



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

(21) **PI0615631-2 A2**

(22) Data de Depósito: 07/09/2006  
(43) Data da Publicação: 24/05/2011  
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 239/50 2006.01  
C07D 239/48 2006.01  
A61K 31/505 2006.01  
A61K 31/5377 2006.01  
A61P 25/08 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 09/09/2005 DK PA200501262

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

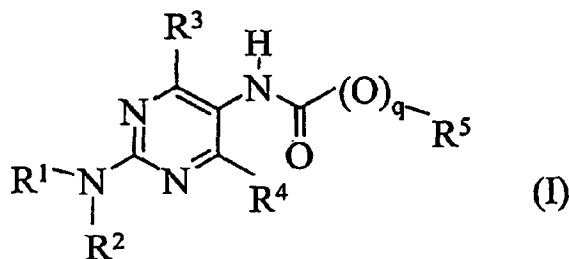
(72) Inventor(es): Daniel Rodriguez Greve, Mario Rottländer, Nikolay Khanzhin

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

(86) Pedido Internacional: PCT DK2006050039 de 07/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/065449 de 14/06/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina de fórmula geral 1 ou seus sais e seu uso como abridores dos canais de íon potássio de família KNCQ, particularmente no tratamento de epilepsia.





“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

### **CAMPO DA INVENÇÃO**

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

### **FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

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

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

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

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

KCNQ1 (KvLQT1) é co-montado com o produto do gene

KCNE1 (proteína de canal de potássio K(+) mínima) no coração para formar uma corrente de K(+) semelhante a retificador retardado cardíaco. Mutações neste canal podem causar uma forma de síndrome de QT longo de tipo 1 (LQT1), bem como estão associadas com uma forma de surdez (Robbins, 5 *Pharmacol. Ther.* 2001, 90, H9).

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

KCNQ2 e KCNQ3 são duas subunidades de canal de potássio 15 que formam “correntes-M” quando expressadas in vitro. A corrente-M é uma corrente de potássio não-inativadora verificada em muitos tipos de célula neuronal. Em cada tipo de célula ela é dominante no controle de excitabilidade de membrana pelo fato de ser a única corrente mantida na faixa de iniciação de potencial de ação (Marrion, *Annual Review Physiology* 1997, 20 59, 483-5-04). Modulação da corrente-M tem efeitos dramáticos sobre excitabilidade neuronal, por exemplo ativação de corrente reduzirá a excitabilidade. Abridores destes canais KCNQ, ou ativadores da corrente-M, reduzirão a atividade neuronal excessiva e assim podem ser usados no tratamento de convulsões e de outras doenças e distúrbios caracterizados por 25 atividade neuronal excessiva, tal como hipersensibilidade neuronal incluindo distúrbios convulsivos, epilepsia e dor neuropática.

Retigabina (D-23129; etil-éster de ácido N-(2-amino-4-(4-fluoro-benzil-amino)-fenil)-carbâmico) e seus análogos são descritos em EP554543. Retigabina é um composto anti-convulsivo com um amplo

espectro e propriedades anticonvulsivas potentes, tanto in vitro quanto in vivo. É ativa após administração oral e intraperitoneal em ratos e camundongos em uma variedade de testes anticonvulsivos incluindo: convulsões eletricamente induzidas; convulsões induzidas quimicamente por pentileno-tetrazol, picrotoxina e N-metil-D-aspartato (NMDA) e em um modelo animal genético, o camundongo DBA/2 (Rostock *et al. Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). Em adição, retigabina é ativa no modelo de ignição de amígdala de convulsões parciais complexas, adicionalmente indicando que este composto possui potencial para terapia anticonvulsiva. Em testes clínicos, tem sido recentemente mostrado que retigabina é eficaz na redução da incidência de convulsões em pacientes epiléticos (Bialer *et al. Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

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

Também tem sido relatado que canais KCNQ 2 e 3 são supra-regulados em modelos de dor neuropática (Wickenden *et al. Society for Neuroscience Abstracts* 2002,454.7), e tem sido concluído por hipótese que são ativos tanto em dor neuropática quanto em epilepsia (Schroder *et al. Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898).

Também tem sido mostrado que retigabina é benéfica em modelos animais de dor neuropática (Blackburn-Munro e Jensen, *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), e assim é sugerido que os abridores de canais KCNQ serão usados no tratamento de distúrbios de dor

neuropática.

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

5 Em adição a um papel em dor neuropática, a expressão de mRNA para KCNQ 2-5 nos gânglios de raiz dorsal e trigeminal e no núcleo caudado trigeminal implica que os abridores destes canais também podem afetar o processamento sensorial de dor de enxaqueca (Goldstein *et al. Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

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

15 Retigabina e outros moduladores de KCNQ assim podem exibir proteção contra os aspectos neurodegenerativos de epilepsia, porque tem sido mostrado que retigabina previne neurodegeneração límbica e a expressão de marcadores de apoptose após estado epiléptico induzido por ácido caínico no rato (Ebert *et al. Epilepsia* 2002,43 Suppl 5, 86-95). Isto  
20 pode ter relevância para prevenir a progressão de epilepsia em pacientes, i.e. ser antiepiléptogênico. Também tem sido mostrado que retigabina retarda a progressão de ignição hipocampal no rato, um outro modelo de desenvolvimento de epilepsia (Tober *et al. European Journal of Pharmacology* 1996, 303, 163-169).

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

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

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

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

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

WO02/049628 descreve o uso de retigabina para o tratamento de distúrbios de ansiedade tais como ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizada, ansiedade de pânico, distúrbio obsessivo compulsivo, fobia social, ansiedade de desempenho, distúrbio de estresse pós-traumático, reação de estresse agudo, distúrbios de ajuste, distúrbios hipocondríacos, distúrbio de

ansiedade de separação, agorafobia e fobias específicas.

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

Também é verificado que abridores de canal de KCNQ são efetivos no tratamento de derrame cerebral, portanto pode ser esperado que abridores de KCNQ seletivos são efetivos no tratamento de derrame cerebral (Schroder *et al.*, *Pflugers Arch.*, 2003; 446(5): 607-16; Cooper e Jan, *Arch Neurol.*, 2003, 60(4):496-5-00; Jensen, *CNS Drug Rev.*, 2002, 8(4):353-60).

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

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

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

Também são desejados compostos novos com propriedades melhoradas em relação aos compostos conhecidos, que são abridores de

canais de potássio de família KCNQ, tal como retigabina. melhoria de um ou mais dos seguintes parâmetros é desejada:

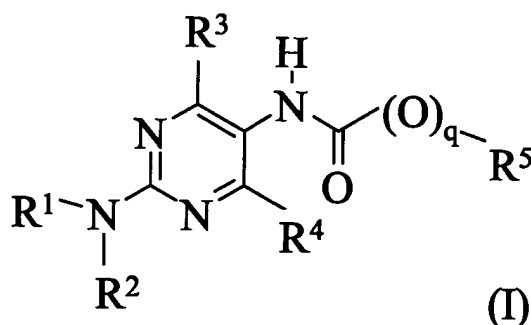
5 meia-vida, depuração, seletividade, interações com outras medicações, biodisponibilidade, potência, formulabilidade, estabilidade química, estabilidade metabólica, permeabilidade de membrana, solubilidade e índice terapêutico. A melhoria de tais parâmetros pode acarretar melhorias tais como:

- um regime de dosagem melhorado pela redução do número de doses requeridas por dia,
- 10 • facilidade de administração a pacientes sob medicações múltiplas,
- efeitos colaterais reduzidos,
- índice terapêuticos aumentado,
- tolerabilidade melhorada ou
- 15 • consentimento melhorado.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

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

20 Os compostos da invenção são derivados de pirimidina substituídos de fórmula I abaixo ou seus sais



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $q$  são como definidos abaixo.

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

A invenção proporciona uma composição farmacêutica

compreendendo um composto de fórmula I e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

5 A invenção proporciona o uso de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios convulsivos, distúrbios de ansiedade, dor neuropática e distúrbios de dor de enxaqueca, outros distúrbios de dor, tal como dor de câncer, distúrbios neurodegenerativos, derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de etanol ou distúrbios de audição, tal como tinido.

10 A invenção adicionalmente se refere ao uso de um composto de fórmula I em um método de tratamento de distúrbios convulsivos, distúrbios de ansiedade, dor neuropática e distúrbios de dor de enxaqueca, outros distúrbios de dor, tal como dor de câncer, distúrbios neurodegenerativos, derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de etanol ou distúrbios de audição, tal como tinido.

#### 15 **DEFINIÇÃO DE SUBSTITUINTES**

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

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

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

"Amino" designa  $NH_2$ , que é ligado no restante da molécula via o átomo de nitrogênio.

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

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

metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila.

5 O termo "C<sub>2-6</sub>-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não-ramificado possuindo dois a seis átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a etenila, propenila e butenila.

O termo "C<sub>2-6</sub>-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não-ramificado possuindo dois a seis átomos de carbono e uma ligação tripla, incluindo mas não limitado a etinila, propinila e butinila.

10 A expressão "C<sub>1-10</sub>-alqu(en/in)ila" significa C<sub>1-10</sub>-alquila, C<sub>2-10</sub>-alquenila ou C<sub>2-10</sub>-alquinila.

O termo "C<sub>1-10</sub>-alquila" refere-se a um grupo alquila não-ramificado ou ramificado possuindo de um a dez átomos de carbono, incluindo mas não limitado a metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-  
15 metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila, hex-3-ila, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ila e hept-1-ila.

O termo "C<sub>2-10</sub>-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não-ramificado possuindo de dois a dez átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a etenila, propenila e butenila.

20 O termo "C<sub>2-10</sub>-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não-ramificado possuindo de dois a dez átomos de carbono e uma ligação tripla, incluindo mas não limitado a etinila, propinila e butinila.

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

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

O termo "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alquenila" designa um carbociclo

monocíclico ou bicíclico possuindo três a oito átomos de carbono e uma ligação dupla, incluindo mas não limitado a ciclo-pentenila e ciclo-hexenila.

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

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

10 Similarmente, "halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila" designa C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila estando substituída com halogênio, incluindo mas não limitada a cloro-ciclo-propano e clorociclo-hexano.

Similarmente, "halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila" designa C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila estando substituída com halogênio, incluindo mas não limitada a cloro-ciclo-propiloxila e cloro-ciclo-hexiloxila.

15 Similarmente, "halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila" designa halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila estando ligada no restante da molécula via C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila.

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

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

O termo "arila" designa sistemas aromáticos monocíclicos ou bicíclicos sendo selecionados do grupo consistindo de fenila, naftila, tiofeno, furano, benzotiofeno e benzofurano.

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

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

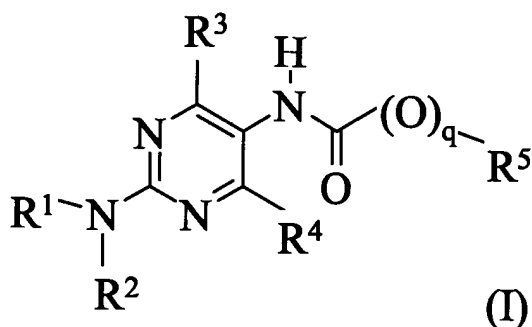
5 Similarmente, "arila opcionalmente substituída" designa arila na qual a arila está opcionalmente substituída, tal como com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila e C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila.

15 Nas expressões "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila" e "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila", os termos "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila", "C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila", "arila" e "C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila" são como definidos acima.

### DESCRICÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina substituídos que são abridores potentes de canais de potássio KCNQ.

20 A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral I ou seus sais:



na qual:

q é 0 ou 1;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo

consistindo de hidrogênio e aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, desde que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> não sejam ambos hidrogênio, ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> juntos com o nitrogênio no qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros opcionalmente contendo outro heteroátomo;

5 R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, ciano, amino, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila e halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, desde que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> não sejam ambos hidrogênio;

10 R<sup>5</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-10</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída;

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

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

Em uma outra modalidade do composto de fórmula I R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados de hidrogênio e aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, desde que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> não sejam ambos hidrogênio.

20 Em uma outra modalidade do composto de fórmula I R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> juntos com o nitrogênio no qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros opcionalmente contendo um outro heteroátomo; em outra modalidade o citado outro heteroátomo é oxigênio; em outra modalidade o citado anel é um anel de 6 membros; em outra modalidade o citado anel é um anel de morfolina.

25 Em uma outra modalidade do composto de fórmula I R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados de amino e C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, preferivelmente metila.

Em uma outra modalidade do composto de fórmula I R<sup>5</sup> é selecionado do grupo consistindo de C<sub>1-10</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-

C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, aril-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída.

Uma outra modalidade refere-se a um composto de fórmula I como a base livre ou um sal do mesmo, o citado composto é selecionado dos

5 compostos do seguinte esquema:

<b>Exemplo no.</b>	<b>Nome</b>
1a	N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-ciclo-pentil-acetamida
1b	N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-3, 3-dimetil-butiramida
1c	N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
1d	[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-amida de ácido hexanóico
1e	N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida
2a	2-Ciclo-pentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4 il-pirimidin-5-il)-acetamida
2b	N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4 il-pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-butiramida
2c	N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4fluoro-fenil)-acetamida
2d	2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida
2e	N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(3 fluoro-fenil)-acetamida
2f	(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-amida de ácido hexanóico

Cada um destes compostos é considerado uma modalidade específica e podem ser submetidos às reivindicações individuais.

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

Os sais da invenção são preferivelmente sais de adição de ácido. Os sais de adição de ácido da invenção são preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da invenção formados com  
15 ácidos não-tóxicos. Sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos bem como de ácidos orgânicos. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico,

fosfórico, sulfúrico, sulfâmico, nítrico e semelhantes. Exemplos de ácidos orgânicos apropriados incluem ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, itacônico, láctico, metano-sulfônico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, bis-metileno-salicílico, etano-dissulfônico, glicônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-amino-benzóico, glutâmico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, ácido teofilina-acético, bem como as 8-halo-teofilinas, por exemplo 8-bromo-teofilina e semelhantes. Outros exemplos de sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável incluem os sais farmacologicamente aceitáveis listados em *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, que é aqui incorporado como referência.

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

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

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

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

Os compostos da presente invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos e é intencionado que quaisquer isômeros ópticos (i.e. enantiômeros ou diastereômeros), como isômeros ópticos separados,

puros ou parcialmente purificados e quaisquer misturas dos mesmos incluindo misturas racêmicas, i.e. uma mistura de estereoisômeros, estão incluídos dentro do escopo da invenção.

5 Formas racêmicas podem ser resolvidas em antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação de seus sais diastereoméricos com um ácido opticamente ativo, e liberação do composto aminado opticamente ativo por tratamento com uma base. Outro método para resolver racematos em antípodas ópticos baseia-se em cromatografia sobre uma matriz opticamente ativa. Compostos racêmicos  
10 da presente invenção também podem ser resolvidos em seus antípodas ópticos, por exemplo por cristalização fracionada. Os compostos da presente invenção também podem ser resolvidos por formação de derivados diastereoméricos. Métodos adicionais para a resolução de isômeros ópticos, conhecidos por aquelas pessoas experientes na arte,  
15 podem ser utilizados. Tais métodos incluem aqueles discutidos por J. Jaques, A. Collet e S. Wilen no livro-texto *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley e Sons, New York (1981). Compostos opticamente ativos também podem ser preparados a partir de materiais iniciais opticamente ativos ou por síntese estereosseletiva.

20 Ainda mais, quando uma ligação dupla ou um sistema de anel total ou parcialmente saturado estiver presente na molécula isômeros geométricos poderão ser formados. É intencionado que quaisquer isômeros geométricos, como isômeros geométricos separados, puros ou parcialmente purificados ou misturas dos mesmos sejam incluídos dentro  
25 do escopo da invenção. Igualmente, moléculas possuindo uma ligação com rotação restringida podem formar isômeros geométricos. Estes também são intencionados para estarem incluídos dentro do escopo da presente invenção.

Em adição, alguns dos compostos da presente invenção

podem existir em formas tautoméricas diferentes e é intencionado que quaisquer formas tautoméricas que os compostos são capazes de formar estejam incluídas dentro do escopo da presente invenção.

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

A invenção também inclui metabólitos ativos dos presentes compostos.

15 Os compostos de acordo com a invenção possuem afinidade pelo subtipo de receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 15.000 nM tal como menor do que 10.000 nM conforme medida pelo teste de "Efluxo relativo através de canal KCNQ2" que é descrito abaixo. Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo afinidade pelo subtipo de  
20 receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 2.000 nM tal como menor do que 1.500 nM conforme medida pelo teste de "Efluxo relativo através de canal KCNQ2" que é descrito abaixo. Para adicionalmente ilustrar sem limitar a invenção uma modalidade refere-se a tais compostos possuindo afinidade pelo subtipo de receptor de KCNQ2 com uma  $EC_{50}$  menor do que 200 nM tal  
25 como menor do que 150 nM conforme medida pelo teste de "Efluxo relativo através de canal KCNQ2" que é descrito abaixo.

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

invenção uma modalidade refere-se a tais compostos possuindo uma ED<sub>50</sub> menor do que 5 mg/kg no teste de “Eletrochoque máximo” que é descrito abaixo.

5 Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo uma ED<sub>50</sub> menor do que 5 mg/kg no “Teste de limiar de convulsão elétrica” e “Teste de limiar de convulsão química” que é descrito abaixo.

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

15 Uma modalidade refere-se a tais compostos de fórmula I possuindo um índice terapêutico grande entre eficácia anticonvulsiva e efeitos colaterais tais como enfraquecimento de atividade locomotora ou efeitos atáxicos conforme medidos pelo desempenho sobre um bastão rotativo. Tais compostos serão esperadamente bem tolerados em pacientes permitindo que doses altas sejam usadas tornando o tratamento mais eficaz em pacientes que de outro modo teriam efeitos colaterais com outras medicações.

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

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

Em outro aspecto os compostos da invenção podem ser

administrados como uma parte de uma terapia de combinação, i.e. os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros compostos terapeuticamente efetivos possuindo e.g. propriedades anticonvulsivas. Os efeitos de tais outros compostos possuindo propriedades anticonvulsivas podem incluir mas não são limitados às atividades sobre:

- canais de íons tais como canais de sódio, de potássio, ou de cálcio;

- os sistemas de aminoácido excitatório e.g. bloqueio ou modulação de receptores de NMDA;

- os sistemas neurotransmissores inibitórios e.g. de liberação de GABA, ou bloqueio de captação de GABA ou

- efeitos de estabilização de membrana.

Medicações anticonvulsivas correntes incluem, mas não são limitadas a, tiagabina, carbamazepina, valproato de sódio, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoína, topiramato, zonisamida bem como membros da classe de benzodiazepina e barbiturato.

Um aspecto da invenção proporciona um composto de fórmula I ou um seu sal para uso como um medicamento.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou de um seu sal em um método de tratamento.

Uma modalidade da invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal e um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. A composição pode compreender qualquer uma das modalidades de fórmula I como descrito acima.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou um seu sal para aumentar o fluxo iônico em um canal de potássio de um mamífero tal como um humano.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um

composto de fórmula I ou um seu sal para o tratamento de um distúrbio ou de uma doença sendo responsivo a um fluxo iônico aumentado em um canal de potássio, tal distúrbio ou doença é preferivelmente um distúrbio ou uma doença do sistema nervoso central.

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

15 Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou um seu sal para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios convulsivos.

Tipicamente, os distúrbios convulsivos a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de convulsões agudas, convulsões, estado  
20 epiléptico e epilepsia tais como síndromes epiléticas e convulsões epiléticas.

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

25 Tipicamente, os distúrbios de ansiedade a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de ansiedade e distúrbios e doenças relacionados com ataque de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, distúrbio de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social e outras fobias específicas,

distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido à condição médica geral, distúrbio de ansiedade induzida por substância, distúrbio de ansiedade de separação, distúrbios de ajuste, 5 ansiedade de desempenho, distúrbios hipocondríacos, distúrbio de ansiedade devido à condição médica geral e distúrbio de ansiedade induzida por substância e distúrbio de ansiedade não diferentemente especificado.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou um seu sal para a preparação de uma composição 10 farmacêutica para o tratamento de dor neuropática e distúrbios de dor de enxaqueca.

Tipicamente, a dor neuropática e distúrbios de dor de enxaqueca a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de alodínia, dor hiperalgésica, dor fantasma, dor neuropática relacionada com 15 neuropatia diabética, dor neuropática relacionada à neuralgia trigeminal e dor neuropática relacionada com enxaqueca.

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

20 Tipicamente os distúrbios neurodegenerativos a serem tratados são selecionados do grupo consistindo de mal de Alzheimer, Coréia de Huntington, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Parkinson, encefalopatias induzidas por AIDS ou infecção por vírus da rubéola, vírus do herpes, borrélica e patógenos 25 conhecidos, neurodegeneração induzida por traumas, estados de hiperexcitação neuronal tais como em abstinência ou intoxicação medicamentosa e doenças neurodegenerativas do sistema nervoso periférico tais como polineuropatias e polineurites.

Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um

composto de fórmula I ou um seu sal para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios bipolares ou distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção.

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

10 Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou um seu sal para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de fibromialgia, um distúrbio motor ou distúrbio de movimento, espasmos, mioquímia ou incontinência urinária.

15 Uma outra modalidade da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I ou um seu sal para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de etanol ou distúrbios de audição, tal como tinido.

O termo "tratamento" como aqui usado em conexão com uma doença ou um distúrbio também inclui prevenção, inibição e melhoria de acordo com as circunstâncias.

20 A invenção proporciona compostos mostrando efeito em um ou mais dos seguintes testes:

- "Efluxo relativo através de canal KCNQ2"

Que é uma medição da potência do composto como um canal alvo.

- "Eletrochoque máximo"

25 Que é uma medição de convulsões induzidas por estimulação de CNS não-específicas por meios elétricos

- "Convulsões induzidas por pilocarpina"

Convulsões induzidas por pilocarpina são muitas vezes difíceis de tratar com muitas das medicações anticonvulsivas existentes e assim

refletem um modelo de “convulsões resistentes à droga” .

- “Testes de limiar de convulsão elétrica” e “Testes de limiar de convulsão química” Estes modelos medem o limiar no qual convulsões são iniciadas, assim sendo modelos que detectam se os compostos 5 poderiam retardar a iniciação de convulsão.

- “Ignição de amígdala”

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

10

### **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

20

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

As composições farmacêuticas formadas pela combinação do composto da invenção e os veículos farmacêuticamente aceitáveis são então

prontamente administradas em uma variedade de formas de dosagem adequadas para as rotas de administração descritas. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária por métodos conhecidos na arte de farmácia.

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

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser sólidas ou líquidas. Formas de dosagem sólidas para administração oral  
15 incluem e.g. cápsulas, tabletes, drágeas, pílulas, pastilhas losângicas, pós e tablete e.g. adicionado em uma cápsula de gelatina dura na forma de pó ou de pelota ou e.g. na forma de uma pastilha losângica ou comprimido. Onde apropriado, composições farmacêuticas para administração oral podem ser preparadas com revestimentos tais como revestimento entéricos ou podem ser  
20 formuladas de modo a proporcionar liberação controlada do ingrediente ativo tal como liberação prolongada ou retardada de acordo com métodos bem conhecidos na arte. Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem e.g. soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

Formulações da presente invenção adequadas para  
25 administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou tabletes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo, e que pode incluir um ou mais excipientes apropriados. Ainda mais, as formulações oralmente disponíveis podem estar na forma de um pó ou de grânulos, uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou

não aquoso, ou em uma emulsão de óleo-em-água ou de água-em-óleo.

Veículos farmacêuticos adequados incluem cargas ou diluentes sólidos inertes, solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos. Exemplos de veículos sólidos são lactose, terra alba, sacarose, ciclo-dextrina, talco, 5 gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico, alquil-ésteres inferiores de celulose, amido de milho, amido de batata, gomas e semelhantes. Exemplos de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, azeite de oliva, fosfolipídeos, ácidos graxos, aminas de ácido graxo, polioxietileno e água.

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

Quaisquer adjuvantes ou aditivos normalmente usados para tais propósitos tais como colorantes, aromatizantes, conservantes etc. podem 15 ser utilizados desde que sejam compatíveis com os ingredientes ativos.

A quantidade de veículo sólido pode variar mas normalmente será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g. Se um veículo líquido for usado, a preparação poderá estar na forma de um xarope, uma emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido estéril injetável tal como uma solução ou suspensão 20 líquida aquosa ou não aquosa.

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

25 Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem emulsões, suspensões, dispersões estéreis aquosas injetáveis ou não aquosas injetáveis bem como pós estéreis a serem reconstituídos em dispersões ou soluções estéreis injetáveis antes do uso. Formulações injetáveis de deposição também são contempladas como estando dentro do escopo da presente invenção.

Para administração parenteral, soluções do composto da

invenção em soluções aquosas estéreis, propileno-glicol aquoso, vitamina E aquosa, óleo de amendoim ou de gergelim podem ser empregadas. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas se necessário e o diluente líquido primeiro tornado isotônico com suficiente agente salino ou glicose. As soluções aquosas são particularmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregados são todos prontamente disponíveis por técnicas padrão conhecidas por aquelas pessoas experientes na arte.

Soluções para injeções podem ser preparadas pela dissolução do ingrediente ativo e de possíveis aditivos em uma parte do solvente para injeção, preferivelmente água estéril, ajustando a solução para o volume desejado, esterilizando a solução e enchendo ampolas ou frascos com ela. Qualquer aditivo adequado convencionalmente usado na arte pode ser adicionado, tais como agentes de tonicidade, conservantes, antioxidantes, etc.

Outras formas de administração adequadas incluem supositórios, borrifos, unguentos, cremes, geles, inalantes, remedos dermais, implantes etc.

Uma dosagem oral típica está dentro da faixa de cerca de 0,001 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, preferivelmente de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, e com maior preferência de cerca de 0,05 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia administrado em uma ou mais dosagens tais como 1 a 3 dosagens. A dosagem exata dependerá da frequência e do modo de administração, do sexo, da idade, do peso e da condição geral do indivíduo tratado, da natureza e da severidade da condição tratada e de quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e de outros fatores evidentes para aquelas pessoas experientes na arte.

As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária por métodos conhecidos por aquelas pessoas

experientes na arte. Uma forma de dosagem unitária típica para administração oral uma ou mais vezes por dia tal como 1 a 3 vezes por dia pode conter de 0,01 mg a cerca de 1.000 mg, preferivelmente de cerca de 0,05 mg a cerca de 500 mg, e com maior preferência de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg.

5 Para rotas parenterais tal como administração intravenosa, intratecal, intramuscular e semelhante, doses tipicamente são da ordem de cerca de metade da dose empregada para administração oral.

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

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

base:

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

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

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

15 3) Xarope contendo por mililitro:

Composto da invenção	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidróxi-propil-celulose	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 mL
Aromatizante	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Água	ad 1 mL

## 4) Solução para injeção contendo por mililitro:

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

A expressão um composto da invenção significa qualquer uma das modalidades de fórmula I como aqui descrita.

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

### MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Os compostos da invenção fórmula geral I, na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , e q são como definidos acima podem ser preparados pelos métodos como apresentados nos esquemas e como descritos abaixo.

Nos compostos de fórmulas gerais I - XX,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e q são como definidos sob a fórmula I.

Para os compostos que podem existir como equilíbrio entre dois ou mais tautômeros, apenas um tautômero é representado nos esquemas, embora possa não ser o tautômero mais estável. Tais compostos incluem, mas não são limitado a hidróxi-pirimidinas de fórmula geral IX, X, XVII, XVIII bem conhecidos pelos químicos experientes na arte.

Compostos de fórmulas gerais II, III, VII, VIII, IX, X, XI, XIV, XVI, XVII, XIX e XX são quer obtidos de fornecedores comerciais, quer preparados por métodos padrão conhecidos pelos químicos experientes na arte.

Compostos de fórmula geral IV (Esquema 1) podem ser obtidos pela reação de compostos de fórmula geral II com aminas de fórmula geral III com ou sem a adição de bases, tais como trialkil-aminas, carbonato de potássio ou de sódio, em um solvente adequado, tal como acetonitrila, N,N-dimetil-formamida ou etanol, em uma temperatura adequada, tais como

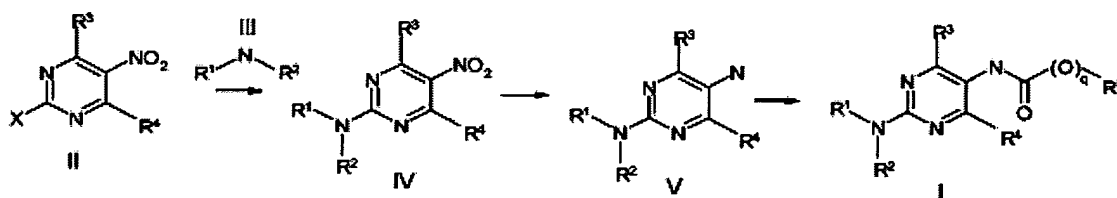
temperatura ambiente, temperatura de refluxo ou em temperatura mais alta sob irradiação de microondas em um vaso vedado.

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

Compostos da invenção de fórmula geral I podem ser preparados pela reação de compostos de fórmula geral V com reagentes eletrofílicos adequados, tais como, mas não limitados a, fluoretos de ácido carboxílico, cloretos de ácido carboxílico, brometos de ácido carboxílico, iodetos de ácido carboxílico, anidridos de ácido carboxílico, ésteres ativados, cloro-formiatos, e com ou sem a adição de bases, tais como piridina, trialkilaminas, carbonato de potássio, óxido de magnésio ou alcoolatos de lítio, de sódio, ou de potássio, em um solvente adequado, tal como acetato de etila, dioxano, tetra-hidro-furano, acetonitrila ou dietil-éter, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente, temperatura de refluxo ou em temperatura mais alta em um vaso vedado sob irradiação de microondas. Ésteres ativados e anidridos carboxílicos podem ser preparados a partir de ácidos carboxílicos adequadamente substituídos sob condições conhecidas pelos químicos experientes na arte, por exemplo como descrito por F. Albericio e L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" em *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997. Haletos de ácido carboxílicos podem ser preparados a partir

ácidos carboxílicos adequadamente substituídos pela ativação com reagentes tais como, mas não limitados a, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, tribrometo de fósforo ou triiodeto de fósforo sob condições bem conhecidas pelos químicos experientes na arte.

5 Esquema I

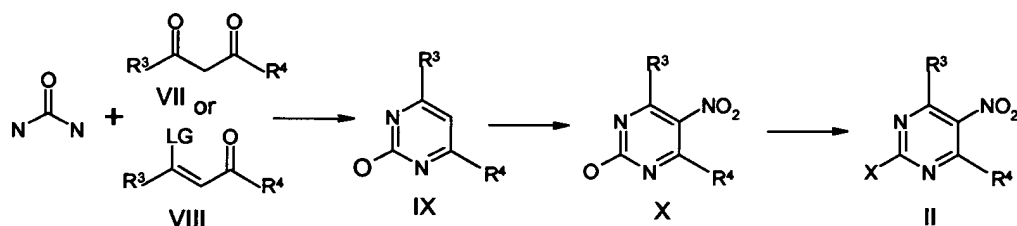


X = Cl, Br, ou F

Compostos de fórmula geral II podem se preparados como mostrado em Esquema 2. Compostos de fórmula geral IX são preparados pela condensação de uréia com 1,3-dicarbonil-compostos VII ou seus equivalentes tais como carbonil-compostos insaturados VIII em um solvente adequado tal como N,N-dimetil-formamida, N-metil-pirrolidinona ou etanol, com ou sem a adição de catalisador tal como ácidos clorídrico, sulfúrico, metano-sulfônico, ou polifosfórico ou ácidos de Lewis em uma temperatura adequada, tais como temperatura ambiente, temperatura de refluxo ou em temperatura mais alta sob irradiação de microondas em um vaso vedado. Compostos de fórmula geral X podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral IX, por reações de nitração conhecidas pelos químicos experientes na arte, tais como reação com ácido nítrico concentrado, nitrito de sódio ou nitrato de sódio, em um solvente adequado, tal como ácido acético glacial, anidrido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico concentrado ou suas misturas, em temperaturas apropriadas, por exemplo como descrito por P.B.D. de la Mare e J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" em *Aromatic substitutions*, pp. 48-5-6, Butterworths Scientific Publications, London, 1959. Compostos de fórmula geral X podem ser convertidos em compostos de fórmula geral II por métodos conhecidos pelos químicos experientes na arte tal como reação de cloração ou bromação com óxi-cloreto de fósforo ou óxi-brometo de fósforo.

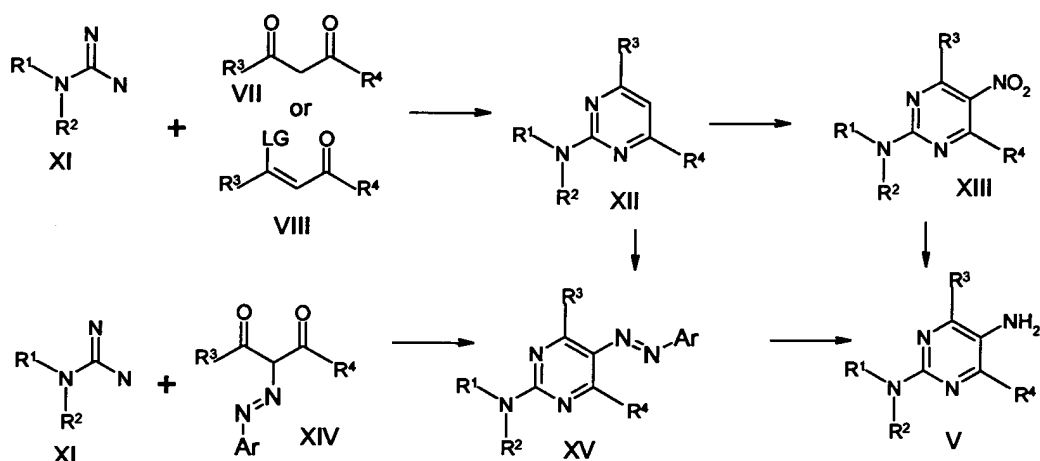
Compostos de fórmula geral II, na qual X é flúor ou iodeto, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral II, na qual X é cloreto ou brometo, por reação de substituição de halogênio com reagentes apropriados tais como ácido iodídrico, fluorídrico, iodeto de sódio, fluoreto de potássio sob condições conhecidas pelos químicos experientes na arte.

## Esquema II



Compostos de fórmulas gerais XII e XV (Esquema 3) podem ser preparados a partir de guanidinas apropriadamente substituídas de fórmula geral XI por reação de condensação com 1,3-dicarbonil-compostos ou seus carbonil-compostos insaturados equivalentes de fórmulas gerais VII, VIII (onde LG é um grupo de saída adequado tal como alcoxila ou dialquil-amino) ou XIV sob condições como descritas sob o Esquema 2 para preparação dos compostos de fórmula geral IX. Compostos de fórmula geral XII podem ser convertidos em compostos de fórmula geral XV por copulação diazo bem conhecida pelos químicos experientes na arte. Alternativamente, compostos de fórmula geral XV podem ser nitrados como descrito sob o Esquema 2 para a preparação de compostos de fórmula geral X. Compostos de fórmula geral V podem ser preparados a partir de compostos de fórmulas gerais XIII ou XV, pela redução de grupo nitro ou de grupo diazo, respectivamente, em um grupo amino, sob condições descritas acima para a preparação de compostos de fórmula geral V sob Esquema 1.

## Esquema 3



Em particular, condensação de guanidinas substituídas de fórmula geral XI com cetoésteres ou cetoácidos de fórmula geral XVI (Esquema 4) sob condições descritas acima sob Esquema 3 podem levar à

5 formação de compostos de fórmula geral XVII, que podem ser nitrados sob condições descritas acima sob para proporcionar compostos de fórmula geral XVIII. O grupo hidroxila em XVIII pode ser convertido em compostos de fórmula geral XX (XIII onde R<sup>4</sup> é halogênio) por reação de halogenação sob

10 condições descritas acima sob para a preparação de compostos com a fórmula geral II. Alternativamente, compostos de fórmula geral XX (XIII onde R<sup>4</sup> é halogênio) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XIX (XIII onde R<sup>4</sup> é amino) por reação de diazotização seguida por substituição nucleofílica na presença de ânio halogênio sob condições bem conhecidas pelos químicos experientes na arte. Compostos de fórmula geral XIII, na qual

15 R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)ila ou halo-C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)ila, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XX (XIII onde R<sup>4</sup> é halogênio) por meio de reações de copulação cruzada conhecidas pelos químicos experientes na arte,

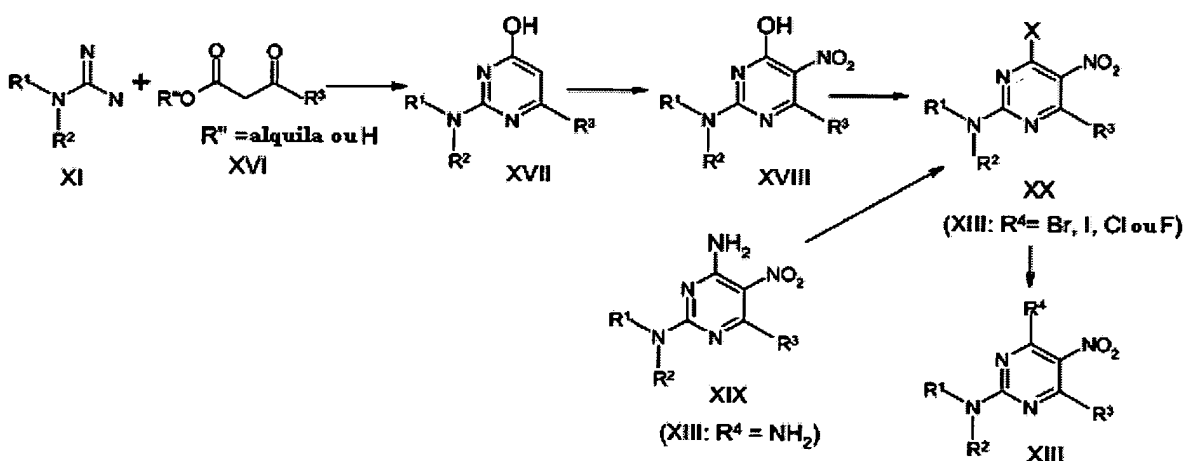
20 tal como copulação de Negishi (E. I. Negishi, A.O. King e N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1821), copulação de Sonogashira (K. Sonogashira, Y. Tohda e N. Hagihara, *Tet.Lett.*, 1975, 16, 4467), ou outras reações de

copulação cruzada catalisada por metal de transição (W. Dohle, D.M. Lindsay e P. Knochel, *Org.Lett.*, 2001, 3, 2871).

Adicionalmente, compostos de fórmula geral XIII, na qual R<sup>4</sup> é ciano, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XX (XIII onde R<sup>4</sup> é halogênio) por meio de reações de cianação catalisadas por níquel conhecidas pelos químicos experientes na arte por exemplo como descrito por L. Cassar, *J. Organomet.Chem.*, 1973, 54, C57-058.

Ademais, compostos de fórmula geral XIII, na qual R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)iloxila ou C<sub>3-8</sub>-ciclo-alqu(en)il-C<sub>1-6</sub>-alqu(en/in)iloxila, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral XX (XIII onde R<sup>4</sup> é halogênio) pela reação com os alcoolatos de lítio, de sódio, ou de potássio apropriados ou álcoois na presença de base tal como hidróxido de lítio, de sódio, ou de potássio, hidreto de lítio, de sódio, ou de potássio, e com ou sem a adição de um catalisador tal como sulfato de cobre, em um solvente adequado tal como dioxano, em temperaturas adequadas, tais como temperatura ambiente ou temperatura de refluxo.

Esquema 4



Alquinos preparados pelas reações de Sonogashira podem ser reduzidos a alquenos ou alcanos por redução com gás hidrogênio ou formiato de amônio na presença de um catalisador de hidrogenação adequado tal como paládio sobre carbono ativado ou platina sobre carbono ativado em solventes adequados tais como metanol, etanol ou tetra-hidro-furano, em temperaturas

adequadas por exemplo como descrito por S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" em *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.

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

5

#### **Exemplos**

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

15

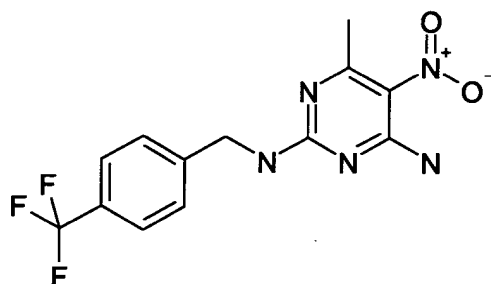
Espectros de  $^1\text{H}$  NMR foram registrados a 500,13 MHz em um instrumento Bruker Avance DRX500.

Dimetil-sulfóxido deuterado (99,8%D) foi usado como solvente. Tetrametil-silano foi usado como padrão de referência interno. Valores de deslocamento químico são expressados em valores de ppm  
20 relativos ao tetrametil-silano. As seguintes abreviações são usadas para multiplicidade de sinais de NMR: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = dubleto duplo, ddd = dubleto duplo duplo, dt = tripleto duplo, dq = quarteto duplo, tt = tripleto de tripletos, m = multiplete e br = singleto largo.

25

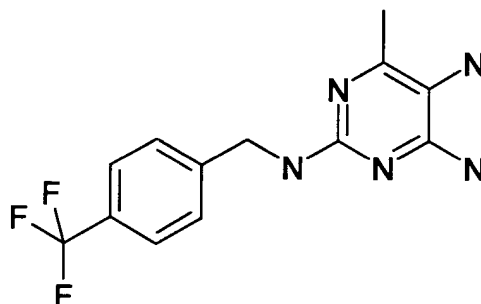
Experimentos em microondas foram realizados em reatores ou frascos de processo vedados usando um Emrys Synthesizer ou Emrys Optimizer EXP da Personal Chemistry ou da Milestone Microsynth Instrument of Milestone. Quando a reação foi aquecida em um instrumento de microondas, ela foi esfriada para 25°C antes da etapa de processo seguinte.

### Preparação de intermediários



*6-Metil-5-nitro-N,N'-(4-trifluorometil-benzil)-pirimidina-2,4-diamina*

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-5-nitro-pirimidin-4-il-amina (300 mg, 1,591 mmol), 4-trifluorometil-benzil-amina (369 mg, 2,107 mmol) em acetonitrila (3 ml) e trietil-amina (0,5 ml) foi jateada com argônio, vedada no frasco de processo Emrys e aquecida a 120°C por 2 min sob irradiação de microondas. A suspensão obtida foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso 10% (2 ml) e voláteis orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida. Metanol (5 ml) e água (100 ml) foram adicionados no resíduo. O produto foi separado por filtração, lavado com água e seco em vácuo para dar 490 mg de sólido amarelo. Rendimento de 94%. LC-MS (m/z) 328,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,58. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ca. 3:1 mistura de dois rotâmeros, 2,54 (s, 3H), 4,57 (d, 1,5H), 4,63 (d, 0,5H), 7,52 (t, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,81 (s, 0,5H, NH<sub>2</sub>), 8,0 (s, 1,5H, NH<sub>2</sub>), 8,17 (t, 0,25H, NH), 8,48 (t, 0,75H, NH).



*6-Metil-N,N'-(4-trifluorometil-benzil)-pirimidina-2,4,5-triamina.*

Em uma solução vigorosamente agitada de 6-metil-5-nitro-N,N'-(4-trifluorometil-benzil)-pirimidina-2,4-diamina (450 mg, 1,376 mmol)

em tetra-hidro-furano (20 ml) e ácido acético (5 ml) em banho de água fria, pó de zinco (tamanho de partícula < 10 micrômetros, 5 g) foi adicionado em porções em 2 min. Banho de água foi removido e mais pó de zinco (2 g) foi adicionado. A suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 60 min e  
5 extinta com bicarbonato de sódio aquoso 10% para pH>8. A suspensão obtida foi extraída com acetato de etila (10 vezes). A solução orgânica combinada foi filtrada via camada de gel de sílica (10 g) e eluída com 20% em acetato de etila para dar 430 mg de óleo amarelo pálido após evaporação. O produto  
10 solidificou após secagem em vácuo. Rendimento de 100%. Foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS (m/z) 298,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,68. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,02 (s, 3H), 3,1-3,8 (br, NH<sub>2</sub>+ H<sub>2</sub>O), 4,43 (d, 2H), 5,88 (br, 2H), 6,26 (t, 1H, NH), 7,48 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

*Cloreto de 3-cloro-fenil-acetila.*

Ácido 3-cloro-fenil-acético (19,7 g) em cloreto de tionila (100  
15 ml) foi aquecido sob refluxo por 3 h. Voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo oleoso obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,12 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H).

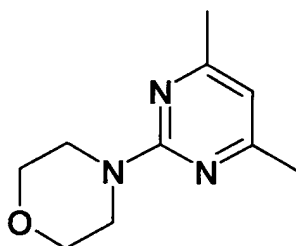
Os seguintes cloretos de ácido foram preparados analogamente a partir dos ácidos correspondentes:

20 *Cloreto de 3,4-difluoro-fenil-acetila.*

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,10 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,17 (dt, 1H).

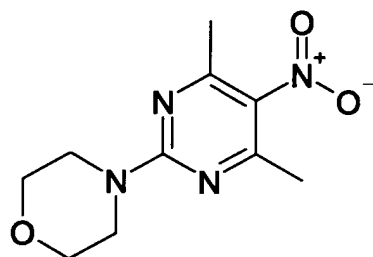
*Cloreto de 3-fluoro-fenil-acetila.*

O composto título foi usado na etapa seguinte sem  
25 caracterização.



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

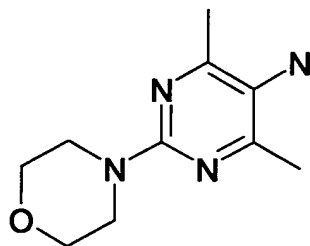
Em uma suspensão de bromidrato de morfolino-formamidina (2,0 g, 9,52 mmol) em etanol (6 ml) terc-butóxido de potássio (1,068 g, 9,52 mmol) então acetil-acetona (2 ml, 20 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi rapidamente vaporizada com argônio, vedada em frasco de processo Emrys e aquecida sob irradiação de microondas a 140°C por 5 min. Após esfriamento ela foi extinta com acetato de etila (50 ml), filtrada via camada de SiO<sub>2</sub> (5 g) e eluída com acetato de etila. Voláteis foram removidos em vácuo a 70°C para dar 1,65 g de óleo marrom pálido que solidificou durante a noite. Rendimento de 90%. LC-MS (m/z) 193,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,71. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,23 (s, 6H), 3,62 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,44 (s, 1H).

*4-(4,6-Dimetil-5-nitro pirimidin-2-il)-morfolina*

Método A. Em uma solução agitada de 4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-morfolina (8,94 g, 46,3 mmol) em ácido acético glacial (50 ml) ácido nítrico fumegante (5,75 ml, 3 eq.) foi adicionado em gotas. A mistura reacional foi aquecida a 70°C por 15 min então mais ácido nítrico (3,8 ml, 2 eq.) foi adicionado. Após 15 min adicionais a 70°C ela foi esfriada e derramada em porções pequenas dentro de uma mistura de gelo e solução de hidróxido de sódio (44g) em água (200 ml). O produto foi separado por filtração para dar 0,637 g de sólido amarelo. Rendimento de 6%. LC-MS (m/z) 239,0 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,76.

Método B. Em uma solução agitada quente (65°C) de 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-morfolina (4 g, 20,7 mmol) em ácido trifluoroacético (100 ml) nitrato de sódio (3,52 g, 41,4 mmol) foi adicionado. Após 3 h mais

5 nitrato de sódio foi adicionado (1,8 g, 20,7 mmol) e a mistura reacional foi mantida a 65°C durante a noite. Ela foi cuidadosamente derramada em porções em bicarbonato de sódio aquoso 10% (600 ml) e o produto foi separado por filtração. Rendimento de 1,637 g, 33%. LC-MS (m/z) 238,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,70. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,44 (s, 6H), 3,65 (m, 4H), 3,83 (m, 4H).



*4,6-Dimetil-2-morfolin-4 il-pirimidin-5-il-amina.*

10 A suspensão de 4-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-il)-morfolina (2,2 g, 9,23 mmol), 5% paládio sobre carbono (50% úmido, 1,09 g), formiato de amônio (8,76 g) foi vedada em frasco de processo Emrys e aquecida a 150°C sob irradiação de microondas por 2 min. A mistura reacional foi filtrada e evaporada. O resíduo foi tratado com acetato de etila e filtrado para dar 1,62 g de produto cristalino laranja após evaporação em vácuo. Rendimento de 84%. LC-MS (m/z) 208,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,44. <sup>1</sup>H NMR  
15 (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,2 (s, 6H), 3,44 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 4,19 (br, 2H, NH<sub>2</sub>).

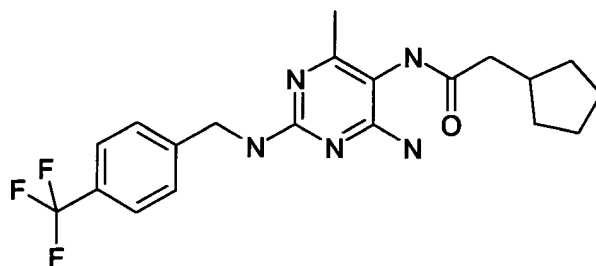
**Compostos da invenção**

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

20

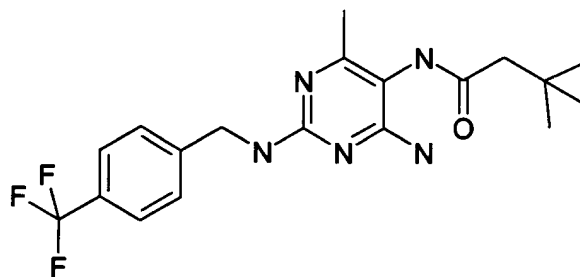
**Exemplo 1**

**1a** *N*-[4 Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-ciclo-pentil-acetamida.



Em uma solução agitada fria (banho de gelo/água) de 6-metil-N²\*(4-trifluorometil-benzil)-pirimidina-2,4,5-triamina (119 mg, 0,401 mmol) em acetonitrila (3 ml), cloreto de ciclo-pentil-acetila (59 mg, 0,402 mmol) foi adicionado em gotas em 2 min. Banho frio foi removido e agitação  
 5 continuou por 20 min. A suspensão obtida foi extinta com água (85 ml) e bicarbonato de sódio aquoso 10% (0,5 ml). Voláteis orgânicos foram removidos sob pressão reduzida, acetato de etila (0,5 ml) foi adicionado e a mistura foi extinta com heptano (20 ml). A suspensão bifásica obtida foi filtrada. O produto foi lavado com água e heptano, seco em vácuo para dar 40  
 10 mg de sólido amarelo pálido. Rendimento de 25%. LC-MS (m/z) 408,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,11. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,17 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,25 (d, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,96 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,96 (br, 1H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,57 (s, 1H, NHCO).

15 **1b** *N*-[4 Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-3,3-dimetil-butiramida.

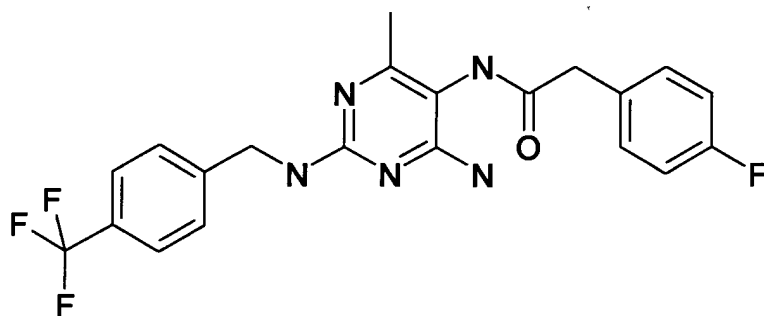


Em uma solução agitada fria (banho de gelo/água) de 6-metil-N²\*(4-trifluorometil-benzil)-pirimidina-2,4,5-triamina (341 mg, 1,15 mmol) em acetonitrila (7,5 ml), cloreto de terc-butil-acetila (0,16 ml, 1,15  
 20 mmol) foi adicionado em gotas em 2 min. Banho frio foi removido e agitação

continuou por 45 min. A mistura reacional obtida foi derramada em coluna SCX (10 g, forma H<sup>+</sup>), lavada com acetonitrila (20 ml), metanol (100 ml), e o produto foi eluído com NH<sub>3</sub> 4 M em metanol (60 ml). Os voláteis foram removidos em vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia de vaporização instantânea sobre gel de sílica (20 g) com gradiente de heptano-acetato de etila para dar 153 mg de sólido. Rendimento de 33,7%. LC-MS (m/z) 395,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,00. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,02 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,9 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,97 (br, 1H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,57 (s, 1H, NHCO).

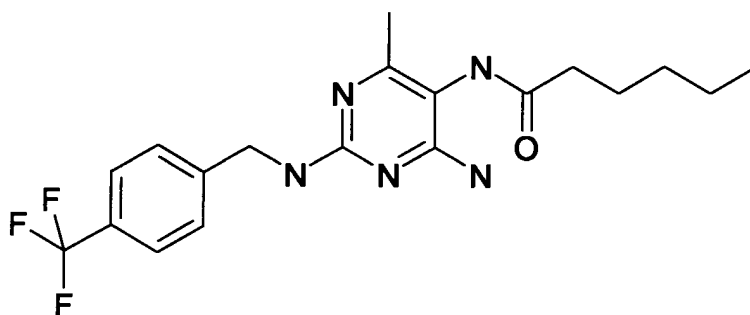
Os seguintes compostos foram preparados analogamente usando os cloretos de ácido correspondentes:

**1c** *N*-[4 Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida.



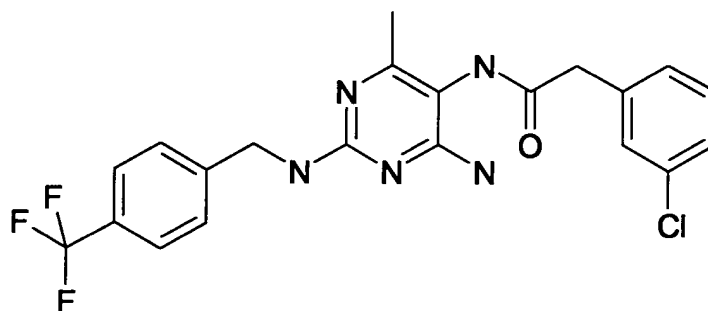
Rendimento de 12%. LC-MS (m/z) 434,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,07. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,81 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,08 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,96 (br, 1H, NH), 7,13 (t, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,83 (s, 1H, NHCO).

**1d** [4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-amida de ácido hexanóico.



Rendimento de 39,7 mg, 50%. LC-MS (m/z) 396,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,08. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,87 (t, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,56 (qui, 2H), 1,91 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 5,98 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,95 (br, 1H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,55 (s, 1H, NHCO).

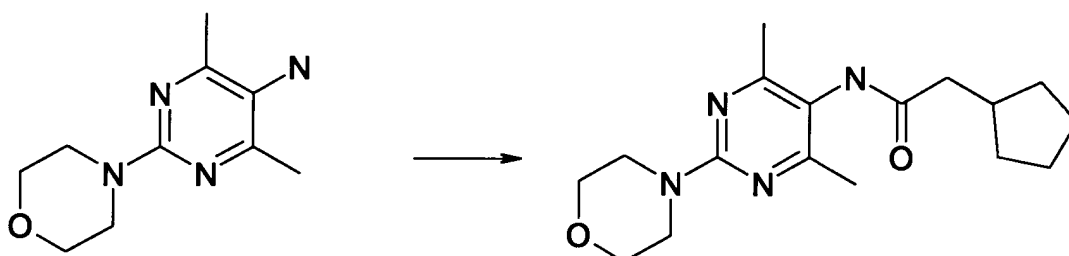
5                    **1e** *N*-[4 Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida.



Rendimento de 45,4 mg, 50%. LC-MS (m/z) 450,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,17. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,82 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,97 (br, 1H, NH), 7,3 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,87 (s, 1H, NHCO).

10

### Exemplo 2



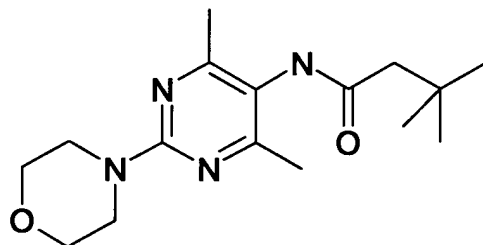
**2a** *N*-(4,6-dimetil-2-morfolin-4 il-pirimidin-5-il)-acetamida.

Em uma solução agitada fria (banho de gelo/água) de 4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il-amina (2,04 g, 9,79 mmol) em acetoneitrila (40 ml) cloreto de ciclo-pentil-acetila (1,65 ml, 11,75 mmol) foi adicionado. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Ela foi derramada em hidrogeno-carbonato de sódio aq. sat. (100 ml) e água e filtrada. O sólido obtido foi recristalizado em acetoneitrila para dar 1,877 g de sólido incolor. Rendimento de 60%. LC-

20

MS (m/z) 318,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,80. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,65 (m, 4H).

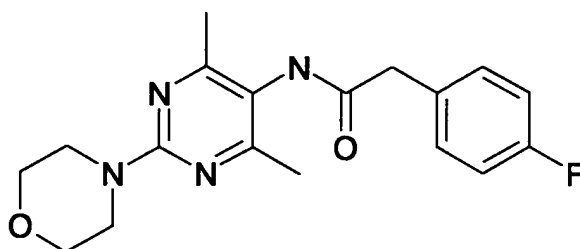
5 **2b** *N*-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il-3,3-dimetil-butiramida.



Em uma solução de 4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il-  
 amina (2,1 g, 10,4 mmol) em acetonitrila (30 ml) e trietil-amina (2,9 ml, 20,8  
 mmol) cloreto de terc-butil-cetila (2,9 ml, 20,8 mmol) foi adicionado em  
 gotas. Após 90 min a mistura reacional foi extinta com água e extraída com  
 10 acetato de etila duas vezes. A fase orgânica foi lavada com hidrogeno-  
 carbonato de sódio aq. sat. (100 ml), seca sobre sulfato de magnésio e  
 purificada por cromatografia de vaporização instantânea sobre SiO<sub>2</sub> (20 g,  
 gradiente de heptano-acetato de etila). O produto bruto obtido foi  
 recristalizado em tolueno quente para dar 946 mg de sólido incolor.  
 15 Rendimento de 30%. LC-MS (m/z) 307,9 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,69. <sup>1</sup>H NMR (500  
 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,04 (s, 9H), 2,16 (s, 6H), 2,19 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 9,13  
 (s, 1H).

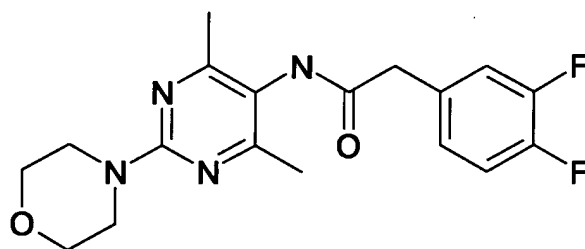
O seguinte composto foi preparado analogamente a partir de  
 cloreto de ácido correspondente:

20 **2c** *N*-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il-2-(4-fluoro-  
 fenil)-acetamida



O composto título foi recristalizado em acetato de etila quente após purificação por cromatografia de vaporização instantânea. Rendimento de 1,193 g, 37%. LC-MS (m/z) 345,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,81. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,09 (s, 6H), 3,6-3,66 (m de recobrimento, 10H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 9,42 (s, 1H).

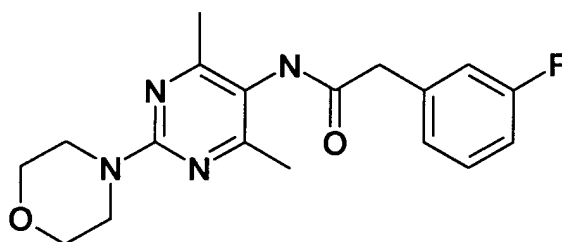
**2d** 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida.



Em uma solução agitada fria (banho de gelo/água) de 4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il-amina (52,4 mg, 0,25 mmol) em acetonitrila (1 ml) cloreto de 3,4-difluoro-fenil-cetila (0,065 ml, 0,3 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida a 60°C por 1 min e permitida esfriar. Ela foi derramada em coluna SCX (10g, forma H<sup>+</sup>), lavada com acetonitrila e metanol e eluída com NH<sub>3</sub> 4 M em metanol. Após evaporação o produto bruto foi precipitado de solução concentrada em acetato de etila com heptano e filtrado dar 34 mg de sólido incolor. Rendimento de 37%. LC-MS (m/z) 363,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,96. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,09 (s, 6H), 3,63 (m, 10H), 7,19 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 9,43 (s, 1H).

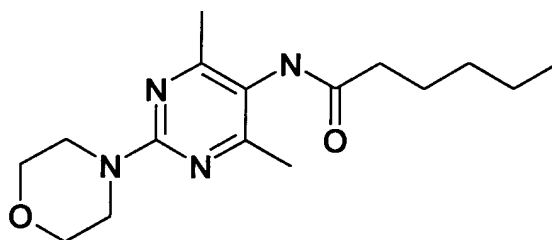
Os seguintes compostos foram preparados analogamente usando cloretos de ácido apropriados:

**2e** N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-acetamida.



O composto título foi purificado por cromatografia de vaporização instantânea sobre SiO<sub>2</sub> (20 g, gradiente de heptano-acetato de etila). Rendimento de 27 mg, 31%. LC-MS (m/z) 345,0 (MIT); t<sub>R</sub> = 1,83. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,09 (s, 6H), 3,62 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 7,08 (dt, 1H), 7,18 (dd de recobrimento, 1H), 7,19 (d de recobrimento, 1H), 7,38 (dt, 1H), 9,45 (s, 1H).

**2f** (4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il-amida de ácido hexanóico



O composto título foi purificado por cromatografia de vaporização instantânea sobre SiO<sub>2</sub> (20 g, gradiente de heptano-acetato de etila). Rendimento de 49 mg, 64%. LC-MS (m/z) 307,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,84. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,88 (t, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,60 (qui, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,28 (t, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 9,16 (s, 1H).

**Tabela 1.** Reagentes usados para a preparação de compostos.

Nome	Fornecedor	CAS no.	Cat.no.
2-Cloro-6-metil-5-nitro-pirimidin-4-il-amina	Pfaltz-Bauer	5453-06-5-	A19620
4-Trifluorometil-benzil-amina	Aldrich	3300-5-1-4	26.350-8
Zinc (pó, <10 micrômetros)	Aldrich	52374-36-4	20.998-8
Cloreto de ciclo-pentil-acetila	Lancaster	1122-99-2	14562
Cloreto de terc-butil-acetila	Aldrich	7065-46-5-	B8.880-2
Bromidrato de morfolino-formamidina	ABCR	157415-17-3	AV19985
terc-Butóxido de potássio	Aldrich	865-47-4	15.667-1
Acetil-acetona	Aldrich	123-5-4-6	P775-4
Cloreto de 4-fluoro-fenil-acetila	Aldrich	459-04-1	46.695-6
Ácido 3-cloro-fenil-acético	Aldrich	1878-65-5-	C6.335-9
Formiato de amônio	Aldrich	540-69-2	15.626-4
Paládio, 5% sobre carbono ativado, úmido	Aldrich	7440-05-3	27.670-7
Ácido 3,4-difluoro-fenil-acético	ABCR	658-93-5-	F02874E
Ácido 3-fluoro-fenil-acético	Aldrich	331-25-9	24.804-5-

Os compostos da invenção têm sido testados e mostrado efeito em um ou mais dos modelos abaixo:

### **Efluxo relativo através de canal KCNQ2**

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

Um número adequado de células CHO estavelmente expressando canais KCNQ2 desbloqueados por voltagem foram plaqueados em uma densidade suficiente para dar uma camada mono-confluyente no dia do experimento. As células foram semeadas no dia antes do experimento e carregadas com 1  $\mu\text{Ci/ml}$  [ $^{86}\text{Rb}$ ] durante a noite. No dia do experimento as células foram lavadas com um tampão contendo HBSS. As células foram pré-incubadas com droga por 30 minutos e o efluxo de  $^{86}\text{Rb}^+$  foi estimulado por uma concentração submáxima de KCl 15 mM KCl na presença continuada de droga por 30 minutos adicionais. Após um período de incubação adequado, o sobrenadante foi removido e contado em um contador de cintilação líquida (Tricarb). As células foram lisadas com NaOH 2 mM e a quantidade de  $^{86}\text{Rb}^+$  foi contada. O efluxo relativo foi calculado 
$$\left( \frac{\text{CPM}_{\text{super}}}{\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}} \right)_{\text{Cmpd}} / \left( \frac{\text{CPM}_{\text{super}}}{\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}} \right)_{15\text{mM KCl}} * 100 - 100.$$

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

### **Registros eletrofisiológicos de *patch-clamp***

Correntes de KCNQ2 ativadas por voltagem foram registradas

de células CHO de mamífero pelo uso de técnicas de registro de *patch-clamp* convencionais na configuração de *patch-clamp* de célula inteira (Hamill O. P. *et al. Pflügers Arch* 1981; 391: 85-100). As células CHO com expressão estável de canais de KCNQ2 ativados por voltagem foram crescidas sob condições de cultura de célula normais em incubadoras de CO<sub>2</sub> e usadas para registros eletrofisiológicos 1-7 dias após aplicação em placa. Os canais de potássio KCNQ2 foram ativados por degraus de voltagem de até + 80 mV em incrementos de 5-20 mV (ou com um protocolo de rampa) de um potencial de manutenção de membrana entre -100 mV e - 40 mV (Tatulian L *et al. J Neuroscience* 2001; 21 (15): 5535-5-545). Os efeitos eletrofisiológicos induzidos pelos compostos foram avaliados sobre vários parâmetros da corrente de KCNQ2 ativada por voltagem. Especialmente foram estudados efeitos sobre o limite de ativação para a corrente e sobre a corrente induzida máxima.

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

## **Eletrochoque máximo**

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

## **Convulsões induzidas por pilocarpina**

Convulsões induzidas por pilocarpina são induzidas por injeção intraperitoneal injeção de pilocarpina 250mg/kg em grupos de camundongos machos observando a atividade de convulsão resultando em

perda de postura dentro de um período de 30 minutos (Starr *et al. Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993, 45, 321-325).

### **Teste de limiar de convulsão elétrica**

5 Uma modificação do método de *up-and-down* (Kimball *et al. Radiation Research* 1957, H<sub>2</sub>) foi usada para determinar o limiar médio para induzir extensão tônica de membro posterior em resposta ao eletrochoque corneal em grupos de camundongos machos. O primeiro camundongo de cada grupo recebeu um eletrochoque a 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) e foi observado para atividade de convulsão. Se uma convulsão foi observada a corrente foi  
10 reduzida em 1 mA para o camundongo seguinte, contudo, se nenhuma convulsão foi observada então a corrente foi aumentada em 1 mA. Este procedimento foi repetido para todos os 15 camundongos no grupo de tratamento.

### **Teste de limiar de convulsão química**

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

### **20 Ignição de amígdala**

Ratos sofreram cirurgia para implantação de eletrodos tripolares na amígdala dorsolateral. Após a cirurgia os animais foram permitidos se recuperarem antes de os grupos de ratos receberem quer doses variadas de composto de teste quer o veículo da droga. Os animais foram  
25 estimulados com seu limite de pós-descarga inicial de + 25  $\mu$ A diariamente por 3-5-semanas e em cada ocasião severidade de convulsão, duração de convulsão, e duração de pós-descarga elétrica foram anotadas. (Racine, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294).

### **Efeitos colaterais**

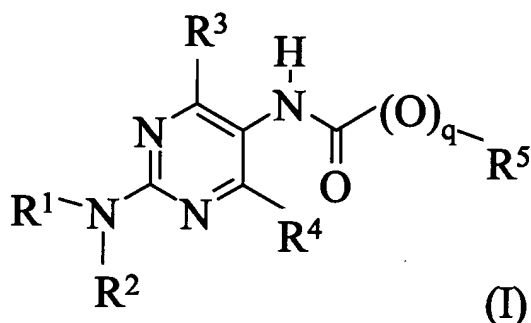
Efeitos colaterais de sistema nervoso central foram medidos pela medição do tempo que os camundongos permaneceriam sobre aparelhagem *rotarod* (Capacio *et al. Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201); ou pela medição de sua capacidade locomotora pela contagem do número de feixes infravermelhos cruzados em uma gaiola de teste (Watson *et al. Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375). Ações hipotérmicas do composto sobre a temperatura central corporal dos animais foram medidas quer por sonda retal quer por transmissores de radiotelemetria implantados capazes de medir temperatura (Keeney *et al. Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

### **Farmacocinética**

As propriedades farmacocinéticas dos compostos foram determinadas via dosagem i.v. e p.o. em ratos Sprague Dawley, e, depois, coletando amostras de sangue durante 20 horas. Concentrações plásmicas foram determinadas com LC/MS/MS.

## REIVINDICAÇÕES

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



na qual:

q é 0 ou 1;

5  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio e aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, desde que  $R^1$  e  $R^2$  não sejam ambos hidrogênio, ou  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o nitrogênio no qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros opcionalmente contendo outro heteroátomo;

10  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, ciano, amino,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)ila,  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)iloxila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)iloxila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)iloxila, halo- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)iloxila, halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)iloxila e halo- $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il-  
15  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)iloxila, desde que  $R^3$  e  $R^4$  não sejam ambos hidrogênio;

$R^5$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-10}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída;

como a base livre ou seus sais.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que q é 0.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que q é 1.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1-3, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados de hidrogênio e aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída, desde que  $R^1$  e  $R^2$  não sejam ambos hidrogênio.

5 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  e  $R^2$  juntos com o nitrogênio no qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros opcionalmente contendo um outro heteroátomo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o citado outro heteroátomo é oxigênio.

10 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 e 6, caracterizado pelo fato de que o citado anel é um anel de 6 membros.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5-7, caracterizado pelo fato de que o citado anel é um anel de morfolina.

15 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  e  $R^4$  são independentemente selecionados de amino e  $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, preferivelmente metila.

20 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  é selecionado do grupo consistindo de  $C_{1-10}$ -alqu(en/in)ila,  $C_{3-8}$ -ciclo-alqu(en)il- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila, aril- $C_{1-6}$ -alqu(en/in)ila opcionalmente substituída e arila opcionalmente substituída.

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

N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-ciclo-pentil-acetamida,

25 N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-3, 3-dimetil-butiramida,

N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-5-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,

[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-pirimidin-

5-il]-amida de ácido hexanóico,

N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometil-benzil-amino)-  
pirimidin-5-il]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida,

2-Ciclo-pentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-  
5 acetamida,

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-3, 3-dimetil-  
butiramida,

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-  
fenil)-acetamida,

10 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-  
5-il)-acetamida,

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(3-fluoro-  
fenil)-acetamida e

15 (4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-amida de ácido  
hexanóico;

como a base livre ou um sal do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de  
compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações  
1-11 em uma quantidade terapeuticamente eficaz junto com um ou mais  
20 diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

13. Uso de uma composição farmacêutica como definida na  
reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser para aumentar o fluxo iônico  
em um canal de potássio de um mamífero tal como um humano.

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

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo

fato de que o distúrbio ou a doença a ser tratado(a) é selecionado(a) do grupo consistindo de distúrbios convulsivos, distúrbios de ansiedade, dor neuropática e distúrbios de dor de enxaqueca, outros distúrbios de dor, tal como dor de câncer, distúrbios neurodegenerativos, derrame cerebral, abuso de cocaína, abstinência de nicotina, abstinência de etanol e distúrbios de audição, tal como tinido.

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

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

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

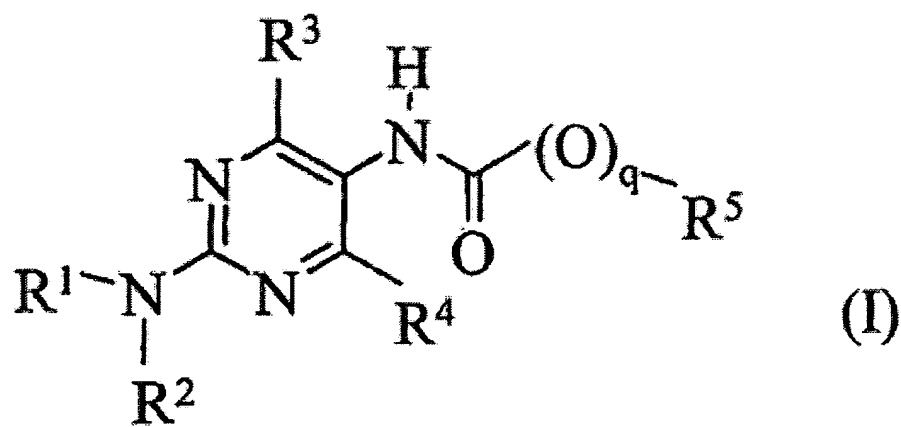
19. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os distúrbios neurodegenerativos são selecionados do grupo consistindo de mal de Alzheimer, Coreia de Huntington, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Creutzfeld-Jakob, doença de Parkinson, encefalopatias induzidas por AIDS ou infecção por vírus da rubéola, vírus do herpes, borrélia ou patógenos desconhecidos, neurodegeneração induzida por traumas, estados de hiperexcitação neuronal tais como em abstinência ou intoxicação medicamentosa e doenças neurodegenerativas do sistema nervoso periférico tais como polineuropatias e polineurite.

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

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

22. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de um distúrbio ou de uma doença sendo responsivo a um fluxo iônico aumentado em um canal de potássio no qual o distúrbio ou a doença a ser tratado(a) é selecionado(a) do grupo consistindo de fibromialgia, um distúrbio motor ou distúrbio de movimento, espasmos, mioquímia e incontinência urinária.

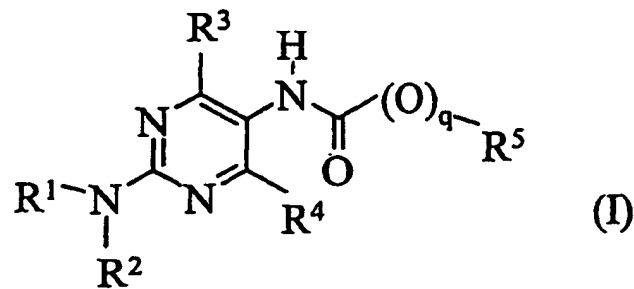
PI0615631-2



RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5 A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina de fórmula geral I



ou seus sais e seu uso como abridores dos canais de íon potássio de família KNCQ, particularmente no tratamento de epilepsia.