *2-Ciclo-hexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.*

Rendimento: 12%. LC-MS ( $m/z$ ) 332 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,50$ , (UV, ELSD) 99%, 95%.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,98 (m, 2H), 1,20 (m,

3H), 1,71 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

**1bj** (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanóico.

5 Rendimento: 40%. LC-MS-TOF ( $m/z$ ) 320 (MH);  $t_R = 1,51$ , (UV, ELSD) 97%, 100%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,87 (d, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

**1bk** 2-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

10 2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (0,22 g) e cloreto de ciclo-pentil-acetila (0,19 mL) foram dissolvidos em acetonitrila (5 mL) e aquecidos a 150°C por 10 minutos em um frasco vedado processado em microondas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 3:1)

15 para dar 0,17 g (rendimento de 49%) de composto do título como um sólido branco. LC-MS ( $m/z$ ) 318 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 1,40$ , (UV, ELSD) 97%, 99%.  $^1\text{H}$ RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s,1H), 9,05 (s, 1H).

20 Os seguintes compostos foram preparados analogamente exceto **1 bl** e **1bm** que foram recristalizados em acetato de etila após cromatografia por vaporização instantânea:

**1bl** 3-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- propionamida.

25 Rendimento: 34%. LC-MS ( $m/z$ ) 332 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 1,57$ , (UV, ELSD) 99%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,11 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

**1bm** (2,4-Dimetil-6-morfolin-4 -il- piridin-3- il)-amida de ácido hexanóico.

Rendimento: 51%. LC-MS ( $m/z$ ) 306 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 1,39$ , (UV,

ELSD) 99%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,88 (t, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

5 **1bn** *N*-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclo-pentil-acetamida.

Rendimento: 53%. LC-MS ( $m/z$ ) 354 ( $\text{MH}^+$ );  $t_R = 2,68$ , (UV, ELSD) 98%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).

10 **1bo** *N*-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclo-pentil-acetamida.

Rendimento: 69%. LC-MS ( $m/z$ ) 354 ( $\text{MH}^+$ );  $t_R = 2,39$ , (UV, ELSD) 99%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,45 (s, 1H).

15 **1bp** *N*-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimento: 56%. LC-MS ( $m/z$ ) 342 ( $\text{MH}^+$ );  $t_R = 2,31$ , (UV, ELSD) 99%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,10 (s, 9H), 2,25 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,45 (s, 1H).

20 **1bq** *N*-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida

Rendimento: 68%. LC-MS ( $m/z$ ) 342 ( $\text{MH}^+$ );  $t_R = 1,39$ , (UV, ELSD) 99%, 99%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,10 (s, 9H), 2,15 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

**1br** *N*-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida.

25 Rendimento: 71%. LC-MS ( $m/z$ ) 300 ( $\text{MH}^+$ );  $t_R = 0,97$ , (UV, ELSD) 98%, 98%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,05 (t, 3H), 2,25 (q, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

**Tabela 1:** Reagentes usados para a preparação dos compostos no Exemplo 1.

Nome	Fornecedor	No. no CAS	No. de Cat.
Ácido 1-ciclo-hexenil-acético	Alfa	18294-87-6	19462
Ácido 3,4-difluoro-fenil-acético	ABCR	658-93-5	F02874E
Ácido 3-bromo-fenil-acético	Aldrich	1878-67-7	28.886-1
Ácido 3-cloro-fenil-acético	Aldrich	1878-65-5	C6.335-9
Ácido 3-(trifluorometil)-fenil-acético	Aldrich	351-35-9	19.335-6
2-Amino-4,6-dimetil-piridina	Aldrich	5407-87-4	A5.180-7
Cloro-formiato de 2-cloro-benzila	Aldrich	39545-31-8	49.379-1
Ácido 2-ciclo-penteno-1-acético	Aldrich	13668-61-6	C11.285-2
Ácido 2-naftil-acético	Aldrich	581-96-4	31.791-8
Ácido 2-fenil-acético	Aldrich	103-82-2	P1.662-1
2,4,6-tricloro-piridina	Aldrich	16063-69-7	63.353-4
Ácido 3-(3-cloro-fenil)-propiónico	ABCR	21640-48-2	TWC2925
Ácido 3-(4-metóxi-fenil)-propiónico	Aldrich	1929-29-9	M2.352-7
Ácido 3-(4-metil-fenil)-propiónico	Aldrich	1505-50-6	11.826-5
Ácido 3,4-dicloro-fenil-acético	Aldrich	5807-30-7	28.000-3
Ácido 3,4-dimetil-fenil-acético	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
Ácido 3,5,5-Trimetil-hexanóico	Acros	3302-10-1	26944-0250
Ácido 3,5-dimetil-fenil-acético	ABCR	42288-46-0	C-42288-46
Cloreto de 3-ciclo-hexil-propionila	Acros	39098-75-4	35071-0250
Cloreto de 3-ciclo-pentil-propionila	Aldrich	104-97-2	26.859-3
Ácido 3-fluoro-fenil-acético	Aldrich	331-25-9	24.804-5
Cloreto de 4-cloro-fenil-acetila	Lancaster	25026-34-0	6317
Ácido 4-Fluoro-fenil-acético	Aldrich	405-50-5	Fl.330-4
Ácido 4-metóxi-3-metil-fenil-acético	Vitas-M	4513-73-9	TBB000371
Ácido 4-metóxi-fenil-acético	Aldrich	104-01-8	M1.920-1
Ácido 4-metil-pentanóico	Aldrich	646-07-1	27.782-7
Ácido 5-metil-hexanóico	Matrix	628-46-6	3527
Cloro-formiato benzila	Aldrich	501-53-1	11.993-8
Ácido biciclo-[2.2.1]hept-2-il-acético	Aldrich	1007-01-8	12.726-4
Bis-(2-cloro-etil)-éter	Aldrich	111-44-4	C4.113-4
Ácido ciclo-hexil-acético	Aldrich	5292-21-7	C10.450-7

Cloreto de ciclo-pentil-acetila	Lancaster	1122-99-2	14562
Ácido Heptanóico	Aldrich	111-14-8	14.687-0
Cloreto de hexanoíla	Aldrich	142-61-0	29.465-9
cloro-formiato de Isobutila	Aldrich	543-27-1	17.798-9
Ácido m-tolil-acético	Aldrich	621-36-3	T3.809-1
N-óxido de hexafluoro-fosfato de N-[(Dimetil-amino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-N-metil-metanamínio	Fluka	148893-10-1	11373
Ácido octanóico	Aldrich	124-07-2	15.375-3
Cloreto de oxalila	Aldrich	79-37-8	32.042-0
Ácido p-tolil-acético	Aldrich	622-47-9	T3.810-5
Iodeto de sódio	Aldrich	7681-82-5	32.245-8
Nitrito de sódio	Aldrich	7632-00-0	51.091-2
Ácido terc-butil-acético	Aldrich	1070-83-3	B8.840-3
Cloreto de tiofeno-2-acetila	Aldrich	39098-97-0	19.599-5
Ácido tiofeno-3-acético	Aldrich	6964-21-2	22.063-9
Cloreto de trans-2-fenil-1-ciclo-propano-carbonila	Aldrich	939-87-7	13.430-9
Zinco	Aldrich	52374-36-4	20.998-8

### **Teste *in vitro* e *in vivo***

Os compostos da invenção têm sido testados e mostrado efeito em pelo menos um dos seguintes modelos:

#### **Efluxo relativo através do canal KCNQ2**

5 Isto exemplifica um protocolo de seleção de KCNQ2 para avaliar os compostos da presente invenção. O ensaio mede o efluxo relativo através do canal KCNQ2, e foi realizado de acordo com um método descrito por Tang et al. (Tang et al., J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331) para canais de potássio hERG com as modificações descritas abaixo.

10 Um número adequado de células CHO estavelmente expressando canais KCNQ2 desbloqueados por voltagem foi plaqueado em uma densidade suficiente para dar uma monocamada confluenta no dia antes do experimento. As células foram carregadas com 1  $\mu\text{Ci/mL}$  de [ $^{86}\text{Rb}$ ] durante a noite. No dia dos experimentos as células foram lavadas com um tampão

contendo HBSS (solução salina balanceada de Hanks proporcionada por Invitrogen, no. de cat. 14025-050). As células foram pré-incubadas com droga por 30 minutos e o efluxo de  $^{86}\text{Rb}^+$  foi estimulado por uma concentração submáxima de 15 mM de cloreto de potássio na presença contínua de droga por 30 minutos adicionais. Após um período de incubação adequado, o sobrenadante foi removido e contado em um contador de cintilação líquida (Tricarb). Células foram lisadas com hidróxido de sódio 2 mM e a quantidade de  $^{86}\text{Rb}^+$  foi contada. O efluxo relativo foi calculado  $((\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{Célula}}))_{\text{Cmpd}}/(\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{Célula}}))_{\text{KCl 15 mM}})*100-100$ .

Os compostos da invenção possuem uma  $\text{EC}_{50}$  menor do que 20.000 nM, na maioria dos casos menor do que 2.000 nM e em muitos casos menor do que 200 nM. Conseqüentemente, os compostos da invenção são considerados úteis no tratamento de doenças associadas com os canais de potássio da família KCNQ.

### 15 **Registros eletrofisiológicos de patch-clamp em células CHO**

Correntes de KCNQ2 ativadas por voltagem foram registradas de células CHO de mamífero pelo uso das técnicas de registro de patch-clamp convencionais em configuração de patch-clamp de célula inteira (Hamill OP et.al. *Pflügers Arch* **1981**; 391: 85-100). As células CHO com expressão estável de canais KCNQ2 ativados por voltagem foram crescidas sob condições de cultura de células normais em incubadoras com  $\text{CO}_2$  e usadas para os registros eletrofisiológicos 1-7 dias após a plaqueação. Os canais de potássio KCNQ2 foram ativados por degraus de voltagem até + 80 mV em incrementos de 5-20 mV (ou com um protocolo de rampa) de um potencial mantenedor de membrana entre -100 mV e - 40 mV (Tatulian L et al. *J. Neuroscience* **2001**; 21 (15): 5535-5545). Os efeitos eletrofisiológicos induzidos pelos compostos foram avaliados sobre vários parâmetros da corrente de KCNQ2 ativada por voltagem. Foram estudados especialmente efeitos sobre o limite de ativação para a corrente e sobre a corrente induzida

máxima.

Alguns dos compostos da invenção têm sido testados neste teste. É esperado que um deslocamento para a esquerda do limite de ativação ou um aumento na corrente de potássio induzida máxima diminua a atividade em redes neuronais e assim torne os compostos úteis em doenças com atividade neuronal aumentada - como epilepsia.

### **Registros eletrofisiológicos de canais KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 em oócitos**

Correntes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 ativadas por voltagem foram registradas de oócitos *Xenopus* injetados com mRNA codificador para canais de íon KCNQ2, KCNQ2+KCNQ3 ou KCNQ5 (Wang et al., *Science* 1998, 282, 1890-1893; Lerche et al., *J Biol Chem* 2000, 275, 22395-400). Canais de potássio KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 foram ativados por degraus de voltagem do potencial mantenedor de membrana (entre -100 mV e -40 mV) a até +40 mV em incrementos de 5-20 mV (ou por um protocolo de rampa). Os efeitos eletrofisiológicos induzidos pelos compostos foram avaliados sobre vários parâmetros da correntes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 ou KCNQ5 ativadas por voltagem. Foram estudados especialmente os efeitos sobre o limite de ativação para a corrente e sobre a corrente induzida máxima.

O efeitos de hiperpolarização de alguns dos compostos também foram testados diretamente sobre o potencial de membrana durante o *clamp* de corrente.

### **Eletrochoque máximo**

O teste foi conduzido em grupos de camundongos machos usando eletrodos corneais e administrando uma corrente de onda quadrada de 26 mA por 0,4 segundo com o propósito de induzir uma convulsão caracterizada por uma extensão tônica de membro traseiro (Wlaz et al. *Epilepsy Research* 1998, 30, 219-229).

### **Convulsões induzidas por pilocarpina**

Convulsões induzidas por pilocarpina são induzidas por injeção intraperitoneal de pilocarpina a 250mg/kg em grupos de camundongos machos e observando a atividade de convulsão resultando em perda de postura dentro de um período de 30 minutos (Starr et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1993**, 45, 321-325).

### **Teste de limite de convulsão elétrica**

Uma modificação do método supra-e-infra (Kimball et al. *Radiation Research* 1957, 1-12) foi usada para determinar o limite médio para induzir extensão tônica de membro traseiro em resposta ao eletrochoque corneal em grupos de camundongos machos. O primeiro camundongo de cada grupo recebeu um eletrochoque a 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) e foi observado para atividade de convulsão. Se uma convulsão foi observada a corrente foi reduzida em 1 mA para o camundongo seguinte, contudo, se nenhuma convulsão foi observada então a corrente foi aumentada em 1 mA. Este procedimento foi repetido para todos os 15 camundongos no grupo de tratamento.

### **Teste de limite de convulsão química**

A dose limite de pentilenotetrazol requerida para induzir uma convulsão clônica foi medida por infusão temporizada de pentilenotetrazol (5mg / mL a 0,5 mL/minuto) em uma veia lateral da cauda de grupos de camundongos machos (Nutt et al. *J. Pharmacy and Pharmacology* **1986**, 38, 697-698).

### **Excitação de amígdala**

Ratos sofreram cirurgia para implantação de eletrodos tripolares na amígdala dorsolateral. Após cirurgia os animais foram permitidos se recuperarem antes de os grupos de ratos receberem quer doses variadas de composto de teste quer o veículo da droga. Os animais foram estimulados com seu limite de pós-descarga inicial de + 25  $\mu$ A diariamente

por 3-5 semanas e em cada ocasião severidade de convulsão, duração de convulsão, e duração de pós-descarga elétrica foram observados. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281294).

### **Efeitos colaterais**

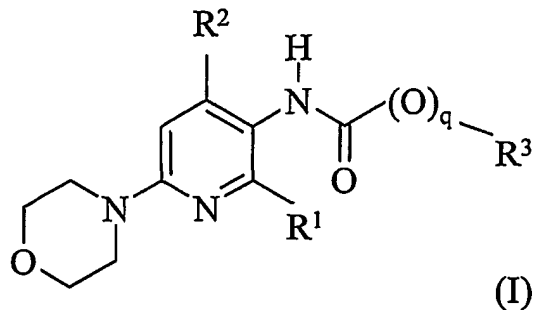
5                   Efeitos colaterais no sistema nervoso central foram medidos por medição do tempo que os camundongos permaneceriam em aparelhagem *rotarod* (Capacio et al. *Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177201); ou por medição de sua atividade locomotora por contagem do número de feixes infravermelhos atravessados em uma gaiola de teste (Watson et al. 10 *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375). Ações hipotérmicas sobre a temperatura de corpo de núcleo dos animais foram medidas quer por sonda retal quer por transmissores de radiotelemetria implantados capazes de medirem a temperatura (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

### 15 **Farmacocinética**

As propriedades farmacocinéticas dos composto foram determinadas via. dosagens i.v. e p.o. de ratos Sprague Dawley, e, depois, por retiradas de amostras de sangue durante 20 horas. Concentrações plásmicas foram determinadas com LC/MS/MS.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de possuir a fórmula geral I:



na qual

5

$q$  é 0 ou 1;

10 cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi; e

15  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-8}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; nas quais:

20

cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; como a base livre ou sais da mesma.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $q$  é 0.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $q$  é 1.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que cada um de  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi e halogênio.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que ambos  $R^1$  e  $R^2$  são  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila.
6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila e  $R^2$  é halogênio, ou no qual  $R^1$  é halogênio e  $R^2$  é  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila.
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-8}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila.
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-8}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila opcionalmente substituída, e Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila.
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1, 7 e 8, caracterizado pelo fato de que a Arila opcionalmente substituída pode estar substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a Arila opcionalmente substituída pode estar substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila e C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

15 Benzil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico;

2-Cloro-benzil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico;

2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

20 (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclo-propano-carboxílico;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida;

25 3-Ciclo-hexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

Isobutil-éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico

3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida;
- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida;
- 5 2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
- 10 N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida;
- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
- 2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
- 15 N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida;
- (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanóico;
- 20 (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanóico;
- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida;
- (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 25 heptanóico;
- N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;
- 2-(Ciclo-hex-1-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-3-metil-fenil)-acetamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-fenil)-acetamida;

5 N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida;

10 N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;

15 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

20 (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanóico;

2-(Ciclo-pent-2-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

2-Ciclo-hexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

25 (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanóico;

2-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

3-Ciclo-pentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-

propionamida;

(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanóico;

5 N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentil-acetamida;

N-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentil-acetamida;

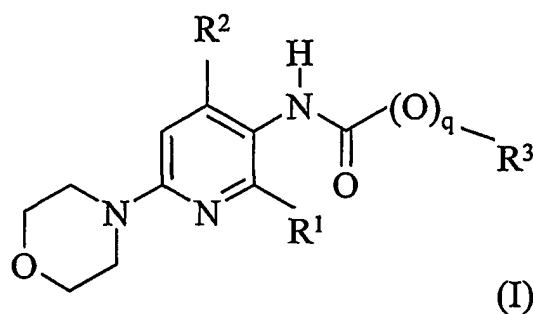
N-(2-Cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

10 N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

N-(4-Cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

como a base livre ou sais da mesma.

15 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis e um composto de fórmula geral I:



na qual

q é 0 ou 1;

20 cada um de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente selecionado do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, haloC<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)il-óxi, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-óxi e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-

alqu(en/in)il-óxi; e

$R^3$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-8}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila  
 5 opcionalmente substituída, Aril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il- $C_{3-8}$ -heterociclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, Heteroaril- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{1-6}$ -  
 10 alqu(en/in)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $NR^4R^5$ - $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)il-óxi- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; nas quais:

15 cada um de  $R^4$  e  $R^5$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila e  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila; como a base livre ou sais da mesma.

13. Uso da composição farmacêutica como definida na reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser para o aumento do fluxo de  
 20 íons em um canal de potássio de um mamífero tal como um humano.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de um distúrbio ou de uma doença sendo  
 25 responsivo(a) a um fluxo de íons aumentado em um canal de potássio, tal distúrbio ou doença é preferivelmente um distúrbio ou uma doença do sistema nervoso central.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a doença a ser tratado(a) é selecionado(a) do grupo consistindo de distúrbios de convulsão, distúrbios de ansiedade, distúrbios de dor neuropática ou de dor de enxaqueca, distúrbios neurodegenerativos,

derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de álcool e tinido.

5 16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os distúrbios de convulsão são selecionados do grupo consistindo de crises convulsivas agudas, convulsões, estado epilético e epilepsia tais como síndromes epiléticas e convulsões epiléticas.

10 17. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os distúrbios de ansiedade são selecionados do grupo consistindo de ansiedade e distúrbios e doenças relacionados com ataque de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, distúrbio de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social e outras fobias específicas, distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido à condição médica  
15 geral, distúrbio de ansiedade induzida por substância, distúrbio de ansiedade de separação, distúrbios de ajuste, ansiedade de desempenho, distúrbios hipocondríacos, distúrbio de ansiedade devido à condição médica geral e distúrbio de ansiedade induzida por substância e distúrbio de ansiedade não diferentemente especificada.

20 18. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os distúrbios de dor neuropática e de dor de enxaqueca são selecionados do grupo consistindo de alodínia, dor hiperalgésica, dor fantasma, dor neuropática relacionada com neuropatia diabética, dor neuropática relacionada com neuralgia trigeminal e dor neuropática  
25 relacionada com enxaqueca.

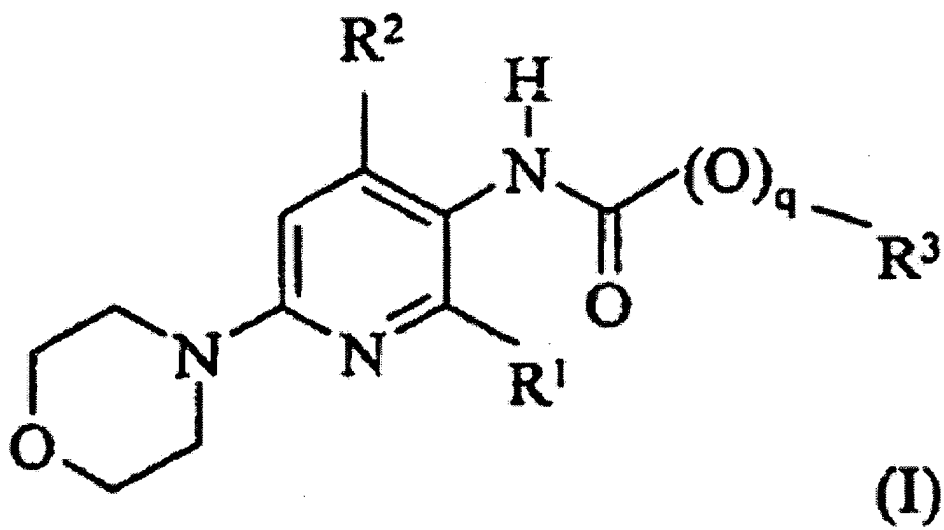
19. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os distúrbios neurodegenerativos a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de mal de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de

Creutzfeld-Jakob, mal de Parkinson, encefalopatias induzidas por AIDS ou infecção por vírus da rubéola, vírus do herpes, borrelia e patógenos desconhecidos, neurodegenerações induzidas por trauma, estados de hiperexcitação neuronal tal como abstinência ou intoxicação de medicamento e doenças neurodegenerativas do sistema nervoso periférico tais como polineuropatias e polineurites.

20. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a doença a ser tratado(a) é selecionado(a) do grupo consistindo de distúrbios bipolares.

10 21. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio ou a doença a ser tratado(a) é selecionado(a) do grupo consistindo de distúrbios de sono; tal como insônia.

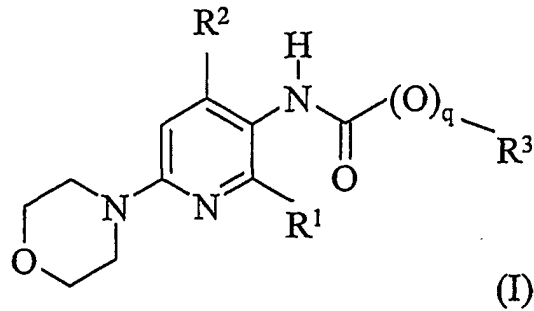
---



RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA”

A presente invenção refere-se aos derivados de piridina de fórmula geral (I)



5 e ao seu uso como abridores dos canais de íon potássio da família KCNQ para o tratamento de distúrbios do CNS.