



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

(21) **PI0711740-0 A2**

(22) Data de Depósito: 21/05/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



\* B R P I 0 7 1 1 7 4 0 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 401/12  
C07D 403/12  
C07D 239/48  
A61K 31/506  
A61K 31/5377  
A61P 3/00

**(54) Título:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE, DE DIABETES DO TIPO II, E USO DOS COMPOSTOS NA MANUFATURA DE MEDICAMENTOS

**(57) Resumo:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, METODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTAO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, METODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE, DE DIABETES DO TIPO II, E USO DOS COMPOSTOS NA MANUFATURA DE MEDICAMENTOS. Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I em que X, Y, Z, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

**(30) Prioridade Unionista:** 30/05/2006 EP 06114712.0

**(73) Titular(es):** F. Hoffmann-La Roche AG

**(72) Inventor(es):** Matthias Heinrich Nettekoven, Olivier Roche

**(74) Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007054853 de 21/05/2007

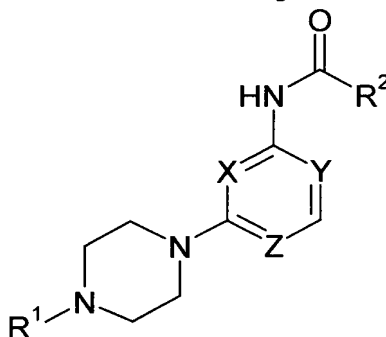
**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/137955de 06/12/2007



COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES  
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATA-  
MENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIA-  
 5 TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE, DE DIABETES DO  
TIPO II, E USO DOS COMPOSTOS NA MANUFATURA DE MEDICA-  
MENTOS

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de piperazinila pirimidina, sua manufatura,  
 10 composições farmacêuticas que os contêm e seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção refere-  
 15 se aos compostos da fórmula geral



em que

R<sup>1</sup> é alquila inferior ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila;

X é N, Y é C e Z é N, ou

20 X é N, Y é N e Z é C, ou

X é C, Y é N e Z é N;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,

halogenalquila inferior, hidroxialquila inferior,  
alcoxialquila inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído  
por fenila ou alquila inferior,  
5 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior,  
fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-  
substituído por alquila inferior, alcoxila inferi-  
or, halogênio ou halogenalquila inferior,  
fenilalquila inferior em que o anel de fenila é  
10 não-substituído ou mono- ou bi-substituído por al-  
quila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou ha-  
logenalquila inferior,  
piridila não-substituído ou piridila mono- ou bi-  
substituído por alquila inferior, alcoxila inferi-  
15 or, halogênio ou halogenalquila inferior, e  
-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;  
R<sup>3</sup> é hidrogênio ou alquila inferior;  
R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de  
alquila inferior,  
20 alcoxialquila inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído  
por fenila,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior,  
fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-  
25 substituído por alquila inferior, alcoxila inferi-  
or, halogênio ou halogenalquila inferior,  
fenilalquila inferior em que fenila é não-  
substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila

inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogen-  
alquila inferior, e  
indanila; ou

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual  
5 eles estão vinculados formam um anel N-heterocíclico  
saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-,  
6- ou 7-elementos que contém opcionalmente outro  
heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, o-  
xigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico  
10 não-substituído ou substituído por um, dois ou três  
grupos selecionados independentemente a partir do  
grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila  
inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila, ou  
sendo condensado com um anel de fenila ou cicloexi-  
15 la, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-  
substituído ou substituído por um, dois ou três  
grupos selecionados independentemente a partir do  
grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila  
inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila;  
20 e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I são antagonistas  
e/ou agonistas inversos no receptor de histamina 3 (re-  
ceptor de H3).

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é  
25 um dos neurotransmissores aminérgicos que se encontra  
amplamente distribuído por todo o corpo, por exemplo,  
no trato gastrintestinal (Burks 1994 em Johnson L.R.  
ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven

Press, NY, parte de piloto.211-242). A histamina regula uma variedade de eventos patofisiológicos digestivos, tais como a secreção ácida gástrica, a mobilidade intestinal (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, parte de piloto 179-185), respostas vaso motoras, respostas inflamatórias intestinais e reações alérgicas (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). No cérebro dos mamíferos, a histamina é sintetizada em corpos celulares histaminérgicos que são encontrados centralmente no núcleo tuberomamilar do hipotálamo basal posterior. Dali, os corpos celulares histaminérgicos projetam-se para várias regiões do cérebro (Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).

De acordo com o conhecimento atual, a histamina promove a mediação de todas as suas ações tanto no CNS quanto na periferia, através de quatro receptores de histamina distintos, os receptores de histamina H1, H2, H3 e H4.

Os receptores de H3 ficam predominantemente localizados no sistema nervoso central (CNS). Como um auto-receptor, os receptores de H3 inibem constitutivamente a síntese e secreção de histamina proveniente de neurônios histaminérgicos (Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, os receptores de H3 também modulam a liberação de outros neurotransmis-

sores tais como acetilcolina, dopamina, serotonina e norepinefrina, entre outros, tanto no sistema nervoso central quanto nos órgãos periféricos, tais como pulmões, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al., em *The Histamine H3 Receptor* (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)). Os receptores de H3 são constitutivamente ativos, tendo com isto o significado de que mesmo sem histamina exógena, o receptor é tonicamente ativado. No caso de um receptor inibidor tal como o receptor de H3, esta atividade inerente provoca uma inibição tônica da liberação de neurotransmissor. Conseqüentemente, poderá ser importante que um antagonista de H3R seja também dotado de atividade agonista inversa para bloquear os efeitos de histamina exógena e para deslocar o receptor a partir da sua forma constitutivamente ativa (inibidora) para um estado neutro.

A ampla distribuição de receptores de H3 no CNS de mamíferos indica a função fisiológica deste receptor. Conseqüentemente, foi proposto o potencial terapêutico de um objetivo de desenvolvimento de nova droga em várias indicações.

A administração de ligantes de H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas ou agonistas parciais - pode influenciar os níveis de histamina ou a secreção de neuro-transmissores no cérebro e na

periferia e, assim, pode ser de utilidade no tratamento de diversos distúrbios. Esses distúrbios incluem obesidade, (Masaki *et al.*; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, *European J. of Pharmacol.* 2004, 5 487, 183-197), distúrbios cardiovasculares tais como infarto do miocárdio agudo, demência e distúrbios cognitivos, tais como distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e doença de Alzheimer, distúrbios neurológicos, tais como esquizofrenia, depressão, epilepsia, doença de Parkinson, e acessos ou convulsões, 10 distúrbios do sono, narcolepsia, dor, distúrbios gastrintestinais, disfunção vestibular tal como Morbus Meniere, abuso de drogas e náusea de movimento (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

15                   Constitui, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas respectivamente agonistas inversos receptores de H3, seletivos, que atuam diretamente. Tais antagonistas/agonistas inversos são de utilidade como substâncias terapêuticamente 20 ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de H3.

Na presente descrição, o termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a 25 vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dez-

seis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquila", individualmente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquila de cadeia normal e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, os pentilas isoméricos, os hexilas isoméricos, e os heptilas isoméricos, preferencialmente metila e etila, e com maior preferência ainda metila.

O termo "cicloalquila" ou "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila" indica um grupo carboxílico que contém de 3 até 7 átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou ciclo-heptila. Especialmente preferidos são ciclobutila e ciclopentila.

O termo "alcoxila" ou "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alcoxila inferior compreendem, por exemplo, metoxila, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, isobutoxila, sec-butoxila e terc.-butoxila, preferentemente metoxila e etoxila e ainda com maior preferência metoxila.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alcoxila, preferentemente metoxila ou etoxila. Entre os grupos de alcoxialquila inferior preferidos estão 2-metoxiletila ou 3-metoxilpropila.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo sendo os preferidos.

O termo "halogenalquila inferior" ou "halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente flúor ou cloro, com maior preferência flúor. Entre os grupos de alquila inferior halogenados preferidos estão trifluorometila, difluorometila, trifluoroetila, 2,2-difluoroetila, fluorometila e clorometila, com trifluorometila ou 2,2,-difluoroetila sendo especialmente preferidos.

O termo "fenilalquila inferior" ou "fenil-C<sub>1-7</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila inferior é substituído por um grupo fenila. Grupos de fenilalquila inferior preferidos são benzila ou fenetila.

O termo "anel N-heterocíclico" refere-se aos grupos de heterociclila que contém pelo menos um átomo de nitrogênio. Exemplos de "anéis N-heterocíclicos" incluem azetidínila, pirrolidínila, imidazolidínila, 5 pirazolidínila, oxazolidínila, isoxazolidínila, tiazolidínila, isotiazolidínila, piperidínila, piperazínila, morfolínila, tiomorfolínila, ou azepanila,, mas também incluem anéis parcialmente insaturados tais como 2,5-diidropirrol, morfolina, piperazina, 10 tiomorfolina, piperidina e azepano.

O termo "forma um anel heterocíclico de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos contendo opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de oxigênio ou enxofre" refere-se a um anel N-heterocíclico, que poderá 15 opcionalmente conter um outro átomo de oxigênio ou enxofre, tal como azetidínila pirrolidínila, piperidínila, piperazínila, morfolínila, tiomorfolínila ou azepanila. Um "anel heterocíclico de "4-, 5-, 6- ou 7-elementos parcialmente insaturados" significa um anel 20 heterocíclico tal como definido anteriormente que contém uma ligação dupla, por exemplo, 2,5-diidropirrolila ou 3,6-diidro-2H-piridinila. O anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenálquila. 25 O anel anel heterocíclico também pode ser condensado com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-

substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenquila. Exemplos para tais anéis heterocíclicos condensados são 3,4-diidro-1H-isoquinolina, octaidroquinolina, 3,4-diidro-2H-quinolina, 1,3-diidroisoindol e 2,3-diidroindolo.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e assemelhados. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e assemelhados. Os sais derivados de ba-

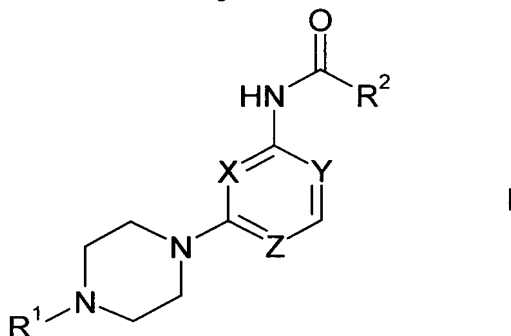
ses orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas que se apresentam naturalmente, amins cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina, e assemelhadas. O composto da fórmula I também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacologicamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula I são os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou poderá ocorrer, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto de fórmula I inicialmente anídrico (hidratação). O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" também inclui solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" são compostos os quais são dotados de fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na seqüência de aglutinação de seus átomos ou então na disposição de seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens especulares uns dos outros, são chamados de "diastereoisômeros", e os estereoisôme-

ros que são imagens especulares não suscetíveis de serem superpostas, são chamados de "enantiômeros", ou por vezes isômeros ópticos.

Em detalhe, a presente invenção refere-se  
5 aos compostos da fórmula geral



em que

R<sup>1</sup> é alquila inferior ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila;

X é N, Y é C e Z é N, ou

10 X é N, Y é N e Z é C, ou

X é C, Y é N e Z é N;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,

halogenalquila inferior, hidroxialquila inferior,

15 alcoxialquila inferior,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído por fenila ou alquila inferior,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior,

fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-

20 substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior,

fenilalquila inferior em que o anel de fenila é

não-substituído ou mono- ou bi-substituído por al-

quila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior,  
piridila não-substituído ou piridila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior,  
5 or, halogênio ou halogenalquila inferior, e  
-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;  
R<sup>3</sup> é hidrogênio ou alquila inferior;  
R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de  
alquila inferior,  
10 alcoxialquila inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído por fenila,  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior,  
fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-  
15 substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior,  
fenilalquila inferior em que fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e  
20 indanila; ou  
R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6-  
25 ou 7-elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três

grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila, ou sendo condensado com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que  $R^1$  é C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila.

igualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que  $R^1$  é etila ou isopropila.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que  $R^2$  é  $-NR^3R^4$  e  $R^3$  e  $R^4$  são como definidos anteriormente.

Dentro deste grupo, são preferidos os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído por fenila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior, fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior,

fenilalquila inferior em que fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e indanila.

5                   Iguualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos saturados ou parcialmente não-saturados  
10 que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior,  
15 or, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila, ou sendo condensado com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo  
20 po que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila.

De maior preferência são os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel  
25 anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de azetidina, pirrolidina, 2,5-diidropirrol, morfolina, piperazina, tiomorfolina, piperidina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído

ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila, ou sendo condensados com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila.

10 Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de piperidina, pirrolidina, 2,5-diidropirrol, azepano, 2,3-diidro-indol, 1,3-diidroisoindol, octaidroquinolina, octaidroisoquinolina e morfolina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que  
15  
20 consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila.

Com maior preferência, compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles em que  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, 4-fluoropiperidina e 4-

trifluorometil-piperidina, 3-hidroxipiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, pirrolidina, 2-metilpirrolidina, 2-isopropilpirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2,5-diidropirrol, azepano, 2,3-  
 5 diidroindol, 1,3-diidroisoindol, octaidroquinolina, octaidroisoquinolina e morfolina.

Outro grupo de compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que  $R^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogenálquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila ou  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila substituído por fenila ou alquila inferior,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilalquila inferior,  
 10 fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior,  
 15 fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior, e  
 20 piridila não-substituído ou piridila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles  
 25 compostos da fórmula I em que  $R^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior,  
 $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila ou  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila substituído por

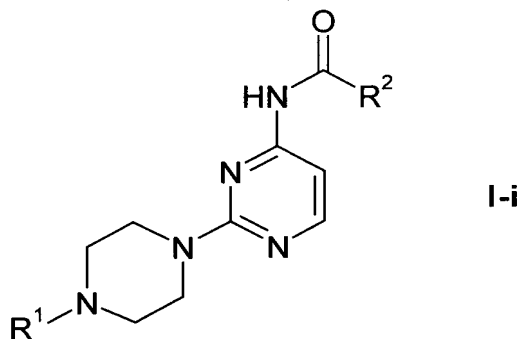
fenila ou alquila inferior,

fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e

5 fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior.

Aqueles compostos da fórmula I, em que R<sup>2</sup>  
 10 é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila e fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila  
 15 inferior, são os de maior preferência.

Além disso, preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que X é N, Y é C e Z é N. Estes são compostos da fórmula I dotados da fórmula I-i:

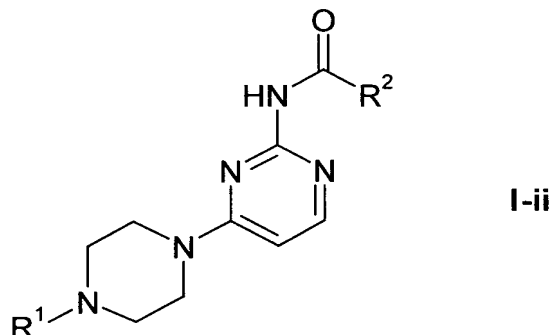


20

em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente.

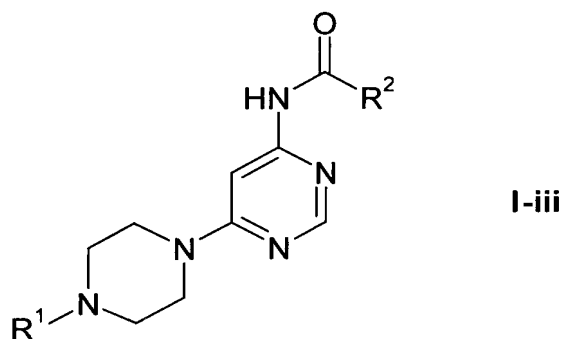
Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que X é

N, Y é N e Z é C. Estes são compostos da fórmula I dotados da fórmula I-ii:



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente.

5 Ainda preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que X é C, Y é N e Z é N. Estes são compostos da fórmula I dotados da the fórmula I-iii:



10 em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente.

Compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são os seguintes:

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico,

15 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,

- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico,
- 5 2-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida,
- [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- N*-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-
- 10 butiramida,
- N*-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-3-metil-butiramida,
- N*-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-2-metoxi-acetamida,
- 15 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico,
- [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico,
- N*-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-
- 20 4-metoxi-benzamida,
- 2-(4-cloro-fenil)-*N*-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-3-metil-butiramida,
- N*-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-butiramida,

- N*-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-3-metil-butiramida,
- [4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico,
- 5 [4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico,
- 4-fluoro-*N*-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-benzamida,
- N*-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-4-  
10 metoxi-benzamida,
- N*-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-butiramida,
- N*-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida,
- 15 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico,
- N*-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-4-fluoro-benzamida,
- N*-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-4-  
20 fluoro-benzamida,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico,
- N*-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida,

- N*-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
butiramida,
- 4-fluoro-*N*-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-  
4-ila]-benzamida,
- 5 2-etil-*N*-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-  
ila]-butiramida,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido ciclopentano carboxílico,
- N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
10 3-metil-butiramida,
- N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
butiramida,
- N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
4-fluoro-benzamida,
- 15 *N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
3-fluoro-benzamida,
- N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
2-fluoro-benzamida,
- N*-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
20 2-etil-butiramida,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-metil-pentanóico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
ácido pirrolidina-1-carboxílico,

- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,3-diidro-indol-1-carboxílico,
- 5 [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
10 ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-isoquinolina-2-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico,
- 15 1-ciclopropilmetil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxi-etil)-uréia,
- 1-(1,2-dimetil-propil)-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-  
20 pirimidin-4-ila]-uréia,
- 1-ciclopentil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-uréia,

- 1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-indan-1-ila-uréia,
- 1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(4-fluoro-benzil)-uréia,
- 5 1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(4-fluoro-fenil)-uréia,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico,
- 10 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,3-diidro-indol-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,
- 20 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-isoquinolina-2-carboxílico,

- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico,
- 1-ciclopropilmetil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 5 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-propil-uréia,
- 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxi-etil)-uréia,
- 1-(1,2-dimetil-propil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 10 1-ciclopentil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 15 1-indan-1-ila-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxi-fenil)-uréia,
- 1-(4-fluoro-benzil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- 20 1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,

- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,  
1-cicloexil-3-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia,
- 5 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido pirrolidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
10 de ácido morfolina-4-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,  
1-cicloexil-3-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- 15 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido azepano-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,  
1-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-  
20 ciclopentil-uréia,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,

- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico,
- 5 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico,
- 10 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico,
- 3-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1,1-dietil-uréia,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,
- 20 1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico,

- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido morfolina-4-carboxílico,
- 5 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico,  
1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
10 amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,  
1-ciclopentil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- 15 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
20 amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico,

5 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico,

10 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-  
carboxílico,

15 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
3-propil-uréia,

3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
1,1-dietil-uréia,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,

20 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Especialmente preferidos são os seguintes  
compostos:

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido azepano-1-carboxílico,

[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,

5 [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,

[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,

10 1-ciclopentil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-  
4-ila]-uréia,

[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido pirrolidina-1-carboxílico,

15 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido azepano-1-carboxílico,

20 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,

[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,

1-ciclopentil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,

- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 5 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
10 de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
20 de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,
- 1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido piperidina-1-carboxílico,

- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico,
- 5 1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
10 amida de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 1-ciclopentil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
20 amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,
- 25 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I e os ésteres farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I individualmente constituem concretizações preferidas da presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição ácida com ácidos, tais como ácidos farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato, e metanossulfonato. Preferidos são os sais de cloridrato. Da mesma forma, os solvatos e hidratos dos compostos da fórmula I e seus sais formam parte da presente invenção.

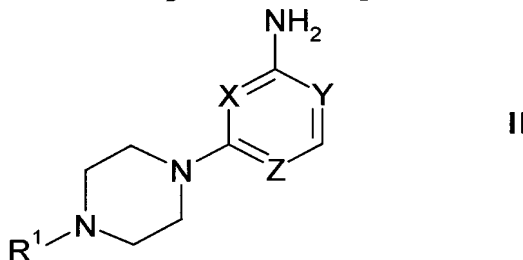
Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, de misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou de misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas poderão ser obtidas, por exemplo, por meio de resolução dos racematos, por meio de síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorventes quirais ou eluente). A invenção abrange todas estas formas.

Será apreciado que os compostos da fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados em grupos

funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente instáveis, que são capazes de produzir os compostos da origem da fórmula geral I *in vivo* estão também dentro do escopo desta invenção.

Outro aspecto da presente invenção consiste em um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo esse que compreende:

fazer reagir um composto da fórmula II



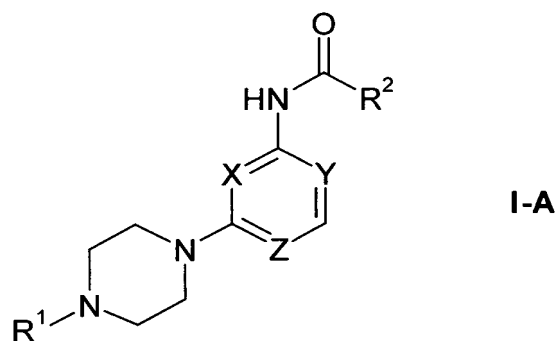
em que X, Y, Z e R<sup>1</sup> são tais como definidos anteriormente neste contexto,

com um cloreto da fórmula III



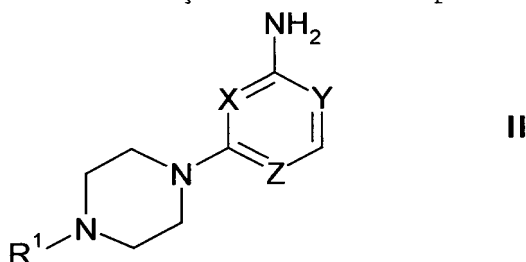
em que R<sup>2</sup> é tal como definido anteriormente neste contexto,

para obter-se um composto da fórmula I-A



em que X, Y, Z, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente neste contexto, ou

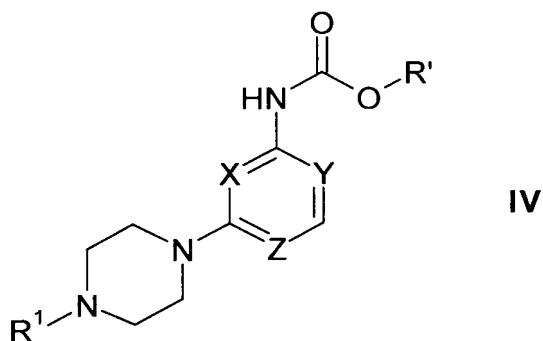
b) promover a ativação de um composto da fórmula II



5

em que X, Y, Z e R<sup>1</sup> são tais como definidos anteriormente neste contexto,

com fenilcloroformato ou di-terc-butyl dicarbonato para obter-se um éster de carbamato da fórmula



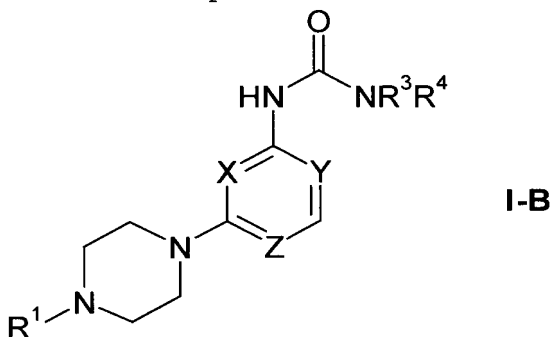
10

em que R' é fenila ou terc-butila, respectivamente, que é então levado a reagir com uma amina da fórmula



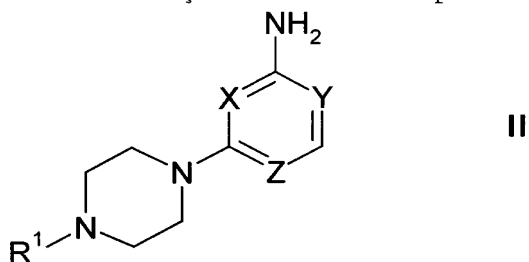
em que  $R^3$  e  $R^4$  são tais como definidos anteriormente neste contexto,

para obter-se um composto da fórmula I-B



5 em que X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são tais como definidos anteriormente neste contexto, ou

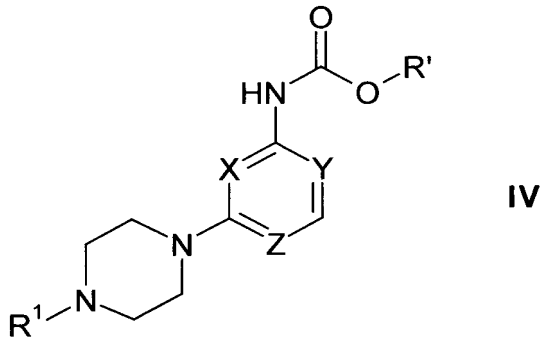
c) promover a ativação de um composto da fórmula II



em que X, Y, Z e  $R^1$  são tais como definidos anteriormente neste contexto,

10

com fenilcloroformato ou di-terc-butil dicarbonato para obter-se um éster de carbamato da fórmula

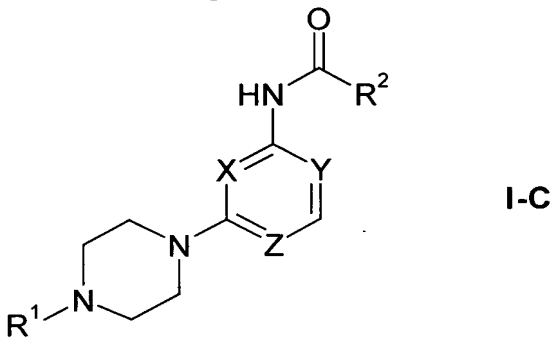


em que R' é fenila ou terc-butil, respectivamente ,  
que é então levado a reagir com um cloreto da fórmula III



5 em que R<sup>2</sup> é tal como definido anteriormente neste contexto,

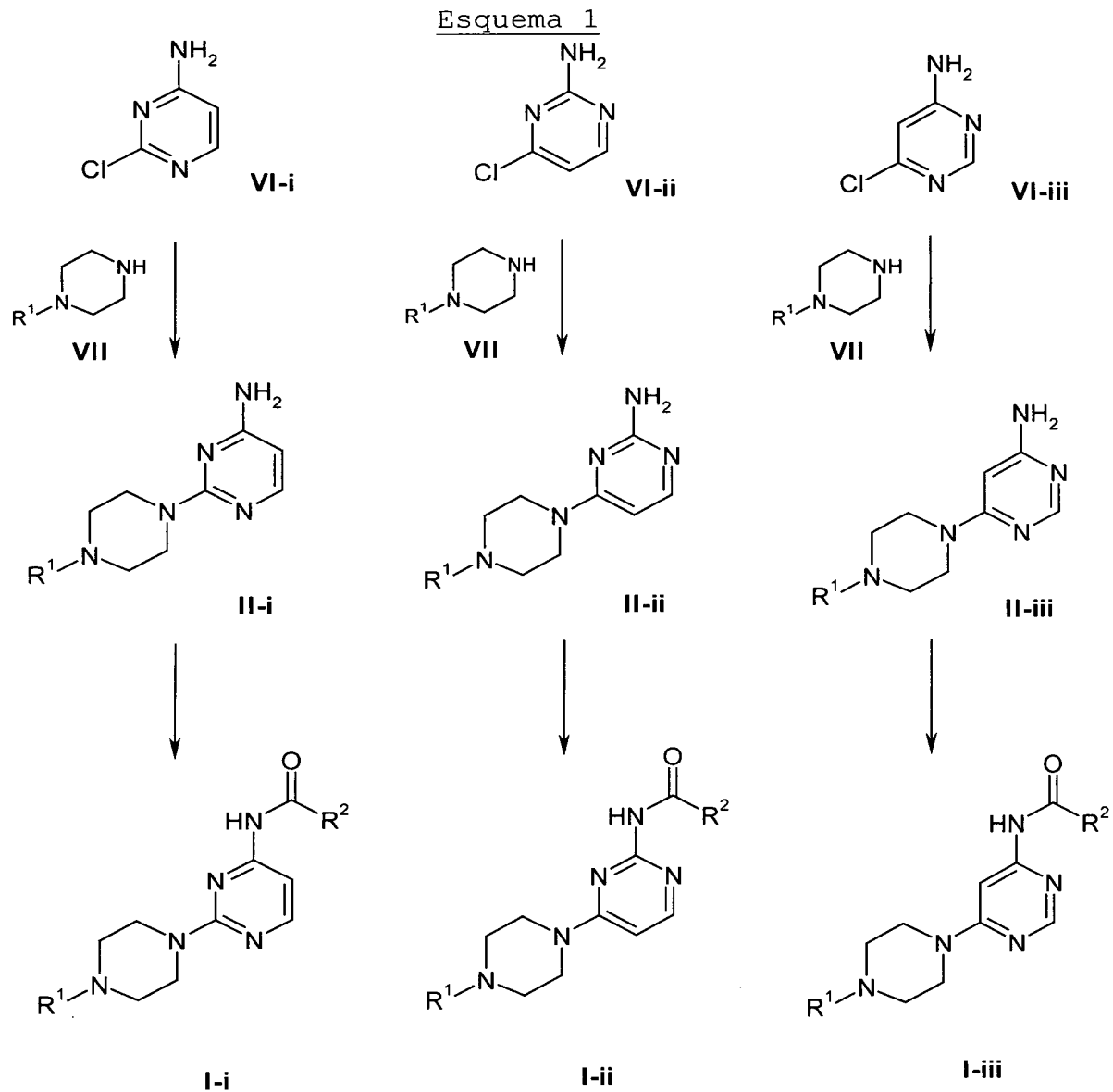
para obter-se um composto da fórmula I-C



10 em que X, Y, Z, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente neste contexto,  
e se desejado, converter o composto da fórmula I-A, I-B ou I-C em um sal farmacologicamente aceitável.

De forma mais detalhada, os compostos da fórmula I podem ser manufaturados por meio dos métodos  
15 apresentados adiante, pelos métodos apresentados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas daqueles versados na técnica. Materiais de partida são ou disponíveis comercialmente ou podem  
20 ser preparados pelos métodos análogos aos métodos expostos adiante, por meio de métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por meio de métodos conhecidos na técnica.

A preparação dos compostos da formula **I** da presente invenção pode ser realizada em roteiros sintéticos sucessivos ou convergentes. As sínteses da invenção estão ilustradas no esquema seguinte. As proficiências requeridas para a realização da reação e purificação dos produtos resultantes são conhecidas daqueles versados na técnica. Os substituintes e índices usados na descrição seguinte dos processos têm o significado dado neste contexto anteriormente, a não ser que de outro modo indicado em contrário.



Os compostos da fórmula geral **I** podem ser preparados de acordo com o esquema 1 como se segue:

- a) O acoplamento de derivados de derivados de pirimidina substituídos por cloro com piperazinas encontra-se amplamente descrito na literatura e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (para condições de reação descritas na literatura)

tura que afetam estas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999).

5 2-Cloro-4-pirimidinilamina (**VI-i**), 2-amino-4-cloropirimidina (**VI-ii**) ou 4-amino-2-cloropirimidina (**VI-iii**) podem ser convenientemente transformados nos respectivos derivados de pirimidina **II-i**, **II-ii** ou **II-iii**, respectivamente, através da reação com

10 um derivado de piperazina da fórmula **VII** (seja disponível comercialmente ou acessível por meio de métodos descritos nas referências ou por meio de métodos conhecidos na técnica; conforme sejam apropriados). A reação pode ser realizada na presença

15 ou ausência de um solvente e na presença ou ausência de uma base. Os inventores acharam conveniente realizar a reação em um solvente tal como água e/ou dimetilformamida (DMF). Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a

20 ser empregado, desde que o mesmo não tenha efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados incluem DMF, diclorometano (DCM), dioxana, tetraidrofurano (THF), e assemelhados. Não existe

25 qualquer restrição particular quanto à natureza da base a ser empregada neste estágio, e qualquer base comumente usada neste tipo de reação poderá ser i-

gualmente empregada neste contexto. Exemplos de tais bases incluem trietilamina e diisopropil-etilamina, e assemelhados. A reação pode ter lugar em uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também poderá variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Um período de 0,5 h a vários dias usualmente será suficiente para proporcionar derivados de pirimidina **II-i**, **II-ii** ou **II-iii**.

15 b) Amidas, carbamatos e uréias podem ser preparados a partir de materiais de partida adequados de acordo com métodos conhecidos na técnica. A conversão da metade de amina em **II-i**, **II-ii** ou **II-iii** para acessar amides, carbamatos e uréias pode ser realizada por meio de métodos descritos na literatura. Por exemplo, a conversão dos derivados de amina **II** para acessar os compostos da fórmula geral **I** é realizada pela reação de **II** com cloretos ácidos adequados da fórmula **III**, cloroformatos, ou ésteres de carbonato, respectivamente, em um solvente tal como diclorometano e na presença ou ausência de uma base. Os compostos da fórmula **III**, cloroformatos ou ésteres de carbonato encontram-se disponíveis comercialmen-

te ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, desde que o mesmo não tenha efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados incluem clorofórmio, ou dioxana, THF, e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza da base usada neste estágio, e qualquer base comumente usada neste tipo de reação poderá ser igualmente empregada neste contexto. Exemplos estas bases incluem trietilamina e diisopropil-etilamina, e assemelhados. A reação poderá ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também poderá variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 h a vários dias usualmente será suficiente para proporcionar derivados de pirimidina da fórmula **I**. Para as condições de reação descritas na literature que afetam tais reações vide, for exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Editi-

on, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.

A fim de se obterem os compostos da fórmula **I** em que  $R^2$  é  $-NR^3R^4$ , tal como definido anteriormente neste contexto, **II** pode ser ativado sob vari-  
5 as condições conhecidas daqueles versados na técnica. Entretanto, os inventores acharam conveniente ativar a funcionalidade de amina em **II** com fenil-cloroformato a fim de acessar o respectivo fenil-  
10 carbamato da fórmula **IV**. A reação pode ser realizada na presença ou ausência de um solvente e/ou uma base. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, desde que o mesmo não tenha efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa  
15 dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados incluem diclorometano (DCM), clorofórmio, THF, e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular  
20 quanto à natureza da base usada neste estágio, e qualquer base comumente usada neste tipo de reação poderá ser igualmente empregada neste contexto. Exemplos destas bases incluem piridina, trietilamina e diisopropiletilamina, e assemelhados. A reação  
25 poderá ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aqueci-

mento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também poderá variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 h até vários dias usualmente será suficiente para proporcionar o fenilcarbamato intermediário. Subseqüentemente, a mistura de reação é tratada com uma amina da fórmula **V** ( $\text{HNR}^3\text{R}^4$ , tal como definida anteriormente neste contexto). A reação poderá ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. A reação poderá ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também poderá variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período variável de 0,5 h a vários dias usualmente será suficiente para proporcionar os compostos da fórmula **I**.

Os compostos da fórmula **I** podem conter diversos centros assimétricos e podem estar presentes na forma de enantiômeros opticamente puros, de misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diaste-

reômeros opticamente puros, de misturas de diastereômeros, de racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos. As formas opticamente ativas poderão ser obtidas, por exemplo, por meio de resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com um adsorvente quirál ou eluente).

Conforme se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" significa enfermidades que podem ser tratadas e/ou prevenidas pela modulação de receptores de H3. Tais enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), enfermidades neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção de memória relacionada com a idade, debilitação cognitiva suave, déficit cognitivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, vertigem, esquizofrenia, depressão, vício, enjôo de movimento e distúrbios do sono incluindo narcolepsia, e outras enfermidades incluindo asma, alergia, respostas aéreas induzidas por alergia, congestão, enfermidade pulmonar obs-

trutiva crônica e distúrbios gastrintestinais.

Em um aspecto preferível, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" refere-se a obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), e outros distúrbios de alimentação, em que a obesidade é especialmente preferida.

Portanto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias terapêuticamente ativas, particularmente como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação dos receptores de H3.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou para a prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de H3, método esse que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente ativa de um composto da fórmula I a um ser humano ou animal. Preferese um método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos da fórmula I tal como definida anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula **I** tal como definida anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3. Prefere-se o uso de compostos da fórmula **I** tal como definida anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula **I** para a manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases e com particularidade em que o inibidor de lípases é orlistat.

Constitui outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para o tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de outras drogas para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de maneira tal que em conjunto eles proporcionam alívio efetivo. Outras drogas que são adequadas incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, agentes anoréticos, inibidores de lípases, inibidores de reapreensão de serotonina seletivos (SSRI) e agentes que estimulam o metabolismo da gordura do corpo. Combinações ou asso-

ciações dos agentes que foram mencionados anteriormente podem abranger uma administração separada, sucessiva ou simultânea.

O termo "inibidor de lípases" refere-se aos compostos que são capazes de inibir a ação de lípases, por exemplo, lípases gástricas e pancreáticas. Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de lípases. O lipstatin é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação de lipstatin. Outros inibidores de lípases incluem uma classe de compostos comumente referidos como panciclina. As panciclina são análogos de orlistat (Mutoh et al., 1994). O termo "inibidor de lípases" refere-se também a inibidores de lípases de aglutinação de polímeros, por exemplo, descritos no Pedido de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que eles foram substituídos com um ou mais grupos que inibem as lípases. O termo "inibidor de lípases" também compreende os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos. O termo "inibidor de lípases" refere-se preferentemente a tetraidrolipstatin. A administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de tetraidrolipstatin é especialmente preferida.

O tetraidrolipstatin (orlistat) é um composto conhecido de utilidade para o controle ou prevenção de obesidade e hiperlipidemia. Vide a patente U.S. N° 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que também expõe processos para produzir orlistat e a patente U.S. N° 6.004.996, a qual expõe composições farmacêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuticas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO 00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 0 185.359, 0 189.577, 0 443.449 e 0 524.495.

Agentes anoréticos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropion, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperana, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, metreleptin, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, S-LV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extrato de

planta esteróide (por exemplo, P57) e TM30338 e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência são sibutramina, rimonabant e fentermina.

5 Os inibidores de reapreensão de serotonina seletivos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10 Os agentes adequados que estimulam o metabolismo da gordura do corpo incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, agonista de hormônio de crescimento (por exemplo, AOD-9604).

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lipases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo, e um agente que estimula o metabolismo da gordura do corpo, também constitui um objetivo da presente invenção.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lipases, preferentemente com tetrahidrolipstatina, também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de lípases, com particularidade em que o inibidor de lípases é tetraidrolipstatin. Também, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e um inibidor de lípases, com particularidade tetraidrolipstatin.

Constitui ainda outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O termo "agente anti-diabético" refere-se aos compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) agonistas de PPAR $\gamma$  tais como pioglitazona (actos) or rosiglitazona (avandia), e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina (glucofage), e assemelhadas; 3) sulfoniluréias tais como glibenclamida,

glimpirida (amaril), glipizida (glucotrol), gliburida (DiaBeta), e assemelhados; 4) nonsulfoniluréias, tais como nateglinida (starlix), repaglimida (prandin), e assemelhados; 5) agonistas de PPAR $\alpha/\gamma$  tais como GW-2331, e assemelhados; 6) DPP-IV- inibidores tais como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptin) ou GSK23A e assemelhados; 7) ativadores de Glucokinase, tais como os compostos expostos na, por exemplo, WO 00/58293 A1, e assemelhados; 8) inibidores de  $\alpha$ -Glucosidase, tais como acarbose (precose) ou miglitol (gliset), e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de diabetes do Tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui ainda um objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de diminuição de lipídeos.

O termo "agente de diminuição de lipídeos" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) seqüestrantes de ácido de biliar, tais como colestiramina (questran), colestipol (colestid), e assemelhados; 2) HMG-CoA inibidores de reductase, tais como atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705, e assemelhados; 5) PPAR $\alpha$ -agonistas tais como beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), e assemelhados; 6) inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como niacina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de niacina, tais como ácido nicotínico, e assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos.

Também constitui um objetivo da presente invenção o uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de dislipidemias em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente de abaixamento de lipídeos.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de hi-

pertensão em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

O termo "agente anti-hipertensivo" ou "agente de diminuição de pressão sanguínea" refere-se aos compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) Inibidores de Angiotensin-converting Enzyme (ACE) incluindo benazepril (lotensin), captopril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), e outros assemelhados; 2) Antagonistas Receptores de Angiotensin II Receptor, incluindo candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), e outros assemelhados; 3) Bloqueadores Adrenérgicos (periféricos ou centrais) tais como os bloqueadores beta-adrenérgicos incluindo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlone), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; toprol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (inderal), timolol (blockadren) e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa/beta, incluindo carvedilol (coreg), labetalol (normodyne), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluindo prazosin (minipress),

doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), phenoxybenzamine (dibenzylamine), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos-neuronais periféricos, incluindo guanadrel (hylorel), guanethidine (ismelin), reserpine (serpasil), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-2, incluindo a-metildopa (aldomet), clonidine (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacine (tenex), e outros assemelhados; 4) Dilatadores de Vasos Sanguíneos (Vasodilatadores) incluindo hydralazine (apresoline), minoxidil (lonitren), clonidine (catapres), e outros assemelhados; 5) Bloqueadores de Canal de Cálcio, incluindo amlodipine (norvasc), felodipine (plendil), isradipine (dynacirc), nicardipine (cardine sr), nifedipine (procardia, adalat), nisoldipine (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), e outros assemelhados; 6) Diuréticos, tais como tiazidas e agentes semelhantes a tiazidas, incluindo hidroclorotiazida (hydrodiuril, microzide), clorotiazida (diuril), clortalidona (hygroton), indapamida (lozol), metolazona (mykrox), e outros assemelhados; diuréticos de alça, tais como bumetanida (bumex) e furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex), e outros assemelhados; diuréticos de moderação de potássio, incluindo amiloride (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactona (aldactone), e a tiamenidina (symcor) e outros assemelhados; 7) Inibidores de Hidroxilase de Tirosina, incluindo metirosina (demser), e outros assemelhados; 8) Inibidores de Endopeptidase Neutra, incluindo

do BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril),  
ecadotril (sinorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300  
(sapatrilat) e outros assemelhados; e 9) Antagonistas  
de Endotélio, incluindo tezosentan (RO0610612),  
5 A308165, e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método  
tal como descrito anteriormente para a administração  
simultânea, separada ou sucessiva de um composto de a-  
cordo com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente  
10 efetiva de um agente anti-hipertensivo.

O uso de um composto da fórmula I na manu-  
fatura de um medicamento para o tratamento e prevenção  
de hipertensão em um paciente que também está recebendo  
tratamento com agente anti-hipertensivo, também consti-  
15 tui um objetivo da presente invenção.

Tal como descrito anteriormente, os com-  
postos da fórmula I e os seus sais farmacologicamente  
aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valio-  
sas. Especificamente, constatou-se que os compostos da  
20 presente invenção são bons agonistas de receptores de  
histamina 3 (H3R) e/ou agonistas inversos.

O teste exposto em seguida foi realizado a  
fim de se determinar a atividade dos compostos da fór-  
mula (I).

#### 25 Ensaio de aglutinação com $^3\text{H}$ -(R) $\alpha$ -metil-histamina

Realizaram-se experiências de aglutinação  
de saturação utilizando-se membranas HR3-CHO preparadas  
conforme descrito em Takahashi, K, Tokita, S., Kotani,

H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Incubou-se uma quantidade apropriada de membrana (60 a 80 µg proteína/cavidade) com concentrações crescentes de <sup>3</sup>H-(R)α-metil-histamina dicloridrato (0,10 a 10 nM). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R)α-Metil-histamina diidrobrometo frio (concentração final de 500 nM). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente (em placas de cavidades profundas com agitação durante três horas). O volume final em cada cavidade foi de 250 µl. A incubação foi seguida por rápida filtração em filtros GF/B (pré-embebidos com 100 µl de 0,5% PEI em Tris 50 mM com agitação a 200 rpm durante duas horas). A filtração foi realizada utilizando-se um colhedor de células e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com tampão de lavagem esfriado com gelo que continha 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram secadas a 55°C durante 60 minutos, então adicionou-se fluido de cintilação (Microscint 40, 40 microl em cada cavidade) e a quantidade de radioatividade foi determinada em Packard top-counter depois de agitação das placas durante duas horas a 200 rpm sob temperatura ambiente.

Tampão de Aglutinação: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O pH 7,4. Tampão de Lavagem: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O e 0,5 M NaCl pH 7,4.

Medição indireta de afinidade de agonistas

inversos de H3R: doze concentrações crescentes (variáveis de 10  $\mu$ M a 0,3 nM) dos compostos selecionados foram sempre testadas em experiências de aglutinação de competição utilizando-se membrana da linha de células HR3-CHO humanas. Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500 cpm de aglutinação de RAMH sob Kd, foram incubadas durante 1 hora sob temperatura ambiente em 250  $\mu$ l volume final em placas de 96 cavidades na presença de  $^3$ H-(R) $\alpha$ -metil-histamina (1 nM concentração final = Kd). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de diidrobrometo de (R) $\alpha$ -metil-histamina frio.

Todos os compostos foram testados sob uma única concentração em duplicatas. Os compostos que mostraram uma inibição de [ $^3$ H]-RAMH de mais de 50% foram testados novamente para se determinar IC<sub>50</sub> em uma experiência de diluição em série. Calcularam-se K<sub>i</sub>'s a partir de IC<sub>50</sub> com base na equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Os compostos da presente invenção exibem valores de K<sub>i</sub> dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 1000 nM, preferentemente de cerca de 1 nM até cerca de 100 nM, e ainda com maior preferência cerca de 1 nM até cerca de 50 nM. A tabela seguinte mostra valores medidos para alguns compostos selecionados da presente invenção.

	$K_i$ (nM)
Exemplo 6	51,0
Exemplo 54	34,6
Exemplo 93	22,2

Demonstração de atividades biológicas adicionais dos compostos da presente invenção pode ser alcançada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico para o tratamento de distúrbios relacionados com obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfermidade aterosclerótica e distúrbios relacionados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem utilizar-se os ensaios expostos em seguida.

#### **Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue**

Camundongos db/db (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose do sangue média. Eles são dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 14 dias. Neste ponto, os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis de glicose do sangue.

#### **Método para Medir Níveis de Triglicérides**

Camundongos hApoA1 (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de

acordo com níveis de triglicérides de soro médio equivalentes. Eles são então dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 5 14 dias. Os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis dos triglicérides de soro.

#### **Método para Medir Níveis de Colesterol HDL**

Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados 10 com níveis de colesterol-HDL de plasma equivalentes. Os camundongos são dosados oralmente uma vez diária com veículo ou composto de teste durante 7 até 14 dias, e então sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado 15 quanto ao colesterol-HDL.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parentérica 20 ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de forma parenteral, 25 por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

A produção dos preparados farmacêuticos

pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao trazer os compostos de fórmula (I) descritos e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis a uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapêuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais carreadores que são adequados são não apenas materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum excipiente será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais portadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais portadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos

ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes dissimulantes e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula (I) poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 0,1-500 mg, de preferência 0,5-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não

obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

### Exemplos

#### Exemplo 1

5 [2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido ciclopentanocarboxílico

a) Etapa 1: 2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (Intermediário 1)

Aqueceu-se uma mistura de 0,5 g (3,86  
10 mmol) de 2-cloro-4-pirimidinilamina (disponível comercialmente) e 1-ciclopentil-piperazina (disponível comercialmente) em 1 ml DMF a 70°C durante 16 h. O resíduo depois de filtração foi lavado com éter dietílico e submetido a secagem para proporcionar 0,49 g (51%) do  
15 composto do título (intermediário 1) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 284,3 (MH<sup>+</sup>).

b) Etapa 2: [2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico

#### (Procedimento A)

20 Uma mistura de 10 mg (0,04 mmol) 2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina, 10,8 mg (0,082 mmol) cloreto de ciclopentilcarbonila e 13,5 mg (0,12 mmol) de t-butóxido de potássio em 0,7 ml de THF foi submetida a sacudidura sob temperatura ambiente  
25 durante 16 h. A mistura foi tratada com água e metanol e submetida a purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila

/ água (0,05% trietilamina). As frações de produto combinadas foram evaporadas para secagem para proporcionarem 3 mg (21%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e): 344,1 (MH<sup>+</sup>).

5

Intermediário 2

4-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, o composto do título foi sintetizado a partir de 2-amino-4-cloro-pirimidina (disponível comercialmente) e 1-ciclopentil piperazina (disponível comercialmente). MS (m/e): 248,3 (MH<sup>+</sup>).

10

Intermediário 3

4-(4-Isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do intermediário 1 o composto do título foi sintetizado a partir de 2-amino-4-cloro-pirimidina (disponível comercialmente) e de 1-isopropil piperazina (disponível comercialmente). MS (m/e): 222,1 (MH<sup>+</sup>).

15

Intermediário 4

20 6-(4-Etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina

Uma mistura de 1 g (7,7 mmol) 4-amino-6-cloropirimidina (disponível comercialmente) e 1,75 g (15,4 mmol) de 1-etil piperazina (disponível comercialmente) em 10 ml de tolueno foi aquecida para 110°C durante 16 horas. Depois da evaporação de todos os voláteis o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em eluição de sílica com um gradiente formado a partir de DCM (0,5% NEt<sub>3</sub>) e de metanol. As

25

frações de produto combinadas foram evaporadas para secagem para proporcionarem o composto do título. MS (m/e): 208,3 (MH<sup>+</sup>).

Intermediário 5

5 6-(4-Isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do intermediário 4 o composto do título foi sintetizado a partir de 4-amino-6-cloropirimidina (disponível comercialmente) e 1-isopropil piperazina (disponível comercialmente). MS (m/e): 222,4 (MH<sup>+</sup>).

Intermediário 6

6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do intermediário 4 o composto do título foi sintetizado a partir de 4-amino-6-cloropirimidina (disponível comercialmente) e 1-ciclopentil piperazina (disponível comercialmente). MS (m/e): 248,4 (MH<sup>+</sup>).

Intermediário 7

6-(4-Cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina

20 De acordo com o procedimento descrito para a síntese do intermediário 4 o composto do título foi sintetizado a partir de 4-amino-6-cloropirimidina (disponível comercialmente) e de 1-cicloexil piperazina (disponível comercialmente). MS (m/e): 262,0 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 2

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico

Procedimento B:

5 Uma mistura de 103 mg (0,42 mmol) de 2-(4-  
ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (in-  
termediário 1), 67 mg (0,428 mmol) cloroformato de fe-  
nila (disponível comercialmente) e 0,1 g (0,12 mmol)  
piridina em 4 ml de DCM foi submetida a sacudidura du-  
10 rante 30 minutos sob temperatura ambiente. Uma fração  
desta mistura que continha 0,07 mmol do éster fenílico  
de ácido [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-  
4-ila]-carbâmico formado de uma maneira intermediária  
foi tratada com 64,8 mg (0,41 mmol) de cloridrato de  
15 4,4-difluoro-piperidina e 0,05 ml de  $\text{NEt}_3$ . A mistura  
foi submetida a sacudidura sob temperatura ambiente e  
concentrada. Adicionaram-se metanol, DMF e água e a  
mistura foi submetida a purificação de HPLC de prepara-  
20 ção em eluição de fase inversa com um gradiente de ace-  
tonitrila / água (0,05% trietilamina). As frações de  
produto combinadas foram evaporadas para secagem para  
proporcionarem 1,1 mg (5%) do composto do título. MS  
(m/e): 395,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Exemplo 3

25 [6-(4-Etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de  
ácido ciclopentanocarboxílico

Procedimento C:

Uma mistura de 1,6 g (7,75 mmol) 6-(4-

etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4), 2,03 g (9,3 mmol) di-terc-butil dicarbonato e 1,17 g (11,6 mmol)  $\text{NEt}_3$  em 30 ml DCM foi submetida a agitação a  $50^\circ\text{C}$  em um tubo vedado durante 16 h. Depois da evaporação de todos os voláteis o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna instantânea em sílica. As frações de produto combinadas foram evaporadas para secagem para proporcionarem éster *terc*-butílico de ácido [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-carbâmico. MS(m/e): 308,4 ( $\text{MH}^+$ ). Uma mistura de 31 mg (0,1 de mmol) de éster *terc*-butílico de ácido [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-carbâmico, 20 mg (0,15 mmol) de cloreto de ciclopentanocarbonil e 30 mg (0,3 mmol) de  $\text{NEt}_3$  em 2 ml de DCM foi submetida a sacudidura sob temperatura ambiente durante 6 h. Subsequentemente, adicionaram-se 3 ml de  $\text{HCl}$  (4N), a mistura foi submetida a sacudidura a  $50^\circ\text{C}$  durante 4 h e todos os voláteis removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi recolhido em metanol/ $\text{NEt}_3$  e submetido a purificação de HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradient de acetonitrila / água (0,05% trietilamina). As frações de produto combinadas foram evaporadas para secagem para proporcionarem 20 mg (66%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e): 344,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Exemplo 4

[6-(4-Etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico

**Procedimento D:**

Uma mistura de 1,6 g (7,75 mmol) 6-(4-  
etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4), 2,03 g (9,3 mmol) bocarbonato de di-terc-butil  
5 e 1,17 g (11,6 mmol) NEt<sub>3</sub> em 30 ml DCM foi submetida a  
agitação a 50°C em um tubo vedado durante 16 horas.  
Depois de evaporação de todos os voláteis o resíduo foi  
purificado com cromatografia de coluna instantânea em  
sílica. As frações de produto combinadas foram evapo-  
10 radas para secagem para proporcionarem éster terc-  
butílico de ácido [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-carbâmico. MS(m/e): 308,4 (MH<sup>+</sup>). Uma  
mistura de 28 mg (0,09 mmol) de éster terc-butílico de  
ácido [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
15 carbâmico, 0,18 ml (0,36 mmol) solução de 2M AlMe<sub>3</sub> em  
toluene e 30 mg (0,36 mmol) de piperidina em 1 ml tolu-  
eno foi aquecida a 120°C durante 16 h. Depois de remo-  
ção de todos os voláteis sob pressão reduzida o resíduo  
foi recolhido em metanol/NEt<sub>3</sub> e submetido a purificação  
20 de HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um  
gradiente de acetonitrila / água (0,05% trietilamina).  
As frações de produto combinadas foram evaporadas para  
secagem para proporcionarem 5,3 mg (18%) do composto do  
título. MS (m/e): 319,1 (MH<sup>+</sup>).

25 De acordo com os procedimentos descritos  
para a síntese dos Exemplos 1, 2, 3 e 4 sintetizaram-se  
outros derivados de pirimidina a partir de seus materi-  
ais de partida respectivos e de acordo com o procedi-

mento tal como indicado na tabela 1. Os exemplos encontram-se compilados na tabela 1 e compreendem do Exemplo 5 ao Exemplo 119.

Tabela 1

E- xem- plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
5	442,01	2-(4-cloro- fenil)-N-[2-(4- ciclopentil- piperazin-1- ila)-pirimidin- 4-ila]-3-metil- butiramida	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-ila)- pirimidin-4-ilamina (intermediário 1) e cloreto de 2-(4-cloro-fenil)-3- metil-butiril (dispo- nível comercialmen- te); procedimento A	442,4
6	372,52	[2-(4- ciclopentil- piperazin-1- ila)-pirimidin- 4-ila]-amida de ácido azepano- 1-carboxílico	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-ila)- pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e azepano (disponível comercialmente); pro- cedimento B	373,3
7	317,44	N-[4-(4- ciclopentil- piperazin-1- ila)-pirimidin- 2-ila]- butiramida	4-(4-ciclopentil- piperazin-1-ila)- pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e butiril cloreto (dis- ponível comercialmen- te); procedimento A	318,3
8	331,46	N-[4-(4- ciclopentil- piperazin-1- ila)-pirimidin- 2-ila]-3-metil- butiramida	4-(4-ciclopentil- piperazin-1-ila)- pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e 3-metil-butiril clo- reto (disponível co- mercialmente; proce- dimento A).	332,4

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
9	319,41	<i>N</i> -[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-2-metoxi-acetamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e cloreto de metoxi-acetil (disponível comercialmente; procedimento A).	320,3
10	343,47	[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e cloreto de ciclopentanocarbonil (disponível comercialmente; procedimento A).	344,3
11	357,5	[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e cloreto de cicloexanocarbonil (disponível comercialmente; procedimento A).	358,5
12	381,48	<i>N</i> -[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-4-metoxi-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e cloreto de 4-metoxi-benzoil (disponível comercialmente); procedimento A	382,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
13	442,01	2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-3-metil-butiramida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 2) e cloreto de 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiril (disponível comercialmente); procedimento A	442,5
14	291,4	N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-butiramida	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e butiril cloreto (disponível comercialmente); procedimento A	292,2
15	305,43	N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-3-metil-butiramida	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e 3-metil-butiril cloreto (disponível comercialmente); procedimento A	306,3
16	317,44	[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e cloreto de ciclopentanocarbonil (disponível comercialmente); procedimento A	318,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
17	331,46	[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e cloreto de ciclohexanocarbonil (disponível comercialmente); procedimento A	332,4
18	343,41	4-fluoro-N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-benzamida	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e cloreto de 4-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento A	344,3
19	355,44	N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ila]-4-methoxybenzamida	4-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-2-ilamina (intermediário 3) e cloreto de 4-metoxibenzoila (disponível comercialmente); procedimento A	356,3
20	317,44	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-butiramida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 1) e butiril cloreto (disponível comercialmente); procedimento A	318,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
21	331,46	<i>N</i> -[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 1) e cloreto de 3-metil-butiril (disponível comercialmente); procedimento A	332,4
22	357,5	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido cicloexano carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 1) e cloreto de ciclohexanocarbonil (disponível comercialmente); procedimento A	358,5
23	369,44	<i>N</i> -[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-4-fluorobenzamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 1) e cloreto de 4-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento A	370,3
24	329,4	<i>N</i> -[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-4-fluorobenzamida	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de 4-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento C	330,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
25	317,4	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de ciclopentanocarbonil (disponível comercialmente); procedimento C	318,2
26	305,4	<i>N</i> -[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de 3-metil-butirila (disponível comercialmente); procedimento C	306,3
27	291,4	<i>N</i> -[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-butiramida	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de butirila (disponível comercialmente); procedimento C	292,2
28	343,4	4-fluoro- <i>N</i> -[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-benzamida	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de 4-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento C	344,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
29	319,5	2-etil- <i>N</i> -[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-butiramida	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 4) e cloreto de 3-etil-butirila (disponível comercialmente); procedimento C	320,3
30	343,2	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido ciclopentano carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e ciclopentanocarbonil-cloreto (disponível comercialmente); procedimento C	344,3
31	331,5	<i>N</i> -[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-metil-butiramida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 3-metil-butiril (disponível comercialmente); procedimento C	332,4
32	317,4	<i>N</i> -[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-butiramida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de butirila cloreto (disponível comercialmente); procedimento C	318,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
33	369,4	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-4-fluoro-benzamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 4-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento C	370,3
34	369,4	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-fluoro-benzamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 3-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento C	370,3
35	369,4	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-2-fluoro-benzamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 2-fluorobenzoila (disponível comercialmente); procedimento C	370,3
36	345,5	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-2-etil-butiramida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 2-etilbutiril (disponível comercialmente); procedimento C	346,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
37	345,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pentanóico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cloreto de 2-metil-pentanoila (disponível comercialmente); procedimento C	346,3
38	304,4	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	305,2
39	332,5	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 4-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	333,3
40	352,4	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,3-diidro-indol-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 2,3-diidro-indol (disponível comercialmente); procedimento D	353,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
41	332,5	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e azepano (disponível comercialmente); procedimento D	333,2
42	318,4	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 2-metil-pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	319,2
43	332,5	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 3-metil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	333,3
44	372,5	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-isoquinolina-2-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e octaidro-isoquinolina (disponível comercialmente); procedimento D	373,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
45	352,4	[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 1,3-diidro-isoindol (disponível comercialmente); procedimento D	353,3
46	304,4	1-ciclopropilmetil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e ciclopropilmetilamina (disponível comercialmente); procedimento D	305,2
47	308,4	1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxi-etil)-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 2-metoxi-etilamina (disponível comercialmente); procedimento D	309,2
48	320,4	1-(1,2-dimetilpropil)-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 1,2-dimetilpropilamina (disponível comercialmente); procedimento D	321,2

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
49	318,4	1-ciclopentil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e ciclopentilamina (disponível comercialmente); procedimento D	319,2
50	372,4	1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (disponível comercialmente); procedimento D	373,2
51	366,5	1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-indan-1-ila-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e indan-1-ilamina (disponível comercialmente); procedimento D	367,2
52	358,4	1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(4-fluoro-benzil)-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 4-fluorobenzilamina (disponível comercialmente); procedimento D	359,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
53	344,4	1-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(4-fluoro-fenil)-uréia	6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 2) e 4-fluoroanilina (disponível comercialmente); procedimento D	345,1
54	332,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	333,3
55	334,4	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e morfolina (disponível comercialmente); procedimento D	335,3
56	318,4	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	319,1

Ex- em- plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
57	346,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 4-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	347,3
58	366,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,3-diidro-indol-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e indan-1-ilamina (disponível comercialmente); procedimento D	367,2
59	346,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e azepano (disponível comercialmente); procedimento D	347,3
60	332,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 2-metilpirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	333,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
61	346,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metilpiperidina-1-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 3-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	347,3
62	386,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidroisoquinolina-2-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e octaidroisoquinolina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
63	366,5	[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 1,3-diidroisoindol-2-carboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 1,3-diidroisoindol (disponível comercialmente); procedimento D	367,2
64	318,4	1-ciclopropilmetil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e ciclopropilmetilamina (disponível comercialmente); procedimento D	319,2

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW aca- do
65	306,4	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-propil-uréia	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e propilamina (disponível comercialmente); procedimento D	307,2
66	322,4	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxi-etil)-uréia	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 2-metoxietilamina (disponível comercialmente); procedimento D	323,2
67	334,5	1-(1,2-dimetil-propil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 1,2-dimetil-propilamina (disponível comercialmente); procedimento D	335,3
68	332,5	1-ciclopentil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e ciclopentilamina (disponível comercialmente); procedimento D	333,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
69	386,5	1-[1-(4-fluorofenil)-etil]-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 1-(4-fluorofenil)-etilamina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
70	380,5	1-indan-1-ila-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e indan-1-ilamina (disponível comercialmente); procedimento D	381,3
71	370,5	1-[6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-(2-metoxifenil)-uréia	6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 2-metoxianilina (disponível comercialmente); procedimento D	371,1
72	372,4	1-(4-fluorobenzil)-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 4-fluorobenzilamina (disponível comercialmente); procedimento D	373,2

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
73	358,4	1-(4-fluorofenil)-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-isopropilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 5) e 4-fluoroaniline (disponível comercialmente); procedimento D	359,3
74	358,5	[6-(4-ciclopentilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metilpirrolidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 2-metilpirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	359,3
75	372,5	[6-(4-ciclopentilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metilpiperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 3-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3
76	428,6	1-cicloexil-3-[6-(4-cicloexilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia	6-(4-cicloexilpiperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e cicloexil-isopropilamina (disponível comercialmente); procedimento D	429,5

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
77	372,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3
78	358,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	359,4
79	374,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e morfolina (disponível comercialmente); procedimento D	375,4
80	386,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metilpiperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 3-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
81	386,5	1-cicloexil-3-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e cicloexilamina (disponível comercialmente); procedimento D	387,1
82	386,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico acid	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e azepano (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
83	386,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 2-metil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
84	372,5	1-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-ciclopentil-uréia	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e ciclopentilamina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
85	400,6	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 2-isopropil-pirrolidina (disp. comercialmente); procedimento D	401,4
86	386,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 4-metil-piperidina (disp. comercialmente); procedimento D	387,3
87	426,6	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e octaidro-quinolina (disp. comercialmente); procedimento D	427,4
88	374,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 3-hidroxi-pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	375,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
89	408,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 4,4-difluoro-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	410,2
90	408,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 3,3-difluoro-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	409,4
91	356,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 2,5-diidro-pirrol (disponível comercialmente); procedimento D	357,3
92	388,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 3-hidroxi-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	389,4

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
93	400,6	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,5-Dimetil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 3,5-dimetil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	401,4
94	440,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 4-trifluorometil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	441,4
95	360,5	3-[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1,1-dietil-uréia	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e dietilamina (disponível comercialmente); procedimento D	361,4
96	390,5	[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico	6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 7) e 4-fluoro-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	391,2

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
97	414,6	1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cicloexil-isopropilamina (disponível comercialmente); procedimento D	415,5
98	358,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	359,3
99	344,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	345,2
100	360,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e morfolina (disponível comercialmente); procedimento D	361,1

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
101	392,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 1,3-diidro-isoindol (disponível comercialmente); procedimento D	393,1
102	372,5	1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e cicloexilamina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3
103	372,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e azepano (disponível comercialmente); procedimento D	373,3
104	372,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metilpiperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 2-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
105	358,5	1-ciclopentil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e ciclopentilamina (disponível comercialmente); procedimento D	359,4
106	386,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 2-isopropil-pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
107	372,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 4-metilpiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	373,3
108	412,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e octaidro-quinolina (disponível comercialmente); procedimento D	413,4

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW achado
109	360,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 3-hidroxi-pirrolidina (disponível comercialmente); procedimento D	361,3
110	394,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4,4-difluoropiperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 4,4-difluoropiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	395,3
111	394,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,3-difluoropiperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 3,3-difluoropiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	395,3
112	388,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metoxypiperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 4-metoxypiperidina (disponível comercialmente); procedimento D	389,3

Exemplo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW aca- do
113	342,4	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 2,5-diidro-pirrol (disponível comercialmente); procedimento D	343,3
114	374,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 3-hidroxi-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	375,4
115	386,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 3,5-dimetil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	387,3
116	426,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 4-trifluorometil-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	427,3

E- xem plo	MW	Nome Sistemático	Materiais de partida	MW acha- do
117	332,5	1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-3-propil-uréia	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e propilamina (disponível comercialmente); procedimento D	333,4
118	346,5	3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-1,1-dietil-uréia	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e dietilamina (disponível comercialmente); procedimento D	347,3
119	376,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ilamina (intermediário 6) e 4-fluoro-piperidina (disponível comercialmente); procedimento D	377,4

**Exemplo A**

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Comprimido</u>	
<b>Núcleo:</b>		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<b>Revestimento de película:</b>		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

5 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionar

10 rem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do

revestimento de película mencionado anteriormente.

**Exemplo B**

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira

5 convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

**Exemplo C**

10 Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para um pH final de 7,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

**Exemplo D**

Cápsulas de gelatina macia que contém os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

**Conteúdo da cápsula**

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg

Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parciais hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg
<b>Cápsula de gelatina</b>	
Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

**Exemplo E**

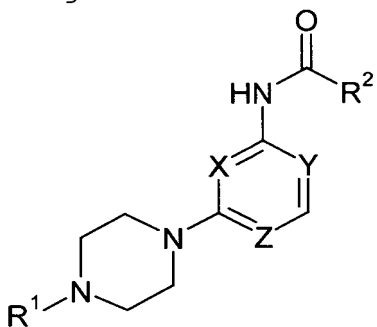
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula geral



- 5 em que
- R<sup>1</sup> é alquila inferior ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila;
- X é N, Y é C e Z é N, ou
- X é N, Y é N e Z é C, ou
- X é C, Y é N e Z é N;
- 10 R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,
- halogenalquila inferior, hidroxialquila inferior,
- alcoxialquila inferior,
- C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído
- 15 por fenila ou alquila inferior,
- C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior,
- fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-
- substituído por alquila inferior, alcoxila inferior,
- halogênio ou halogenalquila inferior,
- 20 fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, piridila não-substituído ou

piridila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior, e  $-NR^3R^4$ ;

$R^3$  é hidrogênio ou alquila inferior;

5  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila substituído por fenila,

10  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilalquila inferior, fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior, fenilalquila inferior em que fenila é não-

15 substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior, e indanila; ou

$R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual

20 eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico

25 não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenálquila, ou

sendo condensado com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenálquila; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por  $R^1$  ser C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por  $R^1$  ser etila ou isopropila.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** por  $R^2$  ser  $-NR^3R^4$  e  $R^3$  e  $R^4$  serem como definidos na reivindicação 1.

5 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** por  $R^3$  ser hidrogênio ou alquila inferior e  $R^4$  ser selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído por fenila, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilalquila inferior, fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenálquila inferior, fenilalquila inferior, em que fenila é não-substituído

ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alco-  
xila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e  
indanila.

6 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
5 qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados**  
por  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao  
qual eles estão vinculados formarem um anel heterocí-  
clico de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos saturados ou parci-  
almente não-saturados que contém opcionalmente outro  
10 heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigê-  
nio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico não-  
substituído ou substituído por um, dois ou três grupos  
selecionados independentemente a partir do grupo que  
consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidro-  
15 xila, halogênio e halogenalquila, ou sendo condensado  
com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel  
de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído  
por um, dois ou três grupos selecionados independente-  
mente a partir do grupo que consiste de alquila inferi-  
20 or, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e haloge-  
nalquila.

7 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 6, **caracteri-**  
**zados** por  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio  
25 ao qual eles estão vinculados formarem um anel hetero-  
cíclico selecionado a partir do grupo que consiste de  
azetidina, pirrolidina, 2,5-diidropirrol, morfolina,  
piperazina, tiomorfolina, piperidina e azepano, sendo o

dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila, ou sendo condensados com um anel de fenila ou cicloexila, sendo o dito anel de fenila ou cicloexila não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila.

8 - Compostos da fórmula, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 6 ou 7, **caracterizados** por  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formarem um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de piperidina, pirrolidina, 2,5-diidropirrol, azepano, 2,3-diidro-indol, 1,3-diidroisoindol, octaidroquinolina, octaidroisoquinolina e morfolina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, hidroxila, halogênio e halogenalquila.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 6 a 8, **caracterizados** por  $R^3$  e  $R^4$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formarem um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina,

4-metilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, 4-fluoropiperidina, 4-trifluorometil-piperidina, 3-hidroxipiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, pirrolidina, 2-metilpirrolidina, 2-isopropilpirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2,5-diidropirrol, azepano, 2,3-diidroindol, 1,3-diidroisoindol, octaidroquinolina, octaidroisoquinolina e morfolina.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
 10 qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** por  $R^2$  ser selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogenalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila ou  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquila substituído por fe-  
 15 nila ou alquila inferior,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilalquila inferior, fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior,  
 fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-  
 20 substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e piridila não-substituído ou piridila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior.

25 11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 10, **caracterizados** por  $R^2$  ser selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila substituído por fenila ou alquila inferior, fenila não-substituído ou fenila mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, e fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 10 ou 11, **caracterizados** por R<sup>2</sup> ser selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxialquila inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila e fenilalquila inferior em que o anel de fenila é não-substituído ou mono- ou bi-substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio ou halogenalquila inferior, são os de maior preferência.

13 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** por X ser N, Y ser C e Z ser N.

14 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** por X ser C, Y ser N e Z ser N.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 a 12, **caracterizados** por X ser C, Y ser N e Z ser N.

16 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

- 5 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,
- [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 10 [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,
- [6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 1-ciclopentil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-uréia,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,
- 20 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido azepano-1-carboxílico,
- 25 [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,

- [6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,  
1-ciclopentil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,
- 5 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 10 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido azepano-1-carboxílico,
- 15 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 20 [6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-cicloexil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-amida  
de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,

- 1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-1-isopropil-uréia,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido piperidina-1-carboxílico,
- 5 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico,
- 10 1-cicloexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido azepano-1-carboxílico,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 15 1-ciclopentil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-  
pirimidin-4-ila]-uréia,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 20 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido octaidro-quinolina-1-carboxílico,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico,  
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 2,5-diidro-pirrol-1-carboxílico,

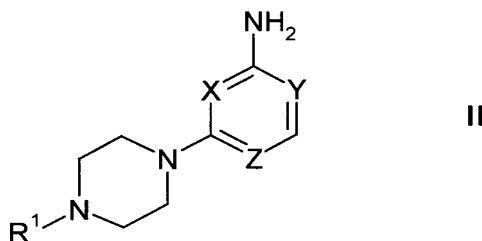
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 3,5-dimetil-piperidina-1-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-ila)-pirimidin-4-ila]-  
amida de ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico,

5 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

17 - Processo para a manufatura de compos-  
tos da fórmula I conforme definido em qualquer uma das  
reivindicações 1 a 16, **caracterizado** por o processo  
compreender:

10 a) fazer reagir um composto da fórmula II



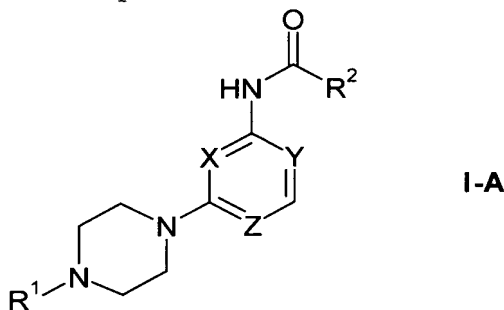
em que X, Y, Z e R<sup>1</sup> são tais como definidos na reivin-  
dicação 1,

com um cloreto da fórmula III

15  $R^2-C(O)Cl$  III

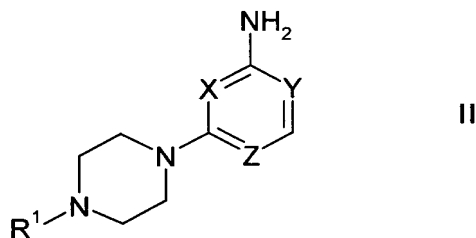
em que R<sup>2</sup> é tal como definido na reivindicação 1,

para obter-se um composto da fórmula I-A



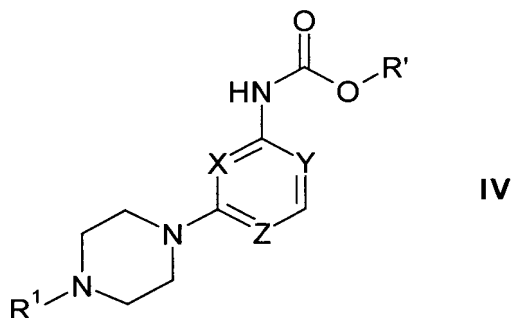
em que X, Y, Z, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos na reivindicação 1, ou

b) promover a ativação de um composto da fórmula II



em que X, Y, Z e R<sup>1</sup> são tais como definidos na reivindicação 1,

com fenilcloroformato ou di-terc-butil dicarbonato para obter-se um éster de carbamato da fórmula

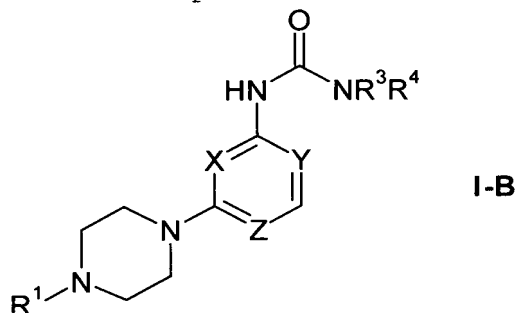


em que R' é fenila ou terc-butila, respectivamente, que é então levado a reagir com uma amina da fórmula



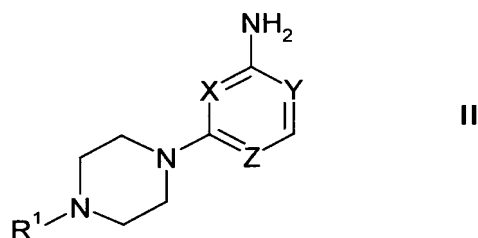
15 em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são tais como definidos na reivindicação 1,

para obter-se um composto da fórmula I-B



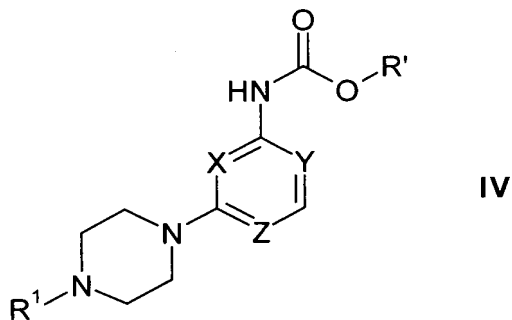
em que X, Y, Z, R¹, R³ e R⁴ são tais como definidos na reivindicação 1, ou

- 5                                   c) promover a ativação de um composto da fórmula II



em que X, Y, Z e R¹ são tais como definidos na reivindicação 1,

- 10                                   com fenilcloroformato ou di-terc-butil dicarbonato para obter-se um éster de carbamato da fórmula

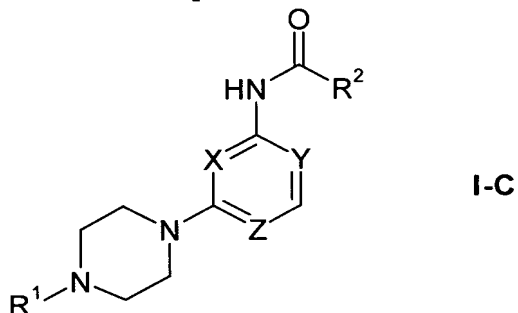


em que R' é fenila ou terc-butila, respectivamente, que é então levado a reagir com um cloreto da fórmula III

15



em que  $R^2$  é tal como definido na reivindicação 1,  
para obter-se um composto da fórmula I-C



em que X, Y, Z,  $R^1$  e  $R^2$  são tais como definidos na  
5 reivindicação 1,  
e se desejado, converter o composto da fórmula I-A, I-B  
ou I-C em um sal farmacologicamente aceitável.

18 - Compostos, de acordo com qualquer uma  
das reivindicações 1 a 16, **caracterizados** por serem ma-  
10 nufaturados por um processo de acordo com a reivindica-  
ção 17.

19 - Composições farmacêuticas, **caracteri-  
zadas** por compreenderem um composto conforme definido  
em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, bem como um  
15 carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

20 - Composições farmacêuticas, de acordo  
com a reivindicação 19, **caracterizadas** por serem para o  
tratamento e /ou prevenção de enfermidades que estão  
associadas com a modulação de receptores de H3.

21 - Compostos, de acordo com qualquer uma  
das reivindicações 1 a 16, **caracterizados** por serem pa-  
ra o uso como substâncias terapeuticamente ativas.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma  
das reivindicações 1 a 16, **caracterizados** por serem pa-

ra o uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptoras de H3.

23 - Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, **caracterizado** por compreender a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 a um ser humano ou animal com  
5  
10 necessidade do mesmo.

24 - Uso de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.  
15

25 - Uso, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

26 - Método para o tratamento ou prevenção de obesidade em um ser humano ou animal, **caracterizado** por o método compreender administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lípases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo, e um agente que estimula o metaboli-  
20  
25

mo de gordura corpórea.

27 - Método de tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um ser humano ou animal, **caracterizado** por compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

28 - Uso de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente que também recebe tratamento com um inibidor de lipases.

29 - Uso de um compostos da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um paciente que também recebe tratamento com um agente anti-diabético.

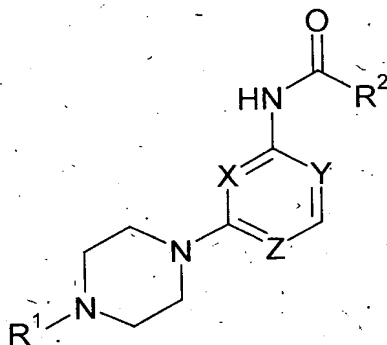
30 - Uso de um compostos da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dislipidemias em um paciente que também recebe tratamento com um agente de diminuição de lipídios.

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RÉCEPTORES DE H3, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE, DE DIABETES DO TIPO II, E USO DOS COMPOSTOS NA MANUFATURA DE MEDICA-

MENTOS

Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I



em que X, Y, Z, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.