



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD **PCT**
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **08-24081**

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO ABRIDORES DE
CANALES DE POTASIO KCNQ

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A6. K 31/505 ; 31/5377

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)

PJG
01-04-2018

508



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-03-0001-00000-0000

Fecha: 08-03-08 18:56:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 ATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

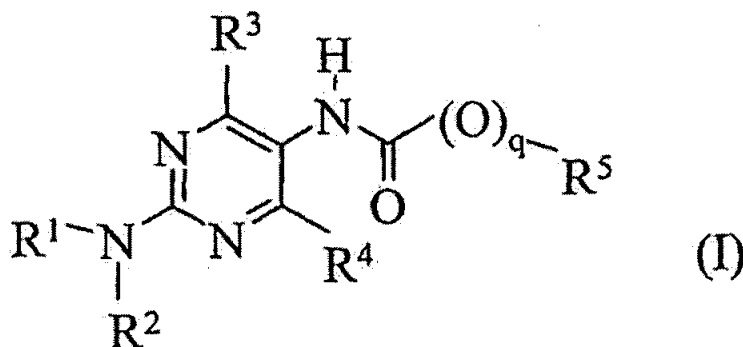
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottliavej 9, Valby- Copenhagen 2500, Dinamarca Domicilio: Valby- Copenhagen, Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Nikolay KHANZHIN Teglgårdsvej 545 2 tv, DK-3050, Humlebaek, Dinamarca 3. Mario ROTTLÄNDER Svanemosen 10, DK-2670 Greve, Dinamarca 4. Daniel Rodriguez GREVE Kornvænget 20, DK -3630 Stenløse, Dinamarca		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2006/050039</u> Fecha: <u>07 de septiembre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/065449 A1</u> Fecha: <u>14 de junio de 2007</u>			
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO KCNQ</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/050</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DK</u>	<u>09 de septiembre de 2005</u>	<u>PA200501262</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-16,550</u>		Fecha: <u>25 de febrero de 2008</u>	

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/065449 A1

Descripción:

Páginas 41 en el idioma original

Páginas 59 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

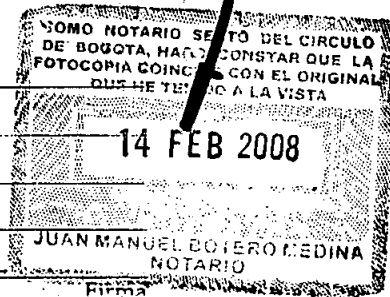
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

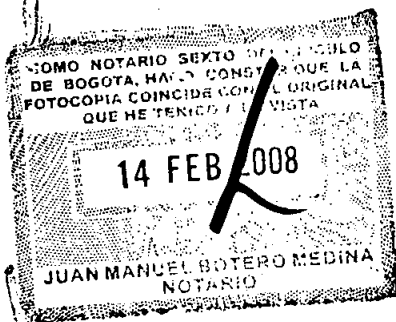


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

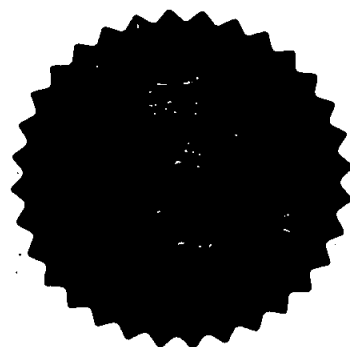
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



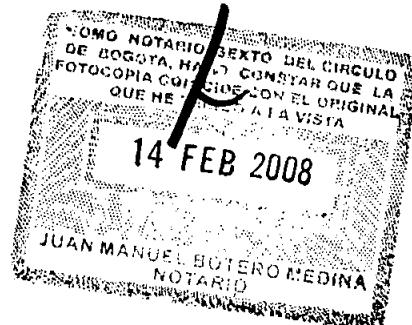
Derechos: 200,- DKK.



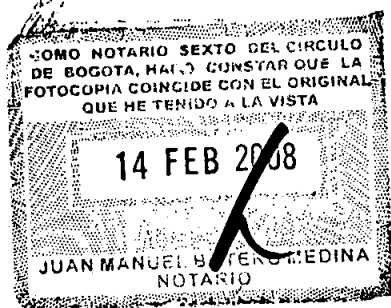
SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE. GREBY
COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
ENCARGADO



Notary public of
Denmark

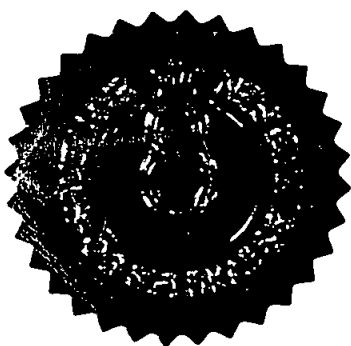




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

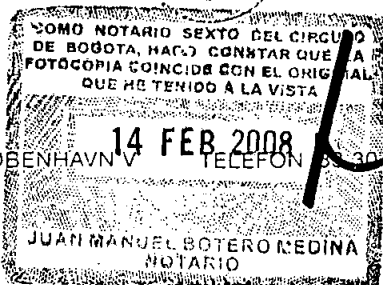
of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.
18 MAY 1998



7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

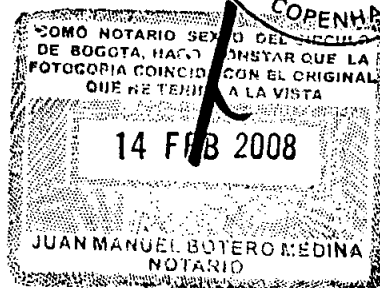
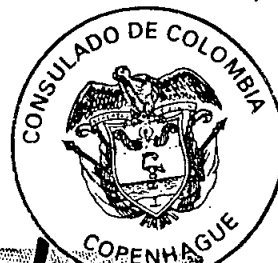
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

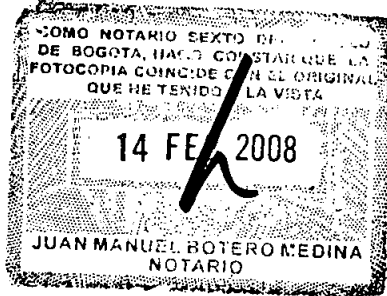
98 JUL - 1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

Julio D. D. D.
CUATRO PARA EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



2

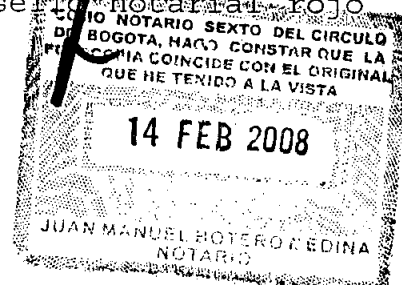
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

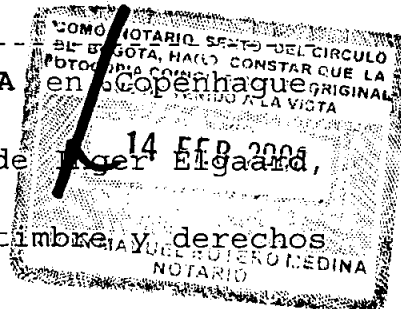
(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

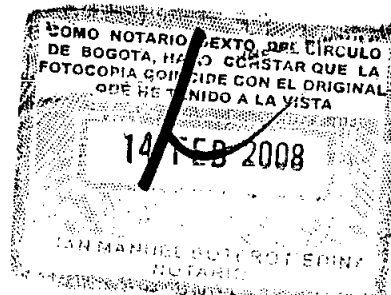
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá,,D. C. 14 AGO. 1998
Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Compareció(eron) [Signature]
[Signature]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 2899424
438019
y la(s) Libreta(s) Militar(es) 832-480-31429
domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(es) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia

[Signature]
[Signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, HAC. J. CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2008
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
PABLO MENDEZ
BARAJAS
NOTARIO SEXTO ENCARGADO

674 536 DK 12

ASSIGNMENT

We,

Nikolay Khanzhin
Finsensvej 44A, 4tv
DK-2000 Frederiksberg
Denmark

Daniel Rodriguez Greve
Kronvænget 20
DK-3660 Stenløse
Denmark

Mario Rottländer
Svanemosen 10
DK-2670 Greve
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 200501262 filed on 9 September 2005 and corresponding patent applications, entitled

"SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 31.10.2005

Place & Date

Valby 31.10.2005

Place & Date

Valby 31.10.2005

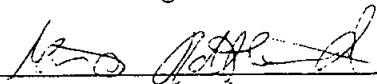
Place & Date



Nikolay Khanzhin, inventor



Daniel Rodriguez Greve, inventor



Mario Rottländer, inventor

True copy certified

11 FEB. 2008

Notariate of Copenhagen, Denmark

N.E. Christensen
N.E. Christensen



Grundafg. 169251 04 0000.0023
60600-00195/2008

11.02.2008 RA
100,00 K

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark

Country: Denmark

Dette offentlige dokument / This public document

2. er underskrevet af / has been signed by

N.E. Christensen

3. i egenskab af / acting in the capacity of

Notar / Notary Public

4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of

Københavns Retskreds / Copenhagen County Court

Attesteret / Certified

5. i København

at Copenhagen

6. den 15. februar 2008

the 15 February 2008

7. af Udenrigsministeriet

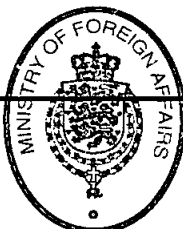
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8. Nr. / N° DNK-00050901

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:

Jette Andreasen
Jette Andreasen



TRADUCCIÓN OFICIAL 054/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CESIÓN

NOSOTROS, NIKOLAY KHANZHIN, Finsensvej 44 A, 4tv

DK-2000, Frederiksberg, Dinamarca

DANIEL RODRIGUEZ GREVE, Kronvaenget 20

DK-3660, Stenløse, Dinamarca

Mario Rottländer, Svanemosen 10, DK-2670 Greve, Dinamarca

En nuestra calidad de inventores, por la presente acordamos ceder, como en efecto cedemos y transferimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 COPENHAGEN-Valby DINAMARCA

(que a continuación llamaremos el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés sobre todo el invento realizado por nosotros y revelado en la Solicitud danesa de patente No. PA 200501262 presentada el 9 de septiembre de 2005 y las solicitudes de patente correspondientes, tituladas:

"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIRIMIDINA"

y sobre cualquier solicitud divisional de la misma; y sobre todas las solicitudes de patente correspondientes y los derechos por tratado o convención de cualquier tipo en todos los países del mundo, para dicho invento.

Además acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido a nosotros con respecto a dicho invento y testificaremos en cualquier

actuación legal, firmaremos todos los documentos jurídicos y los documentos de cesión necesarios para hacer que todas las patentes requeridas se expidan a nombre de dicho cesionario, se hagan todos los juramentos necesarios y en general todo lo que se requiera hacer para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección adecuada de dicho invento.

La cesión no implica pago de una compensación mayor a 10000 coronas danesas. FIRMADO: NIKOLAY KHANZHIN, INVENTOR

FIRMADO: DANIEL RODRIGUEZ GREVE, INVENTOR

FIRMADO: MARIO ROTTLÄNDER, INVENTOR

LUGAR Y FECHA: 31 DE OCTUBRE DE 2005.

Sello: Copia verídica certificada, 11 de febrero de 2008.

Notariado de Copenhague Dinamarca

Firmado: N. E. CHRISTENSEN

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: DINAMARCA

Este documento público

2. ha sido firmado por N. E. CHRISTENSEN

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello/estampilla DE LA CORTE DEL CONDADO DE COPENHAGUE CERTIFICADO

5. en Copenhague. 6. el 15 de febrero de 2008

7. por el Ministerio de relaciones exteriores de Dinamarca.

8. No. DNK 00050901

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

10. Firma: JETTE ANDREASEN

ECN\ECN\ID-120652\WPCL002G

COLO-03003-841-075-6. Bogotá, 4 de marzo de 2008.

Eduardo Calado
Eduardo Calado
"TRADUCTOR JURÍDICO"
C.O.B. - BOGOTÁ - COLOMBIA
Dec. 541. Febrero de 1970

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 MAR -5 A 10:19


JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

734935


DEYA FOLIO APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 June 2007 (14.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/065449 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/50 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/DK2006/050039

(22) International Filing Date:

7 September 2006 (07.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200501262 9 September 2005 (09.09.2005) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KHANZHIN, Nikolay** [RU/DK]; Teglårdsvej 545, 2. tv, DK-3050 Humlebæk (DK). **GREVE, Daniel, Rodriguez** [DK/DK]; Kornvænget 20, DK-3630 Stenløse (DK). **ROTTLÄNDER, Mario** [DE/DK]; Svanemosen 10, DK-2670 Greve (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patens and Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

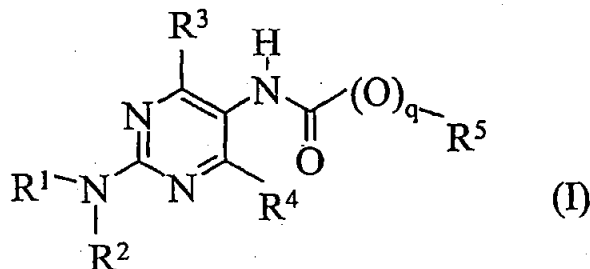
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS KCNQ POTASSIUM CHANNELS OPENERS



(57) Abstract: The present invention relates to pyrimidine derivatives of the general formula I or salts thereof and their use as openers of the KCNQ family potassium ion channels, particularly in the treatment of epilepsy.

WO 2007/065449 A1

PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS KCNQ POTASSIUM CHANNELS OPENERS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds, which are openers of the KCNQ family potassium ion channels. The compounds are useful in the treatment of disorders and diseases being responsive to opening of the KCNQ family potassium ion channels, one such disease is epilepsy.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Ion channels are cellular proteins that regulate the flow of ions, including potassium, calcium, chloride and sodium into and out of cells. Such channels are present in all animal and human cells and affect a variety of processes including neuronal transmission, muscle contraction and cellular secretion.

15

Humans have over 70 genes encoding potassium channel subtypes (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30) with a great diversity with regard to both structure and function. Neuronal potassium channels, which are found in the brain, are primarily responsible for maintaining a negative resting membrane potential, as well as controlling membrane repolarisation following an action potential.

20

One subset of potassium channel genes is the KCNQ family. Mutations in four out of five KCNQ genes have been shown to underlie diseases including cardiac arrhythmias, deafness and epilepsy (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

25

The KCNQ4 gene is thought to encode the molecular correlate of a potassium channel found in outer hair cells of the cochlea and in Type I hair cells of the vestibular apparatus, in which mutations can lead to a form of inherited deafness.

30 KCNQ1 (KvLQT1) is co-assembled with the product of the KCNE1 (minimal K(+)-channel protein) gene in the heart to form a cardiac-delayed rectifier-like K(+) current. Mutations in this channel can cause one form of inherited long QT syndrome type 1 (LQT1), as well as being associated with a form of deafness (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

The genes KCNQ2 and KCNQ3 were discovered in 1988 and appear to be mutated in an inherited form of epilepsy known as benign familial neonatal convulsions (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). The proteins encoded by the KCNQ2 and KCNQ3 genes are localised in the pyramidal neurons of the human cortex and

5 hippocampus, regions of the brain associated with seizure generation and propagation (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 and KCNQ3 are two potassium channel subunits that form "M-currents" when expressed in vitro. The M-current is a non-inactivating potassium current found in many

10 neuronal cell types. In each cell type it is dominant in controlling membrane excitability by being the only sustained current in the range of action potential initiation (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). Modulation of the M-current has dramatic effects on neuronal excitability, for example activation of the current will reduce neuronal excitability. Openers of these KCNQ channels, or activators of the M-current, will reduce excessive

15 neuronal activity and may thus be of use in the treatment of seizures and other diseases and disorders characterised by excessive neuronal activity, such as neuronal hyperexcitability including convulsive disorders, epilepsy and neuropathic pain.

Retigabine (D-23129; N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl

20 ester) and analogues thereof are disclosed in EP554543. Retigabine is an anti-convulsive compound with a broad spectrum and potent anticonvulsant properties, both in vitro and in vivo. It is active after oral and intraperitoneal administration in rats and mice in a range of anticonvulsant tests including: electrically induced seizures, seizures induced chemically by pentylenetetrazole, picrotoxin and N-methyl-D-aspartate (NMDA) and in a genetic animal

25 model, the DBA/2 mouse (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). In addition, retigabine is active in the amygdala kindling model of complex partial seizures, further indicating that this compound has potential for anti-convulsive therapy. In clinical trials, retigabine has recently shown effectiveness in reducing the incidence of seizures in epileptic patients (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

30

Retigabine has been shown to activate a K(+) current in neuronal cells and the pharmacology of this induced current displays concordance with the published pharmacology of the M-channel, which recently was correlated to the KCNQ2/3 K(+)

channel heteromultimer. This suggests that activation of KCNQ2/3 channels may be responsible for some of the anticonvulsant activity of this agent (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) – and that other agents working by the same mechanism may have similar uses.

5

KCNQ 2 and 3 channels have also been reported to be upregulated in models of neuropathic pain (Wickenden et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2002, 454.7), and potassium channel modulators have been hypothesised to be active in both neuropathic pain and epilepsy (Schroder et al. *Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898).

10

Retigabine has also been shown to be beneficial in animal models of neuropathic pain (Blackburn-Munro and Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), and it is thus suggested that openers of KCNQ channels will be of use in treating pain disorders including neuropathic pain.

15

The localisation of KCNQ channel mRNA is reported in brain and other central nervous system areas associated with pain (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

20

In addition to a role in neuropathic pain, the expression of mRNA for KCNQ 2-5 in the trigeminal and dorsal root ganglia and in the trigeminal nucleus caudalis implies that openers of these channels may also affect the sensory processing of migraine pain (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

25

Recent reports demonstrate that mRNA for KCNQ 3 and 5, in addition to that for KCNQ2, are expressed in astrocytes and glial cells. Thus KCNQ 2, 3 and 5 channels may help modulate synaptic activity in the CNS and contribute to the neuroprotective effects of KCNQ channel openers (Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.9).

30

Retigabine and other KCNQ modulators may thus exhibit protection against the neurodegenerative aspects of epilepsy, as retigabine has been shown to prevent limbic neurodegeneration and the expression of markers of apoptosis following kainic acid-induced status epilepticus in the rat (Ebert et al. *Epilepsia* 2002, 43 Suppl 5, 86-95). This may have

relevance for preventing the progression of epilepsy in patients, i.e. be anti-epileptogenic. Retigabine has also been shown to delay the progression of hippocampal kindling in the rat, a further model of epilepsy development (Tober et al. *European Journal Of Pharmacology* 1996, 303, 163-169).

5

It is thus suggested that these properties of retigabine and other KCNQ modulators may prevent neuronal damage induced by excessive neuronal activation, and such compounds may be of use in the treatment of neurodegenerative diseases, and be disease modifying (or antiepileptogenic) in patients with epilepsy.

10

Given that anticonvulsant compounds such as benzodiazepines and chlormethiazole are used clinically in the treatment of the ethanol withdrawal syndrome and that other anticonvulsant compounds e.g. gabapentin are very effective in animal models of this syndrome (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375), other anticonvulsant

15 compounds such as KCNQ openers are thus expected to be effective in this condition.

mRNA for KCNQ 2 and 3 subunits are found in brain regions associated with anxiety and emotional behaviours such as bipolar disorder e.g. hippocampus and amygdala (Saganich et al. *Journal of Neuroscience* 2001, 21, 4609-4624), and retigabine is reportedly active in

20

some animal models of anxiety-like behaviour (Hartz et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl 3, A28,B16), and other clinically used anticonvulsant compounds are used in the treatment of bipolar disorder. Thus, KCNQ openers may be useful for the treatment of anxiety disorders and bipolar disorder.

25

WO 200196540 discloses the use of modulators of the M-current formed by expression of KCNQ2 and KCNQ3 genes for insomnia, while WO 2001092526 discloses that modulators of KCNQ5 can be utilized for the treatment of sleep disorders.

30

WO01/022953 describes the use of retigabine for prophylaxis and treatment of neuropathic pain such as allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain, neuropathic pain related to diabetic neuropathy and neuropathic pain related to migraine.

WO02/049628 describes the use of retigabine for the treatment of anxiety disorders such as anxiety, generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, social phobia, performance anxiety, post-traumatic stress disorder, acute stress reaction, adjustment disorders, hypochondriacal disorders, separation anxiety disorder, agoraphobia and specific phobias.

WO97/15300 describes the use of retigabine for the treatment of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease; Huntington's chorea; sclerosis such as multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis; Creutzfeld-Jakob disease; Parkinson's disease; encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia and unknown pathogens; trauma-induced neurodegenerations; neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication; and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system such as polyneuropathies and polyneuritides.

KCNQ channel openers have also been found to be effective in the treatment of stroke, therefore it can be expected that selective KCNQ openers are effective in the treatment of stroke (Schroder et al., Pflugers Arch., 2003; 446(5): 607-16; Cooper and Jan, Arch Neurol., 2003, 60(4):496-500; Jensen, CNS Drug Rev., 2002, 8(4):353-60).

KCNQ channels have been shown to be expressed in dopaminergic and cholinergic circuits in the brain that are associated with the brain's reward system, particularly the ventral tegmental area (Cooper et al., J Neurosci, 2001, 21, 9529-9540). Therefore, KCNQ channel openers are expected to be effective in hyperexcitability disorders that involve the brain's reward system such as cocaine abuse, nicotine withdrawal and ethanol withdrawal.

Potassium channels comprised of the KCNQ4 subunits are expressed in the inner ear (Kubisch et al., Cell., 1999 Feb 5;96(3):437-46) and opening of these channels is therefore expected to treat tinnitus.

Hence, there is a great desire for novel compounds which are potent openers of the KCNQ family of potassium channels.

Also desired are novel compounds with improved properties relative to known compounds, which are openers of the KCNQ family potassium channels, such as retigabine.

Improvement of one or more of the following parameters is desired:

half-life, clearance, selectivity, interactions with other medications, bioavailability, potency, formulability, chemical stability, metabolic stability, membrane permeability, solubility and therapeutic index. The improvement of such parameters may lead to improvements such as:

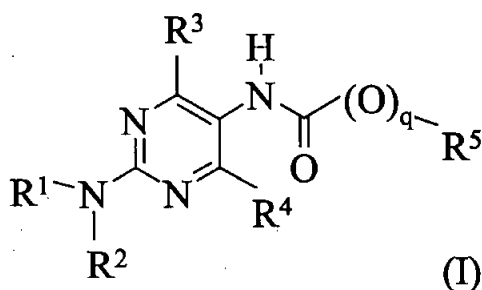
- an improved dosing regime by reducing the number of required doses a day,
- ease of administration to patients on multiple medications,
- reduced side effects,
- enlarged therapeutic index,
- improved tolerability or
- improved compliance.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the invention is the provision of compounds which are potent openers of the KCNQ family potassium channels.

The compounds of the invention are substituted pyrimidine derivatives of the below formula

20 I or salts thereof



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and q are as defined below.

The invention provides a compound of formula I for use as a medicament.

25

The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention provides the use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders, other pain disorders, such as cancer pain, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or hearing disorders, such as tinnitus.

The invention furthermore concerns the use of a compound of formula I in a method of treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders, other pain disorders, such as cancer pain, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or hearing disorders, such as tinnitus.

DEFINITION OF SUBSTITUENTS

The term "heteroatom" refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. "Halo" means halogen.

"Cyano" designates

$$\text{C}\equiv\text{N}$$

which is attached to the remainder of the molecule via the carbon atom.

"Amino" designates NH_2 , which is attached to the remainder of the molecule via the nitrogen atom.

The expression " C_{1-6} -alk(en/yn)yl" means C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl or C_{2-6} -alkynyl.

The term " C_{1-6} -alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl.

The term " C_{2-6} -alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl and butenyl.

The term "C₂₋₆-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to six carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

- 5 The expression "C₁₋₁₀-alk(en/yn)yl" means C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl or C₂₋₁₀-alkynyl.

The term "C₁₋₁₀-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to ten carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl, hex-3-yl,

- 10 2-methyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl and hept-1-yl.

The term "C₂₋₁₀-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to ten carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl and butenyl.

- The term "C₂₋₁₀-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two
15 to ten carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" means C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkenyl.

- The term "C₃₋₈-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to
20 eight carbon atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicycloheptyl such as 2-bicyclo[2.2.1]heptyl.

The term "C₃₋₈-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to cyclopentenyl and cyclohexenyl.

25

The term "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethyl.

The term "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethoxy.

- 30 Similarly, "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl" designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being substituted with halogen, including but not limited to chlorocyclopropane and chlorocyclohexane.

Similarly, "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy" designates C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy being substituted with halogen, including but not limited to chlorocyclopropyloxy and chlorocyclohexyloxy.

- Similarly, "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy" designates halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy.

The term "C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

- Similarly, "C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy" designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

The term "aryl" designates monocyclic or bicyclic aromatic systems being selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thiophen, furan, benzothiophen and benzofuran.

- 15 The term "optionally substituted aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl wherein the aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy.

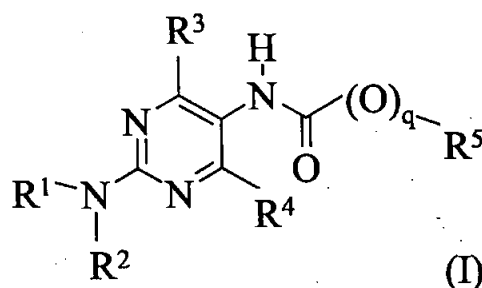
- Similarly, "optionally substituted aryl" designates aryl wherein the aryl is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy.

- In the expressions "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" and "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy", the terms "C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "C₃₋₈-cycloalk(en)yl", "aryl" and "C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy" are as defined above.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted pyrimidine derivatives which are potent openers of KCNQ potassium channels.

- 5 The present invention relates to a compound represented by the general formula I or salts thereof:



wherein: q is 0 or 1;

10

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

15

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl and halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl-

20 C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;

25 In one embodiment of the compound of formula I, q is 0.

In another embodiment of the compound of formula I, q is 1.

In a further embodiment of the compound of formula I R¹ and R² are independently selected from hydrogen and optionally substituted aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, provided that R¹ and R² are not both hydrogen.

In a further embodiment of the compound of formula I R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further hetero atom; in another embodiment said further hetero atom is oxygen; in another embodiment said ring is a 6 membered ring; in another embodiment said ring is a morpholine ring.

In a further embodiment of the compound of formula I R³ and R⁴ are independently selected from amino and C₁₋₆-alk(en/yn)yl, preferably methyl.

In a further embodiment of the compound of formula I R⁵ is selected from the group consisting of C₁₋₁₀-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl.

A further embodiment concerns a compound of formula I as the free base or a salt thereof, said compound is selected from the compounds of the following scheme:

Example no. Name

- | | |
|-----------|---|
| 1a | <i>N</i> -[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-cyclopentylacetamide |
| 1b | <i>N</i> -[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide |
| 1c | <i>N</i> -[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide |
| 1d | Hexanoic acid [4-amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-amide |
| 1e | <i>N</i> -[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(3-chlorophenyl)-acetamide |
| 2a | 2-Cyclopentyl- <i>N</i> -(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide |
| 2b | <i>N</i> -(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethylbutyramide |
| 2c | <i>N</i> -(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide |

- 2d *2-(3,4-Difluorophenyl)-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-acetamide*
2e *N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(3-fluorophenyl)-acetamide*
2f *Hexanoic acid (4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-amide*

Each of these compounds is considered a specific embodiment and may be subjected to individual claims.

The present invention also comprises salts of the compounds of the invention, typically,
5 pharmaceutically acceptable salts. The salts of the invention include acid addition salts, metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts.

The salts of the invention are preferably acid addition salts. The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the
10 invention formed with non-toxic acids. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids. Examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like. Examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic,
15 malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the
20 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline and the like. Further examples of pharmaceutical acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated herein by reference.

Also intended as acid addition salts are the hydrates, which the present compounds are able
25 to form.

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the like.

Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-,

dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, tetramethylammonium salts and the like.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centre and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures, i.e. a mixture of stereoisomers, are included within the scope of the invention.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives. Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials or by stereoselective synthesis.

25

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

30

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

- 5 The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the general formula I, which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula I. Conventional procedures for the selection and
10 preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

- 15 The compounds according to the invention have affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC_{50} of less than 15000nM such as less than 10000nM as measured by the test "Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below. One embodiment concerns such compounds of formula I having affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC_{50} of less than 2000nM such as less than 1500nM as measured by the test
20 "Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below. To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds having affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC_{50} of less than 200nM such as less than 150nM as measured by the test "Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below.

- 25 One embodiment concerns such compounds of formula I having an ED_{50} of less than 15 mg/kg in the test "Maximum electroshock" which is described below. To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds having an ED_{50} of less than 5 mg/kg in the test "Maximum electroshock" which is described below.

- 30 One embodiment concerns such compounds of formula I having an ED_{50} of less than 5 mg/kg in the "Electrical seizure -threshold test" and "Chemical seizure -threshold test" which is described below.

One embodiment concerns such compounds of formula I having few or clinically insignificant side effects. Some of the compounds according to the invention are thus tested in models of the unwanted sedative, hypothermic and ataxic actions.

- 5 One embodiment concerns such compounds of formula I having a large therapeutic index between anticonvulsant efficacy and side-effects such as impairment of locomotor activity or ataxic effects as measured by performance on a rotating rod. Such compounds will expectedly be well tolerated in patients permitting high doses to be used before side effects are seen. Thereby compliance with the therapy will expectedly be good and administration
- 10 of high doses may be permitted making the treatment more efficacious in patients who would otherwise have side effects with other medications.

- As already mentioned, the compounds according to the invention have effect on potassium channels of the KCNQ family, in particular the KCNQ2 subunit, and they are thus
- 15 considered useful for increasing ion flow in a voltage-dependent potassium channel in a mammal such as a human. The compounds of the invention are considered applicable in the treatment of a disorder or disease being responsive to an increased ion flow in a potassium channel such as the KCNQ family potassium ion channels. Such disorder or disease is preferably a disorder or disease of the central nervous system.

20

In one aspect, the compounds of the invention may be administered as the only therapeutically effective compound.

- In another aspect the compounds of the invention may be administered as a part of a combination therapy, i.e. the compounds of the invention may be administered in
- 25 combination with other therapeutically effective compounds having e.g. anti-convulsive properties. The effects of such other compounds having anti-convulsive properties may include but not be limited to activities on:

- ion channels such as sodium, potassium, or calcium channels
- the excitatory amino acid systems e.g. blockade or modulation of NMDA receptors
- 30 • the inhibitory neurotransmitter systems e.g. enhancement of GABA release, or blockade of GABA-uptake or
- membrane stabilisation effects.

31

Current anti-convulsive medications include, but are not limited to, tiagabine, carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, ethosuximide, levetiracetam, phenytoin, topiramate, zonisamide as well as members of the benzodiazepine and barbiturate class.

5

An aspect of the invention provides a compound of formula I or a salt thereof for use as a medicament.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof in a method of treatment.

10

An embodiment of the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The composition may comprise any of the embodiments of formula I as

15

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for increasing ion flow in a potassium channel of a mammal such as a human.

20 A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the treatment of a disorder or disease being responsive to an increased ion flow in a potassium channel, such disorder or disease is preferably a disorder or disease of the central nervous system.

25 A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a disease or disorder wherein a KCNQ potassium channel opener such as a KCNQ2 potassium channel opener is beneficial. Typically, such disorder or disease is selected from the group consisting of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine

30 pain disorders, other pain disorders, such as cancer pain, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or hearing disorders, such as tinnitus.

32

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of seizure disorders.

Typically, the seizure disorders to be treated are selected from the group consisting of acute seizures, convulsions, status epilepticus and epilepsy such as epileptic syndromes and epileptic seizures.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of anxiety disorders.

Typically, the anxiety disorders to be treated are selected from the group consisting of anxiety and disorders and diseases related to panic attack, agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, panic disorder without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia and other specific phobias, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorders, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to general medical condition, substance-induced anxiety disorder, separation anxiety disorder, adjustment disorders, performance anxiety, hypochondriacal disorders, anxiety disorder due to general medical condition and substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified.

20

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of neuropathic pain and migraine pain disorders.

Typically, the neuropathic pain and migraine pain disorders to be treated are selected from the group consisting of allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain, neuropathic pain related to diabetic neuropathy, neuropathic pain related to trigeminal neuralgia and neuropathic pain related to migraine.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of neurodegenerative disorders.

Typically the neurodegenerative disorders to be treated are selected from the group consisting of Alzheimer's disease, Huntington's chorea, multiple sclerosis, amyotrophic

- lateral sclerosis, Creutzfeld-Jakob disease, Parkinson's disease, encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia and unknown pathogens, trauma-induced neurodegenerations, neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system
- 5 such as polyneuropathies and polyneuritides.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of bipolar disorders or attention deficit hyperactivity disorder.

10.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of sleep disorders; such as insomnia.

- 15 A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of fibromyalgia, a motor disorder or motion disorder, spasms, myokymia or urinary incontinence.

- 20 A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or hearing disorders, such as tinnitus.

- 25 The term "treatment" as used herein in connection with a disease or disorders includes also prevention, inhibition and amelioration as the case may be.

The invention provides compounds showing effect in one or more of the following tests:

- 30
- "Relative efflux through the KCNQ2 channel"
Which is a measure of the potency of the compound at the target channel
 - "Maximum electroshock"
Which is a measure of seizures induced by non-specific CNS stimulation by electrical means

- "Pilocarpine induced seizures"

Seizures induced by pilocarpine are often difficult to treat with many existing antiseizure medications and so reflect a model of "drug resistant seizures"

- "Electrical seizure-threshold tests" and "Chemical seizure-threshold tests"

5 These models measure the threshold at which seizures are initiated, thus being models that detect whether compounds could delay seizure initiation.

- "Amygdala kindling"

Which is used as a measure of disease progression, as in normal animals the seizures in this model get more severe as the animal receives further stimulations.

10

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention also relates to a pharmaceutical composition. The compounds of the invention or salts thereof may be administered alone or in combination with

pharmaceutically acceptable carriers or diluents, in either single or multiple doses. The

15 pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with

pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

20

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including

25 subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the disorder or disease to be treated and the active ingredient chosen.

The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and

30 the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

38

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the invention contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or
5 suspension of a free base of the invention with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Representative examples are mentioned above.

Pharmaceutical compositions for oral administration may be solid or liquid. Solid dosage forms for oral administration include e.g. capsules, tablets, dragees, pills, lozenges,
10 powders, granules and tablette e.g. placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or e.g. in the form of a troche or lozenge. Where appropriate, pharmaceutical compositions for oral administration may be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art. Liquid dosage
15 forms for oral administration include e.g. solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the
20 active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous
25 solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid, lower alkyl ethers of cellulose, corn starch, potato starch, gums and the like. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water.

30

The carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax.

Any adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

The amount of solid carrier may vary but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

- 5 If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

- 10 Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine.

- Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot
15 injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

- For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be
20 employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

- 25 Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents,
30 preservatives, antioxidants, etc.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the disorder or disease treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, such as about 0.01 to 100 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows:

20

- 1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

	Compound of the invention	5.0 mg
	Lactose	60 mg
25	Maize starch	30 mg
	Hydroxypropylcellulose	2.4 mg
	Microcrystalline cellulose	19.2 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
	Magnesium stearate	0.84 mg

30

- 2) Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

	Compound of the invention	0.5 mg
	Lactose	46.9 mg
	Maize starch	23.5 mg
	Povidone	1.8 mg
5	Microcrystalline cellulose	14.4 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg
	Magnesium stearate	0.63 mg
3)	Syrup containing per millilitre:	
10	Compound of the invention	25 mg
	Sorbitol	500 mg
	Hydroxypropylcellulose	15 mg
	Glycerol	50 mg
	Methyl-paraben	1 mg
15	Propyl-paraben	0.1 mg
	Ethanol	0.005 mL
	Flavour	0.05 mg
	Saccharin sodium	0.5 mg
	Water	ad 1 mL
20	4) Solution for injection containing per millilitre:	
	Compound of the invention	0.5 mg
	Sorbitol	5.1 mg
	Acetic Acid	0.05 mg
25	Saccharin sodium	0.5 mg
	Water	ad 1mL

By the expression a compound of the invention is meant any one of the embodiments of
30 formula I as described herein.

In a further aspect the present invention relates to a method of preparing a compound of the
invention as described in the following.

METHODS OF PREPARATION OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION

The compounds of the invention of the general formula I, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , and q are as defined above may be prepared by the methods as represented in the schemes and as
5 described below.

In the compounds of the general formulae I – XX, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and q are as defined under formula I.

- 10 For compounds which can exist as equilibrium between two or more tautomers, only one tautomer is represented in the schemes, although it may not be to the most stable tautomer. Such compounds include, but not limited to hydroxypyrimidines of the general formula IX, X, XVII, XVIII as well known to chemists skilled in the art.
- 15 Compounds of the general formulae II, III, VII, VIII, IX, X, XI, XIV, XVI, XVII, XIX and XX are either obtained from commercial sources, or prepared by standard methods known to chemists skilled in the art.

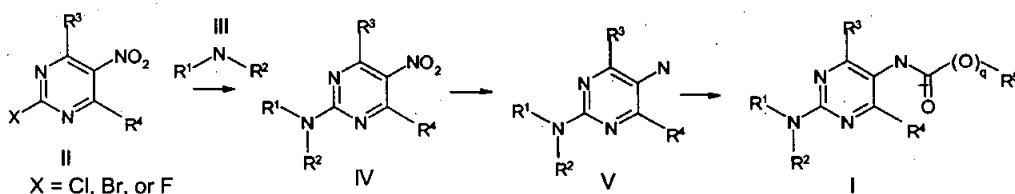
Compounds of the general formula IV (Scheme 1) can be obtained by reacting compounds
20 of the general formula II with amines of the general formula III with or without the addition of bases, such as trialkyl amines, potassium or sodium carbonate, in a suitable solvent, such as acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide or ethanol, at a suitable temperature, such as room temperature, reflux temperature or at higher temperature under microwave irradiation in a sealed vessel.

25

Compounds of the general formula V may be prepared from compounds of the general formula IV, by reducing the nitro group to an amino group, with suitable reducing agents such as zinc or iron powder in the presence of acid such as acetic acid or aqueous hydrochloric acid, or by hydrogen gas or ammonium formate in the presence of a suitable
30 hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol, ethyl acetate or tetrahydrofuran, at suitable temperatures or under ultrasonic irradiation. Alternatively, tin (II) chloride or sodium dithionite can be used as reducing agents under conditions well known to chemists skilled in the art.

Compounds of the invention of the general formula I may be prepared by reacting compounds of the general formula V with suitable electrophilic reagents, such as, but not limited to, suitably substituted carboxylic acid fluorides, carboxylic acid chlorides, carboxylic acid bromides, carboxylic acid iodides, carboxylic acid anhydrides, activated esters, chloroformates, and with or without the addition of bases, such as pyridine, trialkyl amines, potassium carbonate, magnesium oxide or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, in a suitable solvent, such as ethyl acetate, dioxane, tetrahydrofuran, acetonitrile or diethyl ether, at suitable temperatures, such as room temperature, reflux temperature or at higher temperature in a sealed vessel under microwave irradiation. Activated esters and carboxylic acid anhydrides can be prepared from suitably substituted carboxylic acids under conditions known to chemists skilled in the art, for example as described by F. Albericio and L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" in *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997. Carboxylic acid halides can be prepared from suitably substituted carboxylic acids by activation with reagents such as, but not limited to, thionyl chloride, oxalyl chloride, phosphorus tribromide or phosphorus triiodide under conditions well known to chemists skilled in the art.

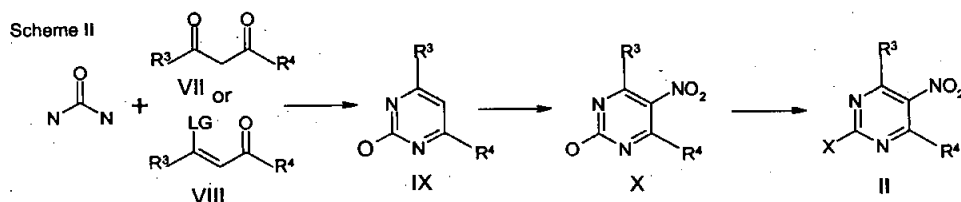
Scheme 1



Compounds of the general formula II may be prepared as outlined in Scheme 2. Compounds of the general formula IX are prepared by condensation of urea with 1,3-dicarbonyl compounds VII or their equivalents such as unsaturated carbonyl compounds VIII in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N*-methylpyrrolidinone or ethanol, with or without addition of catalyst such as hydrochloric, sulphuric, methansulfonic or polyphosphoric acids or Lewis acids at a suitable temperature, such as room temperature, reflux temperature or at higher temperature under microwave irradiation in a sealed vessel. Compounds of the general formula X may be prepared from compounds of the general formula IX, by nitration reactions known to chemists skilled in the art, such as reaction with concentrated nitric acid, sodium nitrite or sodium nitrate, in a suitable solvent, such as glacial acetic acid, acetic anhydride, trifluoroacetic acid, concentrated sulfuric acid or mixtures thereof, at appropriate temperatures, for example as described by P.B.D. de la

Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" in *Aromatic substitutions*, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959. Compounds of the general formula X may be converted into compounds of the general formula II by methods known to chemists skilled in the art such chlorination or bromination reaction with phosphorus oxychloride or phosphorus oxybromide. Compounds of the general formula II, wherein X is fluorine or iodide, can be prepared from the compounds of the general formula II, wherein X is chloride or bromide, by halogen exchange reaction with appropriate reagents such as hydroiodic acid, hydrofluoric acid, sodium iodide, potassium fluoride under conditions known to chemists skilled in the art.

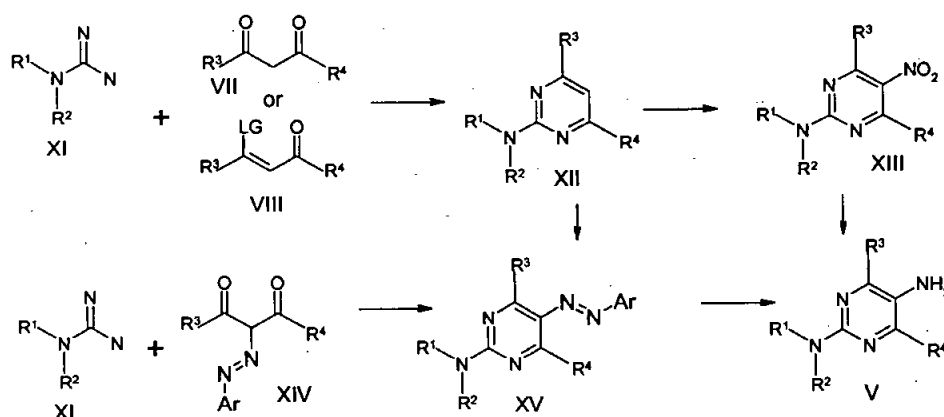
10



Compounds of the general formulae XII and XV (Scheme 3) may be prepared from appropriately substituted guanidines of the general formula XI by condensation reaction with 1,3-dicarbonyl compounds or their equivalent unsaturated carbonyl compounds of the general formulae VII, VIII (where LG is a suitable leaving group such as alkoxy or dialkylamino) or XIV under conditions as described under Scheme 2 for preparation of the compounds of the general formula IX. Compounds of the general formula XII can be converted into compounds of the general formula XV by diazo coupling well known to chemists skilled in the art. Alternatively, compounds of the general formula XV can be nitrated as described under Scheme 2 for the preparation of the compounds of the general formula X. Compounds of the general formula V may be prepared from compounds of the general formulae XIII or XV, by reducing the nitro group or diazo group, respectively, to an amino group, under condition as described above for the preparation of the compounds of the general formula V under Scheme 1.

25

Scheme 3



In particular, condensation of the substituted guanidines of the general formula XI with ketoesters or ketoacids of the general formula XVI (Scheme 4) under conditions described above under Scheme 3 may lead to formation of the compounds of the general formula XVII, which can be nitrated under conditions as described above to provide compounds of the general formula XVIII. The hydroxy group in XVIII may be converted to compounds of the general formula XX (XIII where R⁴ is halogen) by halogenation reaction under condition as described above for preparation of compounds with the general formula II.

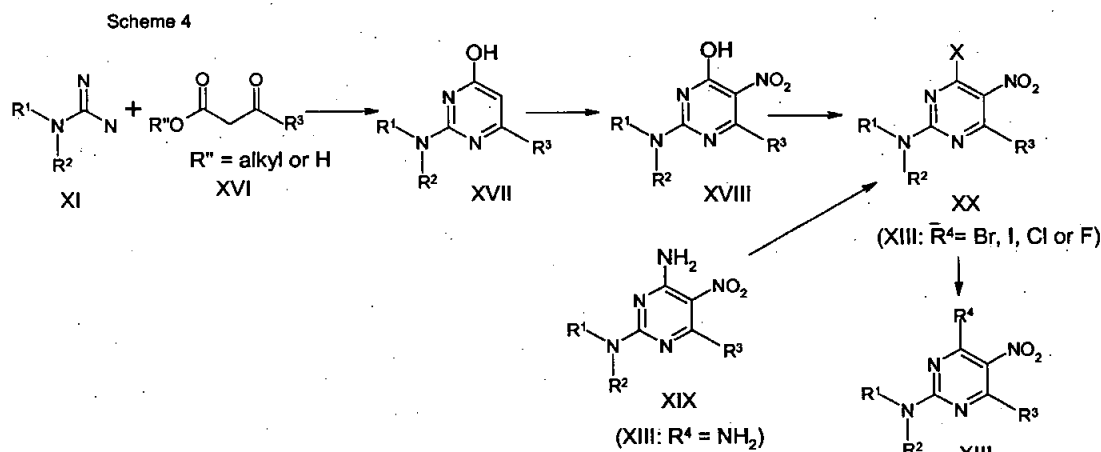
Alternatively, compounds of the general formula XX (XIII where R⁴ is halogen) may be prepared from the compounds of the general formula XIX (XIII where R⁴ is amino) by diazotization reaction followed by nucleophilic substitution in the presence of the appropriate halogen anion under conditions well known to chemists skilled in the art. Compounds of the general formula XIII, wherein R⁴ is C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl or halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, may be prepared from compounds of the general formula XX (XIII where R⁴ is halogen) by means of cross-coupling reactions known to chemists skilled in the art, such as *Negishi* coupling (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, *J.Org.Chem.*, **1977**, *42*, 1821), *Sonogashira* coupling (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tet.Lett.*, **1975**, *16*, 4467), or other transition metal catalyzed cross-coupling reactions such as copper catalyzed reactions (W. Dohle, D.M. Lindsay and P. Knochel, *Org.Lett.*, **2001**, *3*, 2871).

Additionally, compounds of the general formula XIII, wherein R⁴ is cyano, may be prepared from compounds of the general formula XX (XIII where R⁴ is halogen) by means of nickel-catalyzed cyanation reactions known to chemists skilled in the art for example as described by L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, 1973, 54, C57-C58.

5

Furthermore, compounds of the general formula XIII, wherein R⁴ is C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, C₃₋₈-cycloalk(en)oxy or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, may be prepared from compounds of general formula XX (XIII where R⁴ is halogen) by reaction with the appropriate lithium-, sodium-, or potassium alcoholates or alcohols in the presence of base

10 such as lithium-, sodium-, or potassium hydroxide, lithium-, sodium-, or potassium hydride, and with or without the addition of a catalyst such as copper sulfate, in a suitable solvent such as dioxane, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature.



15

Alkynes prepared by Sonogashira reactions may be reduced to alkenes or alkanes by reduction with hydrogen gas or ammonium formate in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon or platinum on activated carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran, at suitable temperatures for example as described by S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.

20

Preparation of the compounds of the invention

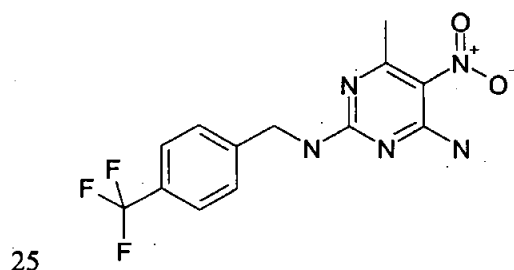
Examples

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with atmospheric pressure photo ionisation and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system.
Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 µm particle size;
Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 minutes and with a flow rate of 2 mL/minute. The retention times (t_R) are expressed in minutes.

^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument. Deuterated dimethyl sulfoxide (99.8%D) was used as solvent. Tetramethylsilane was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values relative to tetramethylsilane. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and br = broad singlet.

Microwave experiments were performed in sealed process vials or reactors using an Emrys Synthesizer or Emrys Optimizer EXP from Personal Chemistry or a Milestone Microsynth instrument from Milestone. When a reaction was heated in a microwave instrument, it was cooled to 25°C before the next process step.

Preparation of intermediates

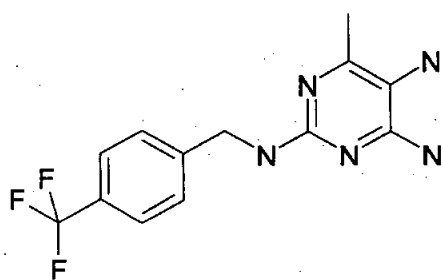


*6-Methyl-5-nitro-N*2*-(4-trifluoromethylbenzyl)-pyrimidine-2,4-diamine*

A mixture of 2-chloro-6-methyl-5-nitropyrimidin-4-ylamine (300 mg, 1.591 mmol), 4-trifluoromethylbenzylamine (369 mg, 2.107 mmol) in acetonitrile (3 ml) and triethylamine

(0.5 ml) were flashed with argon, sealed in the Emrys process vial and heated at 120°C for 2 min under microwave irradiation. The obtained suspension was quenched with 10% aqueous sodium carbonate (2 ml) and organic volatiles were evaporated under reduced pressure. Methanol (5 ml) and water (100 ml) were added to the residue. The product was separated by filtration, washed with water and dried in vacuo to give 490 mg of yellow solid. Yield 94%. LC-MS (m/z) 328.1 (MH⁺); t_R = 2.58. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): ca. 3:1 mixture of two rotamers, 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, NH₂), 8.0 (s, 1.5H, NH₂), 8.17 (t, 0.25H, NH), 8.48 (t, 0.75H, NH).

10



*6-Methyl-N*2*-(4-trifluoromethylbenzyl)-pyrimidine-2,4,5-triamine.*

To a vigorously stirred solution of 6-methyl-5-nitro-N*2*-(4-trifluoromethylbenzyl)-pyrimidine-2,4-diamine (450 mg, 1.376 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) and acetic acid (5 ml) on cold water bath, zinc powder (particle size < 10 micron, 5 g) was added by portions in 2 min. Water bath was removed and more zinc powder (2 g) were added. The suspension was stirred at ambient temperature for 60 min and quenched with 10% aqueous sodium carbonate to pH > 8. The obtained suspension was extracted with ethyl acetate (10 times).

The combined organic solution was filtered via plug of silica gel (10 g) and eluted with 20% in ethyl acetate to give 430 mg of pale yellow oil after evaporation. The product solidified after drying in vacuo. Yield 100%. It was used in the next step without further purification. LC-MS (m/z) 298.1 (MH⁺); t_R = 1.68. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.02 (s, 3H), 3.1-3.8 (br, NH₂ + H₂O), 4.43 (d, 2H), 5.88 (br, 2H), 6.26 (t, 1H, NH), 7.48 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

25

3-Chlorophenylacetyl chloride.

3-Chlorophenylacetic acid (19.7 g) in thionyl chloride (100 ml) was heated at reflux for 3 h. Volatiles were removed in vacuo and the obtained oily residue was used in the next step

without further purification. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.12 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H).

The following acid chlorides were prepared analogously from corresponding acids:

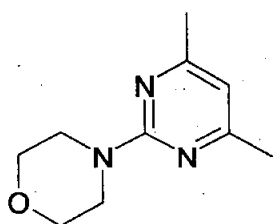
5

3,4-Difluorophenylacetyl chloride.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.10 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 7.17 (dt, 1H).

3-Fluorophenylacetyl chloride.

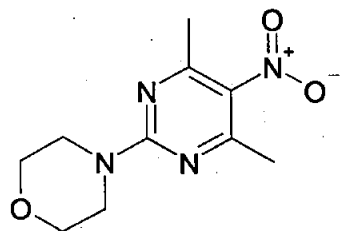
10 The title compound was used in the next step without characterisation.



4-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)-morpholine.

To a suspension of morpholinoformamidine hydrobromide (2.0 g, 9.52 mmol) in ethanol (6 ml) potassium tert-butoxide (1.068 g, 9.52 mmol) then acetylacetone (2 ml, 20 mmol) were added. The reaction mixture was flashed with argon, sealed in the Emrys process vial and heated under microwave irradiation at 140°C for 5 min. After cooling it was quenched with ethyl acetate (50 ml), filtered via plug of SiO_2 (5 g) and eluted with ethyl acetate. Volatiles were removed in vacuo at 70°C to furnish 1.65 g of pale brown oil that solidified overnight.

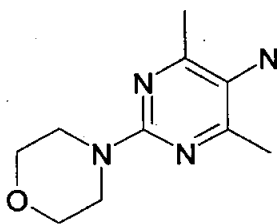
20 Yield 90%. LC-MS (m/z) 193.9 (MH^+); t_R = 0.71. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.23 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.44 (s, 1H).



25 *4-(4,6-Dimethyl-5-nitro-pyrimidin-2-yl)-morpholine*

Method A. To a stirred solution of 4-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)-morpholine (8.94 g, 46.3 mmol) in glacial acetic acid (50 ml) fuming nitric acid (5.75 ml, 3 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 70°C for 15 min then more nitric acid (3.8 ml, 2 eq.) was added. After additional 15 min at 70° it was cooled and poured by small portions into a mixture of ice and solution of sodium hydroxide (44g) in water (200 ml). The product was separated by filtration to furnish 0.637 g of yellow solid. Yield 6%. LC-MS (m/z) 239.0 (MH⁺); t_R = 2.76.

Method B. To a warm (65°C) stirred solution of 4-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)-morpholine (4 g, 20.7 mmol) in trifluoroacetic acid (100 ml) sodium nitrate (3.52 g, 41.4 mmol) was added. After 3 h more sodium nitrate was added (1.8 g, 20.7 mmol) and the reaction mixture was kept at 65° overnight. It was carefully poured by portions into 10% aqueous sodium carbonate (600 ml) and the product was separated by filtration. Yield 1.637 g, 33%. LC-MS (m/z) 238.9 (MH⁺); t_R = 2.70. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.44 (s, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.83 (m, 4H).



15

4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-ylamine.

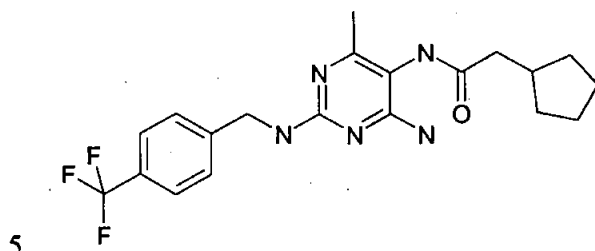
The suspension of 4-(4,6-dimethyl-5-nitropyrimidin-2-yl)-morpholine (2.2 g, 9.23 mmol), 5% palladium on activated carbon (50% wet, 1.09 g), ammonium formate (8.76 g) was sealed in the Emrys process vial and heated at 150°C under microwave irradiation for 2 min. The reaction mixture was filtered and evaporated. The residue was treated with ethyl acetate and filtered to give 1.62 g of orange crystalline product after evaporation in vacuo. Yield 84%. LC-MS (m/z) 208.9 (MH⁺); t_R = 0.44. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.2 (s, 6H), 3.44 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 4.19 (br, 2H, NH₂).

25 Compounds of the invention

Acid addition salts of the compounds of the invention may easily be formed by methods known to the person skilled in the art.

Example 1

1a *N*-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-cyclopentylacetamide.

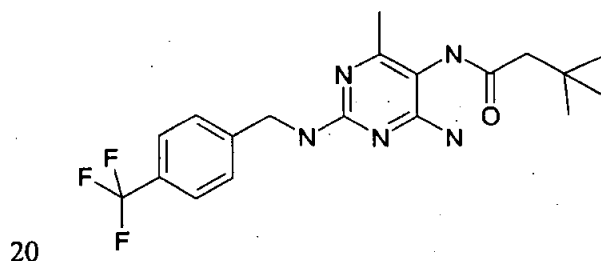


To a cold stirred solution (ice/water bath) of 6-methyl-N²-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrimidine-2,4,5-triamine (119 mg, 0.401 mmol) in acetonitril (3 ml), cyclopentylacetyl chloride (59 mg, 0.402 mmol) was added dropwise in 2 min. Cold bath was removed and stirring continued for 20 min. The obtained suspension was quenched with water (85 ml) and 10% aqueous sodium carbonate (0.5 ml). Organic volatiles were removed under reduced pressure, ethyl acetate (0.5 ml) was added and the mixture was quenched with heptane (20 ml). The obtained biphasic suspension was filtered. The product was washed with water and heptane, dried in vacuo to give 40 mg of pale yellow solid. Yield 25%. LC-MS (m/z) 408.3 (MH⁺); t_R = 2.11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 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, NH₂), 6.96 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.57 (s, 1H, NHCO).

10

15

1b *N*-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide.

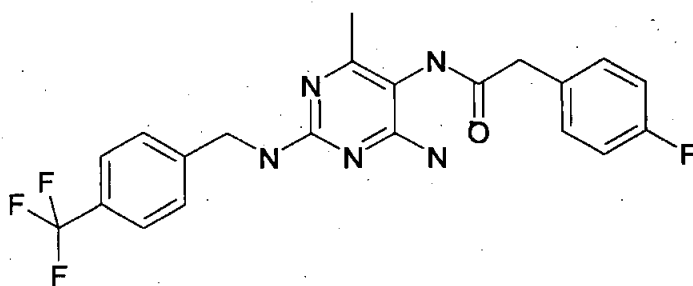


To a cold stirred solution (ice/water bath) of 6-methyl-N²-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrimidine-2,4,5-triamine (341 mg, 1.15 mmol) in acetonitril (7.5 ml), tert-butylacetyl chloride (0.16 ml, 1.15 mmol) was added dropwise in 2 min. Cold bath was removed and stirring continued for 45 min. The obtained reaction mixture was poured into SCX column

(10 g, H⁺ form), washed with acetonitrile (20 ml), methanol (100 ml), and the product was eluted with 4M NH₃ in methanol (60 ml). The volatiles were removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20 g) with gradient heptane-ethyl acetate to give 153 mg of solid. Yield 33.7%. LC-MS (m/z) 395.9 (MH⁺); t_R = 2.00. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.02 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.5 (d, 2H), 5.9 (br, 2H, NH₂), 6.97 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.57 (s, 1H, NHCO).

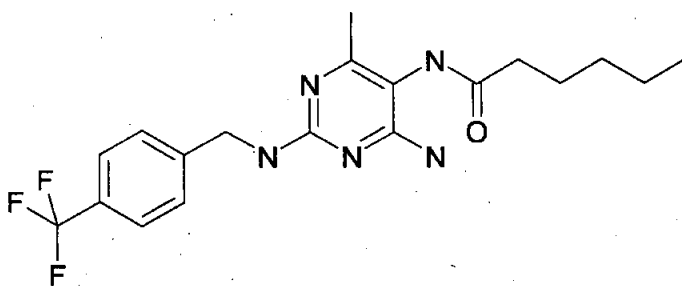
The following compounds were prepared analogously using corresponding acid chlorides:

- 10 *Ic N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide.*



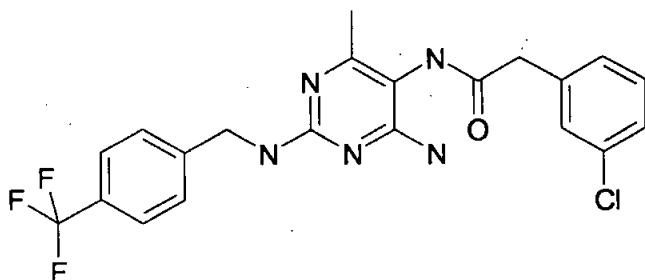
Yield 12%. LC-MS (m/z) 434.3 (MH⁺); t_R = 2.07. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.81 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 6.08 (br, 2H, NH₂), 6.96 (br, 1H, NH), 7.13 (t, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.83 (s, 1H, NHCO).

- 1d *Hexanoic acid [4-amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-amide.*



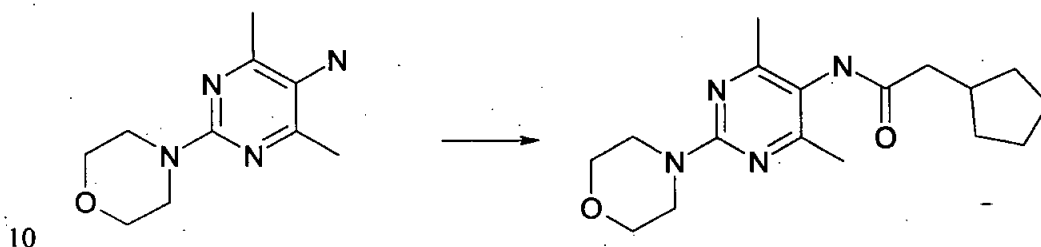
20 Yield 39.7 mg, 50%. LC-MS (m/z) 396.1 (MH⁺); t_R = 2.08. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.56 (qui, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 5.98 (br, 2H, NH₂), 6.95 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.55 (s, 1H, NHCO).

1e *N*-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(3-chlorophenyl)-acetamide.



- 5 Yield 45.4 mg, 50%. LC-MS (m/z) 450.1 (MH^+); $t_R = 2.17$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.49 (d, 2H), 6.12 (br, 2H, NH_2), 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, $NHCO$).

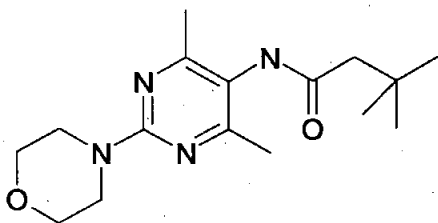
Example 2



2a *2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide*.

- To a cold (ice/water bath) stirred solution of 4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-ylamine (2.04 g, 9.79 mmol) in acetonitrile (40 ml) cyclopentylacetyl chloride (1.65 ml, 11.75 mmol) was added. The cold bath was removed and the reaction mixture was stirred at
- 15 r.t. for 30 min. It was poured into sat. aq. sodium hydrogencarbonate (100 ml) and water and filtered. The obtained solid was recrystallized from acetonitrile to give 1.877 g of colorless solid. Yield 60%. LC-MS (m/z) 318.9 (MH^+); $t_R = 1.80$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 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).

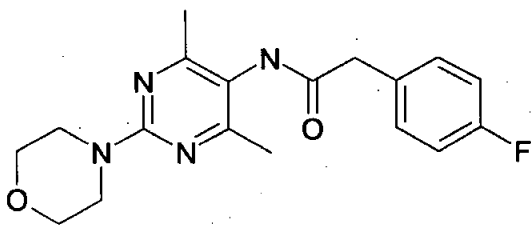
2b *N*-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethylbutyramide.



To a solution of 4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-ylamine (2.1 g, 10.4 mmol) in acetonitrile (30 ml) and triethylamine (2.9 ml, 20.8 mmol) tert-butylacetyl chloride (2.9 ml, 20.8 mmol) was added dropwise. After 90 min the reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate twice. The organic phase was washed with sat. aq. sodium hydrogencarbonate (100 ml), dried over magnesiumsulfate and purified by flash chromatography on SiO₂ (20g, gradient heptane-ethyl acetate). The obtained crude product was recrystallized from hot toluene to furnish 946 mg of colorless solid. Yield 30%. LC-MS (m/z) 307.9 (MH⁺); t_R = 1.69. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.19 (s, 2H), 3.64 (m, 8H), 9.13 (s, 1H).

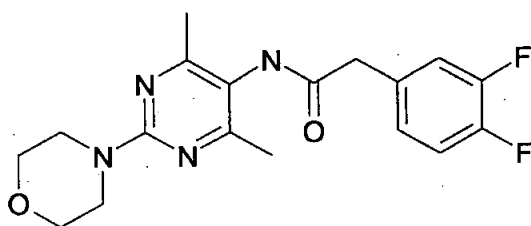
The following compound was prepared analogously from corresponding acid chloride:

2c *N*-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



The title compound was recrystallised from hot ethyl acetate after flash chromatography purification. Yield 1.193 g, 37%. LC-MS (m/z) 345.1 (MH⁺); t_R = 1.81. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.6-3.66 (overlapping m, 10H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 9.42 (s, 1H).

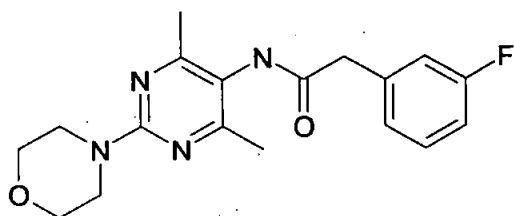
52
2d 2-(3,4-Difluorophenyl)-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-acetamide.



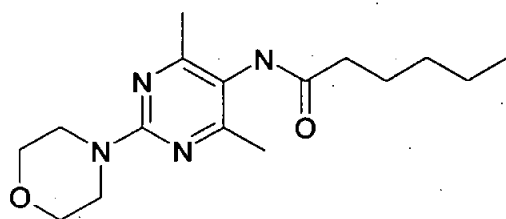
To a cold (ice/water bath) stirred solution of 4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-ylamine (52.4 mg, 0.25 mmol) in acetonitrile (1 ml) 3,4-difluorophenylacetyl chloride
5 (0.065 ml, 0.3 mmol) was added. The reaction mixture was kept at 60°C for 1 min and allowed to cool. It was poured into SCX-column (10g, H⁺-form), washed with acetonitrile and methanol and eluted with 4 M NH₃ in methanol. After evaporation the crude product was precipitated from concentrated solution in ethyl acetate with heptane and filtered to give 34 mg of colorless solid. Yield 37%. LC-MS (m/z) 363.3 (MH⁺); t_R = 1.96. ¹H NMR
10 (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.63 (m, 10H), 7.19 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 9.43 (s, 1H).

The following compounds were prepared analogously using appropriate acid chlorides:

15 **2e** N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(3-fluorophenyl)-acetamide.



The title compound was purified by flash chromatography on SiO₂ (20 g, gradient heptane-ethyl acetate). Yield 27 mg, 31%. LC-MS (m/z) 345.0 (MH⁺); t_R = 1.83. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.18
20 (overlapping dd, 1H), 7.19 (overlapping d, 1H), 7.38 (dt, 1H), 9.45 (s, 1H).

2f Hexanoic acid (4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-amide

The title compound was purified by flash chromatography on SiO₂ (20 g, gradient heptane-ethyl acetate). Yield 49 mg, 64%. LC-MS (m/z) 307.2 (MH⁺); t_R = 1.84. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 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).

Table 1. Reagents used for the preparation of compounds.

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
2-Chloro-6-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-ylamine	Pfaltz-Bauer	5453-06-5	A19620
4-Trifluoromethyl-benzylamine	Aldrich	3300-51-4	26,350-8
Zinc (powder, <10 micron)	Aldrich	52374-36-4	20,998-8
Cyclopentylacetyl chloride	Lancaster	1122-99-2	14562
tert-Butylacetyl chloride	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
Morpholinoformamidine hydrobromide	ABCR	157415-17-3	AV19985
Potassium tert-butoxide	Aldrich	865-47-4	15,667-1
Acetylacetone	Aldrich	123-54-6	P775-4
4-Fluorophenylacetyl chloride	Aldrich	459-04-1	46,695-6
3-Chlorophenylacetic acid	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
Ammonium formate	Aldrich	540-69-2	15,626-4
Palladium, 5% on activated carbon, wet	Aldrich	7440-05-3	27,670-7
3,4-Difluorophenylacetic acid	ABCR	658-93-5	F02874E
3-Fluorophenylacetic acid	Aldrich	331-25-9	24,804-5

In vitro and in vivo testing

The compounds of the invention have been tested and shown effect in one or more of the below models:

5 Relative efflux through the KCNQ2 channel

This exemplifies a KCNQ2 screening protocol for evaluating compounds of the present invention. The assay measures the relative efflux through the KCNQ2 channel, and was carried out according to a method described by Tang et al. (Tang, W. et. al., *J. Biomol. Screen.* 2001, 6, 325-331) for hERG potassium channels with the modifications described

10 below.

An adequate number of CHO cells stably expressing voltage-gated KCNQ2 channels were plated at a density sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. Cells were seeded on the day before the experiment and loaded with 1 $\mu\text{Ci/ml}$ [^{86}Rb] over
15 night. On the day of the experiment cells were washed with a HBSS-containing buffer. Cells were pre-incubated with drug for 30 minutes and the $^{86}\text{Rb}^+$ efflux was stimulated by a submaximal concentration of 15 mM KCl in the continued presence of drug for additional 30 minutes. After a suitable incubation period, the supernatant was removed and counted in a liquid scintillation counter (Tricarb). Cells were lysed with 2 mM NaOH and the amount
20 of $^{86}\text{Rb}^+$ was counted. The relative efflux was calculated $((\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{\text{Cmpd}}/(\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{15\text{mM KCl}}) * 100 - 100$.

The compounds of the invention have an EC_{50} of less than 20000nM, in most cases less than 2000 nM and in many cases less than 200 nM. Accordingly, the compounds of the invention
25 are considered to be useful in the treatment of diseases associated with the KCNQ family potassium channels.

Electrophysiological patch-clamp recordings

Voltage-activated KCNQ2 currents were recorded from mammalian CHO cells by use of
30 conventional patch-clamp recordings techniques in the whole-cell patch-clamp configuration (Hamill OP et.al: *Pflügers Arch* 1981; 391: 85-100). CHO cells with stable expression of voltage-activated KCNQ2 channels were grown under normal cell culture conditions in CO_2 incubators and used for electrophysiological recordings 1-7 days after

plating. KCNQ2 potassium channels were activated by voltage steps up to + 80 mV in increments of 5-20 mV (or with a ramp protocol) from a membrane holding potential between - 100 mV and - 40 mV (Tatulian L et al. *J Neuroscience* 2001; 21 (15): 5535-5545). The electrophysiological effects induced by the compounds were evaluated on various parameters of the voltage-activated KCNQ2 current. Especially effects on the activation threshold for the current and on the maximum induced current were studied.

Some of the compounds of the invention have been tested in this test. A left-ward shift of the activation threshold or an increase in the maximum induced potassium current is expected to decrease the activity in neuronal networks and thus make the compounds useful in diseases with increased neuronal activity - like epilepsy.

Maximum electroshock

The test was conducted in groups of male mice using corneal electrodes and administering a square wave current of 26mA for 0.4 seconds in order to induce a convulsion characterised by a tonic hind limb extension (Wlaz et al. *Epilepsy Research* 1998, 30, 219-229).

Pilocarpine induced seizures

Pilocarpine induced seizures are induced by intraperitoneal injection of pilocarpine 250mg/kg to groups of male mice and observing for seizure activity resulting in loss of posture within a period of 30 minutes (Starr et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993, 45, 321-325).

Electrical seizure -threshold test

A modification of the up-and-down method (Kimball et al. *Radiation Research* 1957, 1-12) was used to determine the median threshold to induce tonic hind-limb extension in response to corneal electroshock in groups of male mice. The first mouse of each group received an electroshock at 14 mA, (0.4 s, 50 Hz) and was observed for seizure activity. If a seizure was observed the current was reduced by 1 mA for the next mouse, however, if no seizure was observed then the current was increased by 1 mA. This procedure was repeated for all 15 mice in the treatment group.

Chemical seizure -threshold test

The threshold dose of pentylenetetrazole required to induce a clonic convulsion was measured by timed infusion of pentylenetetrazole (5mg / mL at 0.5 mL/minute) into a lateral tail vein of groups of male mice (Nutt et al. *J Pharmacy and Pharmacology* 1986, 38, 697-698).

Amygdala kindling

Rats underwent surgery to implantation of tri-polar electrodes into the dorsolateral amygdala. After surgery the animals were allowed to recover before the groups of rats received either varying doses of test compound or the drug's vehicle. The animals were stimulated with their initial after discharge threshold + 25 μ A daily for 3-5 weeks and on each occasion seizure severity, seizure duration, and duration of electrical after discharge were noted. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294).

Side effects

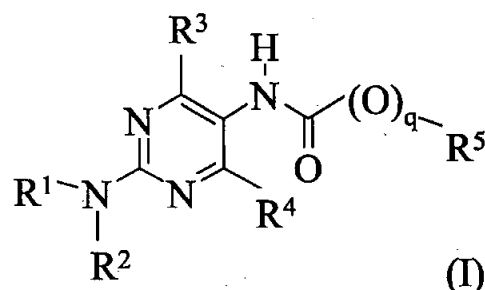
Central nervous system side-effects were measured by measuring the time mice would remain on rotarod apparatus (Capacio et al. *Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201); or by measuring their locomotor activity by counting the number of infra-red beams crossed in a test cage (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375). Hypothermic actions on the animals core body temperature of the compound were measured by either rectal probe or implanted radiotelemetry transmitters capable of measuring temperature (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the compounds were determined via. i.v. and p.o. dosing to Spraque Dawley rats, and, thereafter, drawing blood samples over 20 hours. Plasma concentrations were determined with LC/MS/MS.

CLAIMS

1. A compound having the general formula I:



5 wherein: q is 0 or 1;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy and halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;
as the free base or salts thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein q is 0.

3. A compound according to claim 1 wherein q is 1.

4. A compound according to any one of the claims 1-3 wherein R¹ and R² are independently selected from hydrogen and optionally substituted aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, provided that R¹ and R² are not both hydrogen.
5. A compound according to any one of the claims 1-3 wherein R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further hetero atom.
6. A compound according to claim 5 wherein said further hetero atom is oxygen.
7. A compound according to any one of the claims 5 and 6 wherein said ring is a 6 membered ring.
8. A compound according to any one of the claims 5-7 wherein said ring is a morpholine ring.
9. A compound according to any one of the claims 1-8 wherein R³ and R⁴ are independently selected from amino and C₁₋₆-alk(en/yn)yl, preferably methyl.
10. A compound according to any one of the claims 1-9 wherein R⁵ is selected from the group consisting of C₁₋₁₀-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl.
11. A compound according to any one of the claims 1-10, said compound being selected from the group consisting of:
- N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-cyclopentylacetamide,
N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide,
N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide,
Hexanoic acid [4-amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-amide,
N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(3-chlorophenyl)-acetamide,
2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide,

59

N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethylbutyramide,
N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide,
2-(3,4-Difluorophenyl)-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-acetamide,
N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(3-fluorophenyl)-acetamide and
Hexanoic acid (4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-amide;
as the free base or a salt thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of the claims
1-11 in a therapeutically effective amount together with one or more pharmaceutically
5 acceptable carriers or diluents.
13. Use of a pharmaceutical composition according to claim 12 for increasing ion flow in a
potassium channel of a mammal such as a human.
- 10 14. Use according to claim 13 for the treatment of a disorder or disease being responsive to
an increased ion flow in a potassium channel, such disorder or disease is preferably a
disorder or disease of the central nervous system.
- 15 15. Use according to claim 14 wherein the disorder or disease to be treated is selected from
the group consisting of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and
migraine pain disorders, other pain disorders, such as cancer pain, neurodegenerative
disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal and hearing
disorders, such as tinnitus.
- 20 16. Use according to claim 15 wherein the seizure disorders are selected from the group
consisting of acute seizures, convulsions, status epilepticus, epilepsy such as epileptic
syndromes and epileptic seizures.
- 25 17. Use according to claim 15 wherein the anxiety disorders are selected from the group
consisting of anxiety and disorders and diseases related to panic attack, agoraphobia,
panic disorder with agoraphobia, panic disorder without agoraphobia, agoraphobia
without history of panic disorder, specific phobia, social phobia and other specific

phobias, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorders, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to general medical condition, substance-induced anxiety disorder, separation anxiety disorder, adjustment disorders, performance anxiety, hypochondriacal disorders, anxiety disorder due to
5 general medical condition and substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified.

18. Use according to claim 15 wherein the neuropathic pain and migraine pain disorders are selected from the group consisting of allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain,
10 neuropathic pain related to diabetic neuropathy, neuropathic pain related to trigeminal neuralgia and neuropathic pain related to migraine.

19. Use according to claim 15 wherein the neurodegenerative disorders are selected from the group consisting of Alzheimer's disease, Huntington's chorea, multiple sclerosis,
15 amyotrophic lateral sclerosis, Creutzfeld-Jakob's disease, Parkinson's disease, encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia or unknown pathogens, trauma-induced neurodegenerations, neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system such as polyneuropathies
20 and polyneuritides.

20. Use according to claim 14 wherein the disorder or disease to be treated is selected from the group consisting of bipolar disorders and attention deficit hyperactivity disorder.

25 21. Use according to claim 14 wherein the disorder or disease to be treated is selected from the group consisting of sleep disorders; such as insomnia.

22. Use according to claim 13 for the treatment of a disorder or disease being responsive to an increased ion flow in a potassium channel wherein the disorder or disease to be
30 treated is selected from fibromyalgia, a motor disorder or motion disorder, spasms, myokymia and urinary incontinence.

61

DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO ABRIDORES DE
CANALES DE POTASIO KCNQ

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos, los cuales son abridores de los canales iónicos de potasio de la familia de KCNQ. Los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades que responden a la abertura de los canales iónicos de potasio de la familia de KCNQ, una de esas enfermedades es la epilepsia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales iónicos son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, incluyendo potasio, calcio, cloro y sodio dentro y fuera de las células. Estos canales están presentes en todas las células animales y humanas y afectan una variedad de procesos que incluyen la transmisión neuronal, la contracción muscular y la secreción celular.

Los seres humanos tienen alrededor de 70 genes que codifican subtipos del canal de potasio (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* **2000**, 1, 21-30) con una gran diversidad con respecto tanto a la estructura como a la función. Los canales de potasio neuronales, los cuales se encuentran en el cerebro, son responsables esencialmente del mantenimiento del potencial de una membrana en reposo negativo, como así también la repolarización de la membrana controladora que sigue al potencial de acción.

Un subconjunto de los genes del canal de potasio es la familia de KCNQ. Las mutaciones en cuatro de los cinco genes de KCNQ han demostrado ser la razón fundamental de enfermedades que incluyen arritmias cardíacas, sordera y epilepsia (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* **2000**, 1,21-30).

Se cree que el gen KCNQ4 codifica la correlación molecular de un canal de potasio encontrado en células ciliadas externas de la cóclea y células ciliadas del Tipo I del aparato vestibular, en el cual las mutaciones pueden conducir a la formación de sordera hereditaria.

El KCNQ1 (KvLQT1) se co-ensambla con el producto del gen KCNE1 (proteína del canal K(+)) mínimo) en el corazón para formar una corriente K(+) de tipo rectificador tardío cardíaco. Las mutaciones en este canal pueden originar una forma de síndrome QT largo tipo 1 heredado (LQT1), como así también estar asociado con una forma de sordera (Robbins *Pharmacol Ther* **2001**, 90,1-19).

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 se descubrieron en 1988 y parecen mutarse en una forma heredada de epilepsia conocida como crisis epiléptica neonatal familiar benigna (Rogawski *Trends in Neurosciences* **2000**, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por los genes KCNQ2 y KCNQ3 se localizan en las neuronas piramidales de la corteza y el hipocampo humano, regiones del cerebro asociadas con la generación y propagación de la crisis epiléptica (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* **2000**,97,4914-4919).

Los KCNQ2 y KCNQ3 son dos subunidades del canal de potasio que forman las "corrientes-M" cuando se expresan in vitro. La corriente-M es una corriente de potasio no-inactivadora hallada en muchos tipos de célula neuronal.

En cada tipo de célula es dominante el control de la excitabilidad de la membrana al ser la única corriente sostenida en el rango de iniciación del potencial de acción (Marrion *Annual Review Physiology* **1997**, 59, 483-504). La modulación de la corriente-M tiene drásticos efectos sobre la excitabilidad neuronal, por ejemplo la activación de la corriente reducirá la excitabilidad neuronal. Los abridores de esos canales de KCNQ, o los activadores de la corriente-M, reducirán la actividad neuronal excesiva y de este modo puede ser de utilidad en el tratamiento de la crisis epiléptica y otras enfermedades y trastornos caracterizados por la excesiva actividad neuronal, tal como hiperexcitabilidad neuronal incluyendo trastornos convulsivos, epilepsia y dolor neuropático.

La retigabina (D-23129; éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico) y sus análogos se revelan en la EP554543. La Retigabina es un compuesto anti-convulsivo con un amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivas, tanto in vitro como in vivo. Es activa después de la administración por vía oral o intraperitoneal en ratas y ratones en un rango de ensayos anticonvulsivos que incluyen: crisis epilépticas inducidas por electricidad, crisis epilépticas inducidas químicamente por pentilenotetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA) y en un modelo animal genético, el ratón DBA/2 (Rostock et al. *Epilepsy Research* **1996**, 23, 211-223). Además la retigabina es activa en el modelo de sensibilización de la amígdala de las crisis epilépticas parciales complejas, indicando además que este compuesto tiene potencial para terapia anti-convulsiva. En ensayos clínicos, la retigabina ha demostrado recientemente efectividad para reducir la incidencia de las convulsiones en pacientes epilépticos (Bialer et al. *Epilepsia Research* **2002**, 51, 31-71).

La retigabina ha demostrado activar una corriente K(+) en células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida muestra concordancia con la farmacología publicada del canal M, el cual recientemente se correlacionó con el heteromultímero del canal KCNQ2/3 K(+). Esto sugiere que la activación de los canales de KCNQ2/3 puede ser responsable de parte de la actividad anticonvulsiva de este agente (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* **2000**, 58, 591-600) - Y que otros agentes que trabajan mediante el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

También se ha informado que los canales de KCNQ 2 y 3 han sido sobrerregulados por aumento en modelos de dolor neuropático (Wickenden et al. *Society for Neuroscience Abstracts* **2002**, 454,7), Y se planteó la hipótesis que los moduladores del canal de potasio son activos tanto en el dolor neuropático como en la epilepsia (Schroder et al. *Neuropharmacology* **2001**, 40, 888-898).

La retigabina también ha demostrado ser benéfica en modelos de animales de dolor neuropático (Blackburn-Munro y Jensen *European Journal of Pharmacology* **2003**, 460, 109-116), Y de este modo se sugirió que los abridores de los canales de KCNQ serán útiles en el tratamiento de trastornos del dolor que incluye el dolor neuropático.

Se reportó la localización del mRNA del canal de KCNQ en el cerebro y otras áreas del sistema nervioso central asociadas con el dolor (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* **2003**, 53,8).

Además de una función en el dolor neuropático, la expresión del mRNA para el KCNQ 2-5 en el trigémino y los ganglios de la raíz posterior y en el núcleo

caudalis del trigémino implica que los abridores de estos canales además pueden afectar el procesamiento sensorial del dolor de migraña (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* **2003**, 53,8).

Informes recientes demuestran que el mARN para el KCNQ 3 y 5, además del mARN para KCNQ2, se expresan en astrocitos y células gliales. De este modo, los canales de KCNQ 2, 3 y 5 pueden ayudar a modular la actividad sináptica en el SNC y contribuir a los efectos neuroprotectores de los abridores del canal de KCNQ (Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* **2003**, 53,9).

La retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden exhibir protección contra los aspectos neurodegenerativos de la epilepsia, ya que la retigabina ha demostrado prevenir la neurodegeneración límbica y la expresión de los marcadores de la apoptosis a continuación del estado epilepticus inducido por el ácido kaínico en la rata (Ebert et al. *Epilepsia* **2002**, 43 Suppl 5, 86-95). Esto puede tener relevancia para prevenir el avance de la epilepsia en pacientes, es decir ser anti-epileptogénico. La retigabina además ha demostrado retardar el avance de la sensibilización del hipocampo en la rata, otro modelo de desarrollo de la epilepsia (Tober et al. *European Journal de Pharmacology* **1996**, 303, 163-169).

De este modo, se sugiere que estas propiedades de la retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden prevenir el daño neuronal inducido por la excesiva activación neuronal, y estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y actuar como modificadores de una enfermedad (o antiepileptogénico) en pacientes con epilepsia.

66

Dado que los compuestos anticonvulsivos tal como las benzodiazepinas y clometiazol son útiles clínicamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia del etanol y que otros compuestos anticonvulsivos por ej., gabapentina son muy eficaces en modelos animales de este síndrome (Watson et al. *Neuropharmacology* **1997**, 36, 1369-1375), otros compuestos anticonvulsivos tal como los abridores de KCNQ se espera de este modo que sean eficaces en esta afección.

El mARN para las subunidades de KCNQ 2 y 3 se encuentra en las regiones del cerebro asociadas con la ansiedad y los comportamientos emocionales tal como el trastorno bipolar por ej., hipocampo y amígdala (Saganich et al. *Journal de Neuroscience* **2001**, 21, 4609-4624), y la retigabina resulta activa en algunos modelos animales de comportamiento del tipo ansiedad (Hartz et al. *Journal of Psychopharmacology* **2003**, 17 suppl 3, A28,B16), y otros compuestos anticonvulsivos utilizados clínicamente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar. De este modo, los abridores de KCNQ pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastorno bipolar.

La WO 200196540 revela el uso de moduladores de la corriente-M formada por la expresión de los genes KCNQ2 y KCNQ3 para el insomnio, mientras que la WO 2001092526 revela que los moduladores de KCNQ5 se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos del sueño.

La WO 01/022953 describe el uso de retigabina para la profilaxis y tratamiento del dolor neuropático tal como alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética y dolor neuropático relacionado con la migraña.

A

La WO 02/049628 describe el uso de retigabina para el tratamiento de trastornos de la ansiedad tal como ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad por rendimiento, trastorno de estrés pos-traumático, reacción de estrés aguda, trastornos de adaptación, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, y fobias específicas.

La WO 97/15300 describe el uso de retigabina para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tal como Enfermedad de Alzheimer; Corea de Huntington; esclerosis tal como esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de la rubéola, virus herpes, borrelia y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por trauma; estados de hiperexcitación neuronal tal como abstinencia o intoxicación por medicamentos; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tal como polineuropatías y polineuritis.

También se ha hallado que los abridores del canal de KCNQ son eficaces en el tratamiento de apoplejía, por lo tanto puede esperarse que los abridores de KCNQ selectivos sean eficaces en el tratamiento de apoplejía (Schroder et al., Pflugers Arch., **2003**; 446(5): 607-16; Cooper & Jan, Arch Neurol., **2003**, 60(4):496-500; Jensen, CNS Drug Rev., **2002**, 8(4):353-60).

Se ha demostrado que los canales de KCNQ se expresan en circuitos dopaminérgicos y colinérgicos en el cerebro que están asociados con el sistema de gratificación del cerebro, particularmente el área ventro tegmentaria (Cooper et

aL, J Neurosci, **2001**, 21, 9529-9540). Por lo tanto, los abridores del canal de KCNQ se espera que sean eficaces en los trastornos de hiperexcitabilidad que involucran el sistema de gratificación del cerebro tal como el abuso de cocaína, la abstinencia de la nicotina y la abstinencia del etanol.

Los canales de potasio consistentes en subunidades de KCNQ4 se expresan en el oído interno (Kubisch et al., Cell., **1999** Feb 5;96(3):437-46) y por lo tanto se espera que la abertura de estos canales trate la tinnitus.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos que sean abridores potentes de la familia de KCNQ de los canales de potasio.

Además se desean nuevos compuestos con propiedades mejoradas relacionadas con los compuestos conocidos, que son abridores de los canales de potasio de la familia de KCNQ, tal como la retigabina.

Se desea la mejora de uno o más de los siguientes parámetros:

tiempo de vida medio, aclaramiento, selectividad, interacciones con otros medicamentos, biodisponibilidad, potencia, formulación, estabilidad química, estabilidad metabólica, permeabilidad de la membrana, solubilidad e índice terapéutico. La mejora de estos parámetros pueden conducir a mejoras tales como:

- Un régimen de dosificación mejorado reduciendo la cantidad de dosis requerida por día,
- Facilidad de administración a pacientes con múltiples medicaciones;
- Efectos colaterales reducidos,

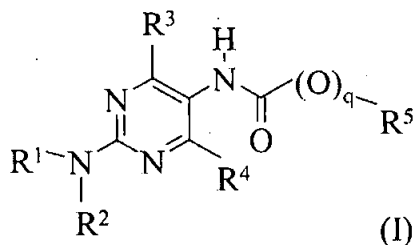
89

- índice terapéutico extendido,
- Tolerabilidad mejorada o
- Cumplimiento mejorado

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Un objetivo de la invención consiste en la provisión de compuestos que son potentes abridores de los canales de potasio de la familia de KCNQ.

Los compuestos de la invención son derivados de pirimidina sustituida de la fórmula I que sigue a continuación o sus sales donde



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y q son como se define adelante.

La invención aporta un compuesto de fórmula I para uso como medicamento.

La invención aporta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

La invención aporta el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos convulsivos,



trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor por migraña, otros trastornos de dolor, tal como dolor por cáncer, trastornos neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia de la nicotina, abstinencia de etanol o trastornos de audición, tal como tinnitus.

Más aún, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en un método de tratamiento de trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor por migraña, otros trastornos de dolor, tal como dolor por cáncer, trastornos neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia de la nicotina, abstinencia de etanol o trastornos de audición, tal como tinnitus.

DEFINICIÓN DE SUSTITUYENTES

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" significa halógeno.

"Ciano" designa



el cual se une al resto de la molécula mediante el átomo de carbono.

"amino" designa NH_2 , el cual se une al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

La expresión "alq(en/in)ilo C_{1-6} " significa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} .

51

El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no-ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo pero sin limitación, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo.

El término "alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no-ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo pero sin limitación, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no-ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo pero sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "alq(en/in)ilo C₁₋₁₀" significa alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀.

El término "alquilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no-ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, incluyendo pero sin limitación, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ilo y hept-1-ilo.

82

El término "alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no-ramificado que tiene de dos a diez átomos de carbono y un doble enlace, incluyendo pero sin limitación, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no-ramificado que tiene de dos a diez átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo pero sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalq(en)ilo C₃₋₈" significa cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo

El término "cicloalquilo C₃₋₈" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono, incluyendo pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2,2,1]heptilo.

El término "cicloalquenilo C₃₋₈" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo pero sin limitación, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆" designa alq(en/in)ilo C₁₋₆ que está sustituido con halógeno, incluyendo pero sin limitación, trifluorometilo.

El término "halo-alq(en/in)iloxi C₁₋₆" designa alq(en/in)iloxi C₁₋₆ que está sustituido con halógeno, incluyendo pero sin limitación, trifluorometiloxi.

De manera similar, "halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈" designa cicloalq(en)ilo C₃₋₈ que está sustituido con halógeno, incluyendo pero sin limitación, clorociclopropano y clorociclohexano.

73

De manera similar, "halo-cicloalq(en)iloxi C₃₋₈" designa cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ que está sustituido con halógeno, incluyendo pero sin limitación, clorociclopropiloxi y clorociclohexiloxi.

De manera similar, "halo-cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆" designa halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈ que está unido al resto de la molécula mediante alq(en/in)iloxi C₁₋₆.

El término "alq(en/in)iloxi C₁₋₆" designa alq(en/in)ilo C₁₋₆ que está unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

De manera similar, "cicloalq(en)iloxi C₃₋₈" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ilo que está unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

El término "arilo" designa sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos que se seleccionan del grupo integrado por fenilo, naftilo, tiofeno, furano, benzotiofeno y benzofurano.

El término "aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" designa aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆ donde el resto arilo está opcionalmente sustituido, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo integrado por halógeno, ciano, alq(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalq(en)ilo C₃₋₈, cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈, halo-cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆, alq(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆.

74

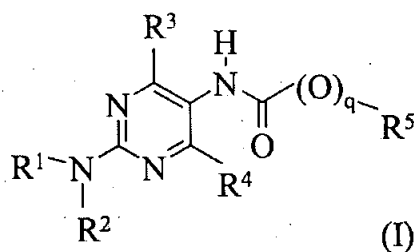
De manera similar, "arilo opcionalmente sustituido" designa arilo donde el arilo está opcionalmente sustituido, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo integrado por halógeno, ciano, alq(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalq(en)ilo C₃₋₈, cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈, halo-cicloalq(en)il C₃₋₈- alq(en/in)ilo C₁₋₆, alq(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalq(en)il C₃₋₈- alq(en/in)iloxi C₁₋₆.

En las expresiones "cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆", "aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆" y "cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆", los términos "alq(en/in)ilo C₁₋₆", "cicloalq(en)ilo C₃₋₈", "arilo" y "alq(en/in)iloxi C₁₋₆" son según se definieron anteriormente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina sustituida los cuales son potentes abridores de los canales de potasio de KCNQ.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general I o sus sales:



donde: q es 0 o 1;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo integrado por

75

hidrógeno y aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, siempre que R¹ y R² no sean ambos hidrógeno, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alq(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalq(en)ilo C₃₋₈, halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈, alq(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalq(en)iloxi C₃₋₈, cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ y halo-cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, siempre que R³ y R⁴ no sean ambos hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo integrado por alq(en/in)ilo C₁₋₁₀, cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆, aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

En una modalidad del compuesto de fórmula 1, q es 0.

En otra modalidad del compuesto de fórmula 1, q es 1.

En otra modalidad del compuesto de fórmula I R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno y aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, siempre que R¹ y R² no sean ambos hidrógeno.

En otra modalidad del compuesto de fórmula I R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo; en otra modalidad dicho otro heteroátomo es

26

oxígeno; en otra modalidad dicho anillo es un anillo de 6 miembros; en otra modalidad dicho anillo es un anillo de morfolina.

En otra modalidad del compuesto de fórmula I R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de amino y alq(en/in)ilo C_{1-6} , preferentemente metilo.

En otra modalidad del compuesto de fórmula I R^5 se selecciona del grupo integrado por alq(en/in)ilo C_{1-10} , cicloalq(en)il C_{3-8} -alq(enlin)ilo CH, aril-alq(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido

Otra modalidad se refiere a un compuesto de fórmula 1 como la base libre o su sal, dicho compuesto se selecciona de los compuestos del siguiente esquema:

Ejemplo no	Nombre
1a	<i>N</i> -[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]- 2-ciclopentilacetamida
1b	<i>N</i> -[4-amino-6-metil- 2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-3, 3-dimetilbutiramida
1c	[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-amida del ácido hexanoico
1d	<i>N</i> -[4-amino-6-metil- 2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida
1e	<i>N</i> -[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]- 2-(3-clorofenil)-acetamida
2a	2-ciclopentil- <i>N</i> -(4,6-dimetil- 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida
2b	<i>N</i> -(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-3,3-dime

tilbutiramida

2c *N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida*

2d *2-(3, 4-difluorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)- acetamida*

2e *N-(4,6-dimetil- 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-acetamida*

2f *(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-amida del ácido hexanoico*

Cada uno de estos compuestos se considera una modalidad específica y puede estar sujeto a reivindicaciones individuales.

La presente invención además comprende sales de los compuestos de la invención, típicamente, sales aceptables para uso farmacéutico. Las sales de la invención incluyen sales de adición de ácido, sales metálicas, sales de amonio y amonio alquilado.

Las sales de la invención son preferentemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención son preferentemente sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la invención formadas con ácido no-tóxico. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos como así también ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similar. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico,

78

cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin acético, como así también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similar. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico aceptables para uso farmacéutico incluyen las sales aceptables para uso farmacéutico mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977,66,2, el cual se incorpora a la presente como referencia.

Además como sales de adición de ácido se encuentran los hidratos, los cuales se pueden formar con los presentes compuestos.

Ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similar.

Ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, ter-butil-, tetrametilamonio y similar.

Más aún, los compuestos de esta invención pueden existir en forma no solvatada como así también en forma solvatada con disolventes aceptables para uso farmacéutico tal como agua, etanol y similar. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y es la intención que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros), como isómeros separados, puros o parcialmente purificados y cualquiera de sus mezclas incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas se pueden resolver dentro de las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos dentro de las antípodas ópticas se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención además pueden resolverse dentro de sus antípodas ópticas, por ej., mediante cristalización fraccional. Los compuestos de la presente invención se pueden resolver por la formación de derivados diastereoméricos. Otros métodos para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica, también se pueden utilizar. Estos métodos incluyen los mencionados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, New York (1981). Los compuestos ópticamente activos además se pueden preparar a partir de material de partida ópticamente activos o por síntesis estereoselectiva.

Más aún, cuando un enlace doble o un sistema de anillo total o parcialmente saturado está presente en la molécula se pueden formar isómeros geométricos. Es la intención que cualquier isómero geométrico, sean isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas se incluyan dentro del alcance de la invención. De igual modo, las moléculas que

tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos, además están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Más aún, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y es la intención de que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

La invención además abarca profármacos de los presentes compuestos, los cuales al administrarse se someten a conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general 1, los cuales son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido de la fórmula 1. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención además abarca metabolitos activos de los presentes compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen afinidad para el subtipo del receptor de KCNQ2 con una EC50 inferior a 15000nM tal como inferior a 10000nM según se mide por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal de KCNQ2" el cual se describe a continuación. Una modalidad se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen afinidad para el subtipo del receptor KCNQ2 con una EC50 inferior a 2000nM tal como inferior a 1500nM según se midió por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal de KCNQ2" el cual se describe a

continuación. Para una mayor ilustración sin limitación, una modalidad de la invención se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen afinidad para el subtipo del receptor KCNQ2 con una EC₅₀ inferior a 200nM tal como inferior a 150nM según se midió por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal de KCNQ2" el cual se describe a continuación.

Una modalidad se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen una ED₅₀ inferior a 15 mg/kg en el ensayo de "Electroshock máximo" el cual se describe a continuación. Para una mayor ilustración sin limitación, una modalidad de la invención se refiere a estos compuestos que tienen una ED₅₀ inferior a 5 mg/kg en el ensayo de "Electroshock máximo" el cual se describe a continuación.

Una modalidad se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen una ED₅₀ inferior a 5 mg/kg en el ensayo "Ensayo de umbral para la crisis convulsiva eléctrica" y "Ensayo de umbral para la crisis convulsiva química" el cual se describe a continuación.

Una modalidad se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen pocos o insignificantes efectos colaterales en materia clínica. De este modo, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención se prueban en los modelos de las acciones sedativas, hipodérmicas y atáxicas no deseadas.

Una modalidad se refiere a estos compuestos de fórmula I que tienen un índice terapéutico grande entre la eficacia anticonvulsiva y los efectos colaterales tal como desequilibrio de la actividad locomotriz o efectos atáxicos como los registrados por el rendimiento sobre un rodillo rotativo. Se espera que estos compuestos sean tolerados en pacientes que permitan altas dosis a ser utilizadas

antes de observarse los efectos colaterales. Por lo tanto el cumplimiento con la terapia será bueno y se podrá permitir la administración de altas dosis haciendo el tratamiento más eficaz en pacientes que de otro modo tendrían efectos colaterales con otros medicamentos.

Como ya se mencionó, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efectos sobre los canales de potasio de la familia de KCNQ, en particular la subunidad de KCNQ2, y de este modo se consideran útiles para el incremento del flujo iónico en un canal de potasio dependiente de la tensión en un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de la invención se consideran aplicables en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que responde a un flujo iónico incrementado en un canal de potasio tal como los canales iónicos de potasio de la familia de KCNQ. Este trastorno o enfermedad es preferentemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden administrar como el único compuesto terapéuticamente eficaz.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una terapia de combinación, es decir los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros compuestos terapéuticamente eficaces que tienen por ej., propiedades anti-convulsivas. Los efectos de estos otros compuestos que tienen propiedades anti-convulsivas puede incluir pero sin limitación actividades de:

- canales iónicos tal como los canales de sodio, potasio o calcio.

83

- los sistemas de aminoácidos de excitación, por ej., bloqueo o modulación de los receptores de NMDA
- los sistemas neurotransmisores inhibidores por ej., mejoramiento de la liberación de GABA, o bloque de la recaptación de GABA o
- efectos de estabilización de la membrana.

Los medicamentos anti-convulsivos corrientes incluyen, pero sin limitación, tiagabina, carbamazepina, valproato de sodio, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoin, topiramata, zonisamida como así también miembros de la clase de benzodiazepina y barbiturato.

Un aspecto de la invención aporta un compuesto de fórmula I o su sal para uso como medicamento.

En una modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal en un método de tratamiento.

Una modalidad de la invención aporta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o su sal y uno o más vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico. La composición puede comprender cualquiera de las modalidades de fórmula I según se describió anteriormente.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para aumentar el flujo iónico en un canal de potasio de un mamífero tal como un ser humano.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es responsable de un flujo iónico aumentado en un canal de potasio, dicho trastorno o enfermedad es preferentemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde un abridor del canal de potasio de KCNQ tal como un abridor del canal de potasio de KCNQ2 es beneficioso. Típicamente, este trastorno o enfermedad se selecciona del grupo integrado por trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor por migraña, otros trastornos de dolor, tal como dolor por cáncer, trastornos neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia de la nicotina, abstinencia de etanol o trastornos de audición, tal como tinnitus.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos convulsivos.

Típicamente, los trastornos convulsivos a ser tratados se seleccionan del grupo integrado por crisis epilépticas agudas, convulsiones, estados epilépticos y epilepsia tal como síndromes epilépticos y crisis epilépticas.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

85

Típicamente, los trastornos de ansiedad a ser tratados se seleccionan del grupo integrado por ansiedad y trastornos y enfermedades relacionadas con ataques de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés pos-traumático, trastornos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de adaptación, ansiedad por rendimiento, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido una afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor neuropático y trastornos del dolor por migraña.

Típicamente, el dolor neuropático y los trastornos del dolor por migraña a ser tratados se seleccionan del grupo integrado por alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con neuralgia trigémina y dolor neuropático relacionado con migraña.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

86

Típicamente los trastornos neurodegenerativos a ser tratados se seleccionan del grupo integrado por enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de la rubéola, virus herpes, borrelia y patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por trauma, estados de hiperexcitación neuronal tal como en el caso de abstinencia o intoxicación por medicamentos y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tal como polineuropatías y polineuritis.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos bipolares o trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del sueño; tal como insomnio.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de fibromialgia, un trastorno motriz o trastorno del movimiento, espasmos, mioquimia o incontinencia urinaria.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o su sal para la preparación de una composición farmacéutica para el

27

tratamiento de apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia de la nicotina, abstinencia de etanol o trastornos de audición, tal como tinnitus.

El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente en relación con una enfermedad o trastornos incluye además la prevención, inhibición y alivio según pueda ser el caso.

La invención aporta compuestos que muestran el efecto en uno o más de los siguientes ensayos:

- "Eflujo relativo a través del canal de KCNQ2"

el cual es una medición de la potencia del compuesto en el canal específico

- "Máximo electroshock"

el cual es una medición de las convulsiones inducidas por la estimulación del SNC no-específico por medios eléctricos

- "crisis convulsivas inducidas por pilocarpina"

Las crisis convulsivas inducidas por pilocarpina a menudo son difíciles de tratar con muchos medicamentos anticonvulsivos existentes y de este modo reflejan un modelo de "crisis convulsivas resistentes al fármaco"

- "Ensayo de umbral para la crisis convulsiva eléctrica" y

"Ensayo de umbral para la crisis convulsiva química"

Estos modelos miden el umbral en el cual las convulsiones se inician, siendo de este modo modelos que detectan si los compuestos podrían retardar la iniciación de la crisis convulsiva.

- "Activación de la amígdala"

el cual se utiliza como medición del avance de la enfermedad, ya que en animales normales las crisis convulsivas en este modelo se vuelven más severas a medida que el animal recibe más estimulaciones.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención además se refiere a una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención o sus sales se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico, sea en dosis simples o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico como así también con cualquier otro adyuvante o excipiente conocido de acuerdo con las técnicas convencionales tal como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19° Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisterna, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), se prefiere la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza o enfermedad a ser tratada y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas formadas por la combinación del compuesto de la invención y los vehículos aceptables farmacéuticos luego se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración reveladas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Los compuestos de esta invención se utilizan, en general, como la sustancia libre o como su sal aceptable para uso farmacéutico. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, estas sales se preparan de un modo convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido aceptable para uso farmacéutico. Ejemplos representativos se mencionaron anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen por ej., cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos, gránulos y comprimidos oblongos por ej. colocados en cápsulas de gelatina dura en forma de polvo o gránulo por ej., en diversas formas geométricas. Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden preparar con recubrimientos tal como recubrimientos entéricos o se pueden formular para aportar liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen por ej., soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

90

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tal como cápsulas o comprimidos, cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y el cual puede incluir un excipiente adecuado. Más aún, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no-acuoso, o una emulsión líquida aceite-en-agua o agua-en-aceite.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, éteres de alquilo inferior de celulosa, almidón de maíz, almidón de papa, gomas y similar. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua.

El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como gliceril monoestereato o gliceril distereato, solo o en mezcla con una cera.

Cualquier adyuvante o aditivo usualmente utilizado para estos fines tal como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., se puede utilizar siempre que sea compatible con los ingredientes activos.

La cantidad de vehículo sólido puede variar pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. si se utiliza un vehículo líquido,

el

la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una solución o suspensión líquida acuosa o no-acuosa.

Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes o diluyentes ordinarios y a continuación comprimiendo la mezcla en una máquina de comprimido convencional.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no-acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones como así también polvos estériles a ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables puntuales además se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Para administración parenteral, se pueden emplear las soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben tener el buffer convenientemente controlado si fuera necesario y el diluyente líquido primero debe tornarse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles por técnicas estándar conocidas por los expertos en el arte.

Las soluciones para inyecciones se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para

inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y colocándola en ampollas o recipientes adecuados. Cualquier aditivo adecuado utilizado convenientemente en la técnica se puede agregar, tal como agentes de la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica está en el rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y con mayor preferencia desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrado en una o más dosificaciones tal como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, del sexo, edad, peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad del trastorno o enfermedad tratada y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes a los expertos en la técnica.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación típica para administración oral una o más veces por día tal como 1 a 3 veces por día contiene de 0,01 a aproximadamente 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, y con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales tal como intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1) Comprimidos que contienen 5,0 mg de un compuesto de la invención calculados como la base libre:

Compuesto de la invención	5,0 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnesio	0,84 mg

2) Comprimidos que contienen 0,5 mg de un compuesto de la invención calculados como la base libre:

Compuesto de la invención	0,5 mg
Lactosa	46,9 mg
Almidón de maíz	23,5 mg
Povidona	1,8 mg

Celulosa microcristalina	14,4 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

Compuesto de la invención	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxi propilcelulosa	15 mg
Glicerol	50mg
metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 ml
Sabor	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua	ad 1 ml

4) Solución para inyección que contiene por mililitro:

Compuesto de la invención	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido acético	0,05 mG
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua	ad 1ml

Por la expresión un compuesto de la invención se entiende cualquiera de las modalidades de la fórmula I según se describe en la presente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la invención según se describe a continuación.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención de la fórmula general 1, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y q son como se definieron anteriormente se pueden preparar mediante los métodos conforme se representaron en los esquemas y según se describen a continuación.

En los compuestos de las fórmulas generales I - XX, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y q son según se definieron en la fórmula 1.

Para los compuestos que pueden existir como equilibrio entre dos o más tautómeros, sólo un tautómero está representado en los esquemas, si bien puede no ser el tautómero más estable. Estos compuestos incluyen, pero sin limitarse hidroxipirimidinas de la fórmula general IX, X, XVII, XVIII como bien saben los químicos expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales II, III, VII, VIII, IX, X, XI, XIV, XVI, XVII, XIX y XX se obtienen o bien de fuentes comerciales, o se preparan mediante métodos estándar conocidos por los químicos expertos en la técnica.

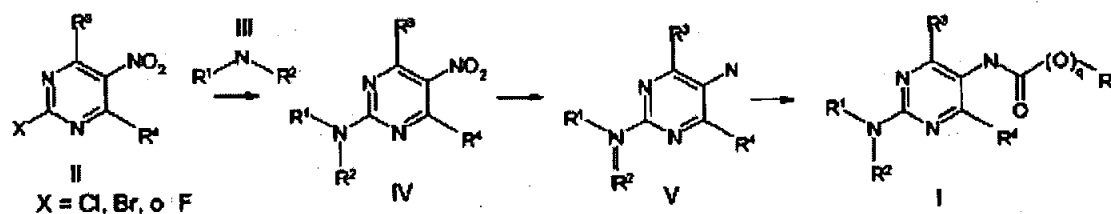
Los compuestos de la fórmula general IV (Esquema 1) se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general II con aminas de la fórmula general III con o sin el agregado de bases, tal como trialkilaminas, carbonato de potasio o sodio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, temperatura de reflujo o a temperatura superior bajo irradiación de microondas en un recipiente sellado.

Los compuestos de la fórmula general V se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general IV, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino, con agentes reductores adecuados tal como zinc o polvo de hierro en presencia de ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico acuoso, o por gas de hidrógeno o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono activado en disolventes adecuados tal como metanol, etanol, acetato de etilo o tetrahidrofurano, a temperaturas convenientes o bajo irradiación ultrasónica. En forma alternativa, se pueden utilizar cloruro de estaño (II) o ditionita de sodio como agentes reductores en condiciones bien conocidas por los químicos expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general V con reactivos electrofílicos adecuados, tal como, pero sin limitaciones, fluoruros de ácido carboxílico sustituidos adecuados, cloruros de ácido carboxílico, bromuros de ácido carboxílico, yoduros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico, ésteres activados, cloroformatos, y con o sin el agregado de bases, tal como piridina, trialkilaminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo,

dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o éter dietílico, a temperaturas adecuadas, tal como temperatura ambiente, temperatura de reflujo o a temperatura superior en un recipiente sellado bajo irradiación de microondas. Los ésteres activados y los anhídridos de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos sustituidos adecuadamente en condiciones conocidas para los químicos expertos en la técnica, por ejemplo según lo describe F. Albericio & L.A. Carpino, en "Coupling reagents and activation" en *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, págs. 104-126, Academic Press, New York, 1997. Los haluros de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos sustituidos adecuadamente por activación con reactivos tal como, pero sin limitaciones, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo o trioduro de fósforo en condiciones bien conocidas por los químicos expertos en la técnica.

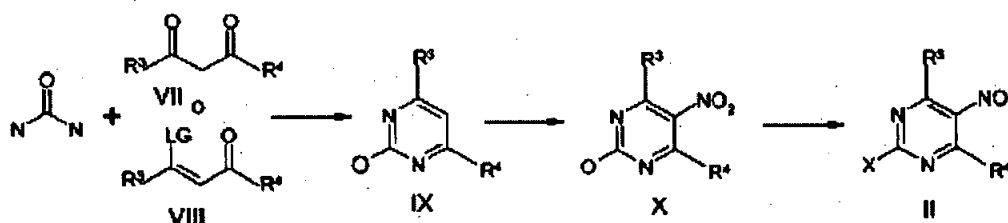
ESQUEMA I



Los compuestos de la fórmula general II se pueden preparar según lo delineado en el Esquema 2. Los compuestos de la fórmula general IX se prepararon por condensación de urea con compuestos VII de 1,3-dicarbonilo o sus equivalentes tal como compuestos VIII de carbonilo insaturado en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o etanol, con o sin el agregado de catalizador tal como ácidos clorhídrico, sulfúrico, metansulfónico o polifosfórico o ácidos Lewis a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, temperatura de reflujo o a temperatura superior bajo irradiación de

microondas en un recipiente sellado. Los compuestos de la fórmula general X se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general IX. Mediante reacciones de nitración conocidas por los químicos expertos en la técnica, tal como la reacción con ácido nítrico concentrado, nitrito de sodio o nitrato de sodio, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico concentrado o sus mezclas, a temperaturas apropiadas, por ejemplo según se describe en P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" en Aromatic substitutions, págs. 48-56, Butterworths Scientific Publications, Londres, 1959. Los compuestos de la fórmula general X se pueden convertir en compuestos de la fórmula general II mediante los métodos conocidos por los químicos expertos en la técnica tal como reacción de clorinación o brominación con oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo. Los compuestos de la fórmula general II, donde X es flúor o yodo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general II, donde X es cloruro o bromuro, por la reacción de intercambio de halógeno con los reactivos apropiados tal como ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, yoduro de sodio, fluoruro de potasio en condiciones conocidas por los químicos expertos en la técnica.

Esquema II

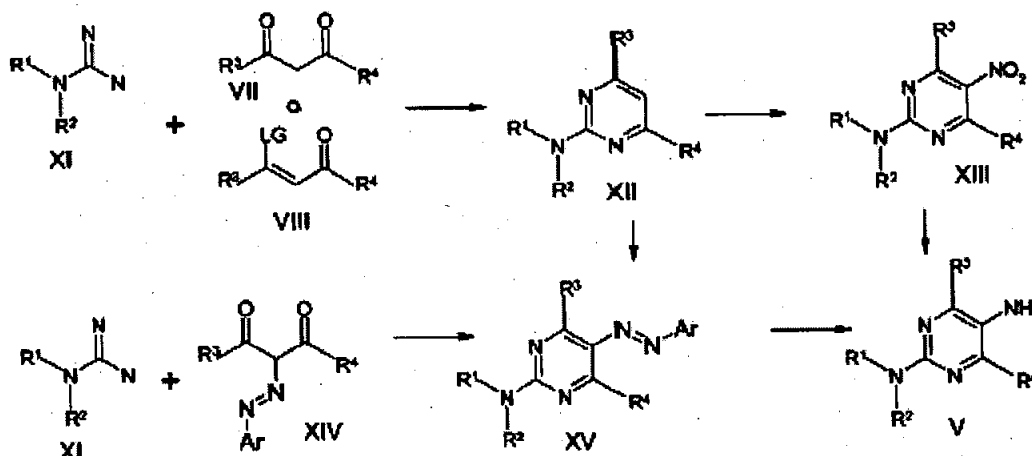


Los compuestos de las fórmulas generales XII y XV (Esquema 3) se pueden preparar a partir de guanidinas sustituidas en forma apropiada de la fórmula general XI por reacción de condensación con compuestos de 1,3-

99

dicarbonilo o sus compuestos de carbonilo insaturado equivalentes de las fórmulas generales VII, VIII (donde LG es un grupo saliente adecuado tal como alcoxi o dialquilamino) o XIV en condiciones según se describen en el Esquema 2 para la preparación de los compuestos de la fórmula general IX. Los compuestos de la fórmula general XII se pueden convertir en compuestos de la fórmula general XV mediante acoplamiento diazo bien conocido por los expertos en la técnica. En forma alternativa, los compuestos de la fórmula general XV pueden ser nitrados según se describió en el Esquema 2 para la preparación de los compuestos de la fórmula general X. Los compuestos de la fórmula general V se pueden preparar a partir de los compuestos de las fórmulas generales XIII o XV, reduciendo el grupo nitro o grupo diazo, respectivamente, a un grupo amino, en las condiciones descritas anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula general V en el Esquema 1.

Esquema 3



En particular, la condensación de las guanidinas sustituidas de la fórmula general XI con cetoésteres o cetoácidos de la fórmula general XVI (Esquema 4) en las condiciones descritas anteriormente en el Esquema 3 pueden conducir a la formación de los compuestos de la fórmula general XVII, los cuales pueden ser

100

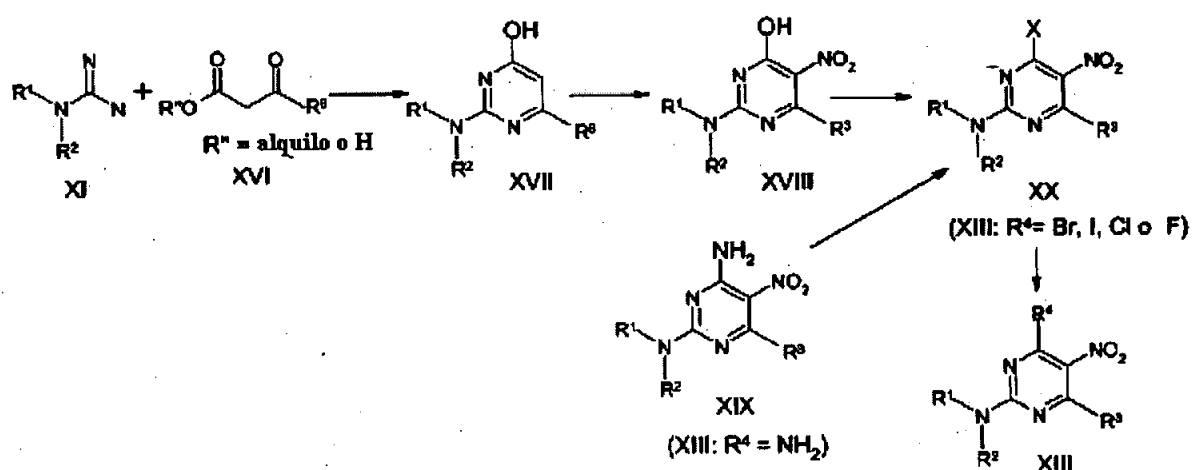
nitrados en las condiciones descritas anteriormente para dar los compuestos de la fórmula general XVIII. El grupo hidroxilo en XVIII se puede convertir en los compuestos de la fórmula general XX (XIII donde R^4 es halógeno) por la reacción de halogenación en las condiciones descritas anteriormente para la preparación de compuestos con la fórmula general II. En forma alternativa, los compuestos de la fórmula general XX (XIII donde R^4 es halógeno) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XIX (XIII donde R^4 es amino) por la reacción de diazotización seguido de la sustitución nucleofílica en presencia del anión de halógeno apropiado en condiciones bien conocidas por los químicos expertos en la técnica. Los compuestos de la fórmula general XIII, donde R^4 es alq(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalq(en)ilo C_{3-8} , cicloalq(en)il C_{3-8} -alq(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alq(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalq(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalq(en)il C_{3-8} -alq(en/in)ilo C_{1-6} , se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XX (XIII donde R^4 es halógeno) por medio de reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por los químicos expertos en la técnica, tal como acoplamiento Negishi (E.-I. Negishi, A.O. King & N. Okukado, J.Org.Chem., 1977, 42, 1821), acoplamiento Sonogashira (K. Sonogashira, Y. Tohda y N. Hagihara, Tet.Lett., 1975, 16,4467), u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas de metal de transición tal como reacciones catalizadas de cobre (W. Dohle, D.M. Lindsay y P. Knochel, Org.Lett., 2001. 3, 2871).

Además, los compuestos de la fórmula general XIII, donde R^4 es ciano, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XX (XIII donde R^4 es halógeno) por medio de reacciones de cianación catalizadas con níquel conocidas por los expertos en la técnica por ejemplo según se describe en L. Cassar, J.Organomet.Chem., 1973,54, C57-C58.

101

Más aún, los compuestos de la fórmula general XIII, donde R_4 es alq(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalq(en)iloxi C_{3-8} o cicloalq(en)il C_{3-8} - alq(en/in)iloxi C_{1-6} , se pueden preparar a partir de los compuestos de general fórmula XX (XIII donde R^4 es halógeno) por la reacción de alcoholatos de litio, sodio o potasio adecuados o alcoholes en presencia de una base tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, hidruro de litio, sodio o potasio, y con o sin el agregado de un catalizador tal como sulfato de cobre, en un disolvente adecuado tal como dioxano, a temperaturas adecuadas, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Esquema 4



Los alquinos preparados por las reacciones de Sonogashira se pueden reducir a alquenos o alcanos por la reducción con gas de hidrógeno o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono activado o platino sobre carbono activado en disolventes adecuados tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas por ejemplo según se describe en S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" en Comprehensive Organic Synthesis, v. 8, págs. 417-442, Pergamon Press, 1991.

Preparación de los Compuestos de la Invención

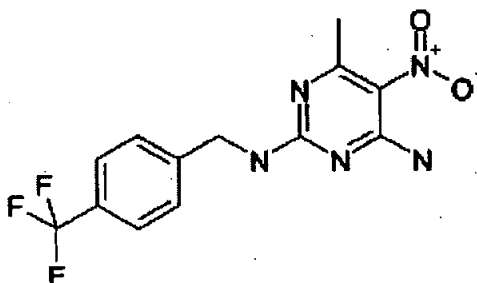
Ejemplos

Los datos de LC-MS analíticos se obtuvieron sobre un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con foto ionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A1SLC-10A LC. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry columna C18 con 3,5 μm de tamaño de partícula; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elusión con gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 minutos y con un caudal de 2 ml/minuto. Los tiempos de retención (tR) se expresan en minutos.

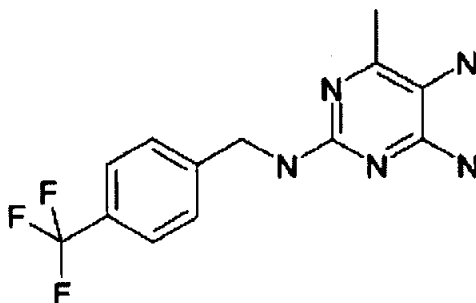
Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz sobre un instrumento Bruker Avance ORX500. Se utilizó dimetil sulfóxido deuterado (99,8% D) como disolvente. Se utilizó tetrametilsilano como estándar de referencia interna. Los valores de cambio químico se expresaron en valores ppm con relación a tetrametilsilano. Las siguientes abreviaturas se utilizaron para multiplicidad de las señales de RMN: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y br = singulete ancho.

Los experimentos de microondas se realizaron en recipientes o reactores de proceso sellados utilizando un Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry o un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Cuando una reacción se calentó en un instrumento de microondas, se enfrió hasta 25°C antes del próximo paso de proceso.

Preparación de intermedios

6-metil-5-nitro-N²-(4-trifluorometilbencil)-pirimidina- 2,4-diamina

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-5-nitropirimidin-4-ilamina (300 mg, 1,591 mmol), 4-trifluorometilbencilamina (369 mg, 2,107 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y trietilamina (0,5 ml) se flasheó con argón, se selló en el recipiente de proceso Emrys y se calentó a 120°C durante 2 min bajo irradiación de microondas. La suspensión obtenida se apagó con 10% de carbonato de sodio acuoso (2 ml) y los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida. Se agregaron metanol (5 ml) y agua (100 ml) al residuo. El producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 490 mg de un sólido color amarillo. Rendimiento 94%. LC-MS (m/z) 328,1 (MH⁺); t_R = 2,58. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): ca. 3:1 mezcla de dos rotámeros, 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, NH₂), 8,0 (s, 1,5H, NH₂), 8,17 (t, 0,25H, NH), 8,48 (t, 0,75H, NH).



6-metil-N²-(4-trifluorometilbencil)-pirimidina-2, 4, 5-triamina.

A una solución vigorosamente agitada de 6-metil-5-nitro-N²-(4-trifluorometilbencil)-pirimidina-2,4-diamina (450 mg, 1,376 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y ácido acético (5 ml) sobre un baño acuoso frío, se agregó polvo de zinc (tamaño de partícula < 10 micrones, 5 g) en porciones en 2 min. El baño acuoso se eliminó y se agregó más polvo de zinc (2 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y se apagó con 10% de carbonato de sodio acuoso hasta pH>8. La suspensión obtenida se extrajo con acetato de etilo (10 veces). La solución orgánica combinada se filtró mediante un tapón de gel de sílice (10 g) y eluyó con 20% en acetato de etilo para dar 430 mg de aceite color amarillo pálido después de la evaporación. El producto se solidificó después de secar al vacío. Rendimiento 100%. Se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. LC-MS (m/z) 298,1 (MH⁺); tR = 1,68. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,02 (s, 3H), 3,1-3,8 (br, NH₂ + H₂O), 4,43 (d, 2H), 5,88 (br, 2H), 6,26 (t, 1 H, NH), 7,48 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

Cloruro de 3-clorofenilacetilo.

Se calentó a reflujo ácido 3-clorofenilacético (19,7 g) en cloruro de tionilo (100 ml) durante 3 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo oleoso

105

obtenido se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 4,12 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H).

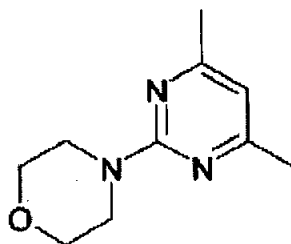
Los siguientes cloruros de ácido se prepararon en forma análoga a partir de los correspondientes ácidos:

Cloruro de 3,4-difluorofenilacetilo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 4,10 (s, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,17 (dt, 1 H).

Cloruro de 3-fluorofenilacetilo.

El compuesto del título se utilizó en el próximo paso sin caracterización.

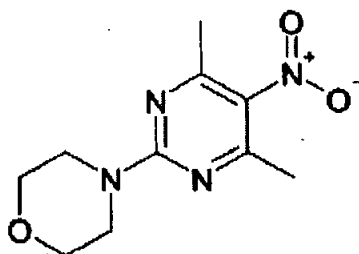


4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-morfolina.

A una suspensión de bromhidrato de morfolinformamidina (2,0 g, 9,52 mmol) en etanol (6 ml) se agregaron ter-butóxido de potasio (1,068 g, 9,52 mmol) luego acetilacetona (2 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se flasheó con argón, se selló en el recipiente de proceso Emrys y se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 5 min. Después de enfriarla se apagó con acetato de

106

etilo (50 ml), se filtró mediante tapón de SiO₂ (5 g) y se eluyó con acetato de etilo. Los volátiles se eliminaron al vacío a 70°C para dar 1,65 g de aceite color marrón claro que se solidificó durante la noche. Rendimiento 90%. LC-MS (m/z) 193,9 (MH⁺); t_R = 0,71. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 6H), 3,62 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,44 (s, 1 H).

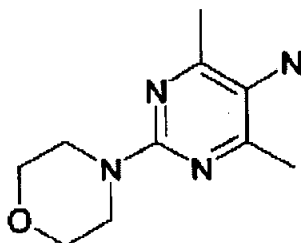


4-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-il)-morfolina

Método A. A una solución agitada de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-morfolina (8,94 g, 46,3 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) se agregó vapor de ácido nítrico (5,75 ml, 3 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 min luego se agregó más ácido nítrico (3,8 ml, 2 eq.). Después de 15 min adicionales a 70° se enfrió y se vertió por pequeñas porciones dentro de una mezcla de hielo y solución de hidróxido de sodio (44g) en agua (200 ml). El producto se separó por filtración para dar 0,637 g de sólido color amarillo. Rendimiento 6%. LC-MS (m/z) 239,0 (MH⁺); t_R = 2,76.

Método B. A una solución agitada tibia (65°C) de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-morfolina (4 g, 20,7 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) se agregó nitrato de sodio (3,52 g, 41,4 mmol). Después de 3 horas se agregó más nitrato de sodio (1,8 g, 20,7 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a 65° durante la noche. Se vertió cuidadosamente en porciones dentro de 10% de carbonato de sodio acuoso (600 ml) y el producto se separó por filtración. Rendimiento 1,637 g, 33%. LC-MS

(m/z) 238,9 (MH⁺); t_R = 2,70. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,44 (s, 6H), 3,65 (m, 4H), 3,83 (m, 4H).



4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilamina.

La suspensión de 4-(4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-il)-morfolina (2,2 g, 9,23 mmol), 5% de paladio sobre carbono activado (50% húmedo, 1,09 g), formiato de amonio (8,76 g) se selló en el recipiente de proceso Emrys y se calentó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 2 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo se trató con acetato de etilo y se filtró para dar 1,62 g del producto cristalino naranja después de la evaporación al vacío. Rendimiento 84%. LC-MS (m/z) 208,9 (MH⁺); t_R = 0,44. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,2 (s, 6H), 3,44 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 4,19 (br, 2H, NH₂).

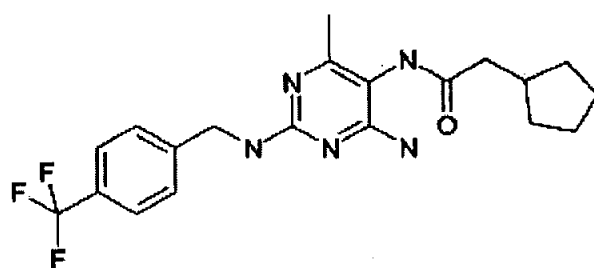
Compuestos de la Invención

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención se pueden formar fácilmente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

Ejemplo 1

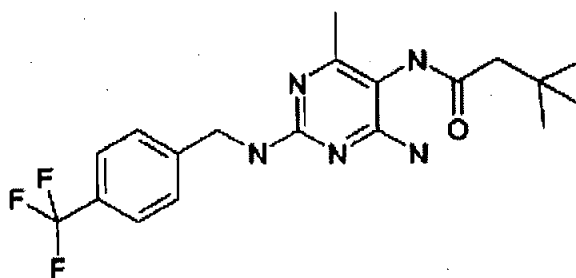
1a N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-ciclopentilacetamida.

108



A una solución agitada fría (baño acuoso/hielo) de 6-metil-N²-(4-trifluorometil-bencil)-pirimidina-2,4,5-triamina (119 mg, 0,401 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se agregó cloruro de ciclopentilacetilo (59 mg, 0,402 mmol) gota a gota en 2 min. Se eliminó el baño frío y se continuó la agitación durante 20 min. La suspensión obtenida se apagó con agua (85 ml) y 10% de carbonato de sodio acuoso (0,5 ml). Los volátiles orgánicos se eliminaron a presión reducida, se agregó acetato de etilo (0,5 ml) y la mezcla se apagó con heptano (20 ml). La suspensión bifásica obtenida se filtró. El producto se lavó con agua y heptano, se secó al vacío para dar 40 mg de sólido color amarillo pálido. Rendimiento 25%. LC-MS (m/z) 408,3 (MH⁺); t_R = 2,11. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,17 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 2,2 (m, 1 H), 2,25 (d, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,96 (br, 2H, NH₂), 6,96 (br, 1 H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,57 (s, 1 H, NHCO).

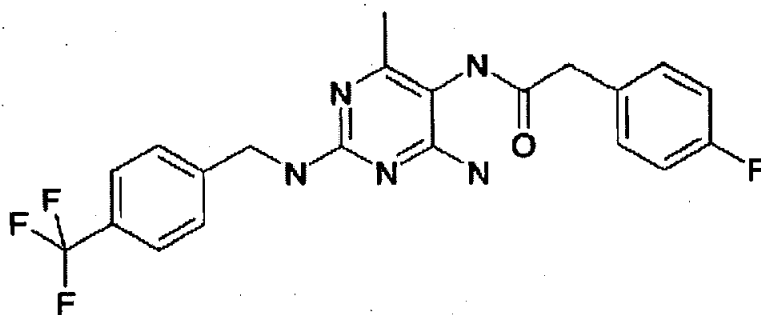
1b N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida.



A una solución agitada fría (baño acuoso/hielo) de 6-metil-N²*(4-trifluorometil-bencil)-pirimidina-2,4,5-triamina (341 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (7,5 ml), se agregó cloruro de ter-butilacetilo (0,16 ml, 1,15 mmol) gota a gota en 2 min. El baño frío se eliminó y se continuó con la agitación durante 45 min. La mezcla de reacción obtenida se vertió de la columna SCX (10 g, forma H⁺), se lavó con acetonitrilo (20 ml), metanol (100 ml), y el producto se eluyó con NH₃ 4M en metanol (60 ml). Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (20 g) con gradiente de heptano-acetato de etilo para dar 153 mg de sólido. Rendimiento 33,7%. LC-MS (m/z) 395,9 (MH⁺); tR = 2,00. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,02 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,9 (br, 2H, NH₂), 6,97 (br, 1 H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,57 (s, 1 H, NHCO).

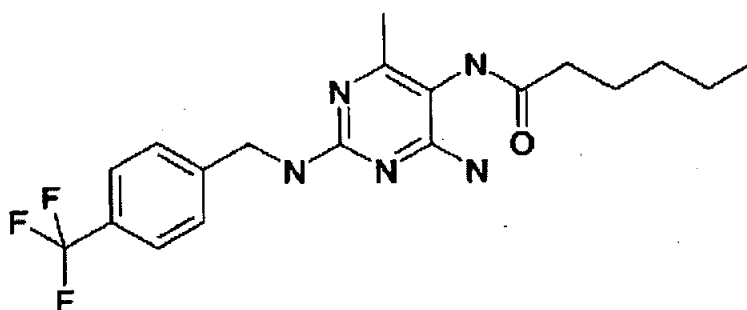
Los siguientes compuestos se prepararon en forma análoga utilizando los correspondientes cloruros de ácido:

1c N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida.



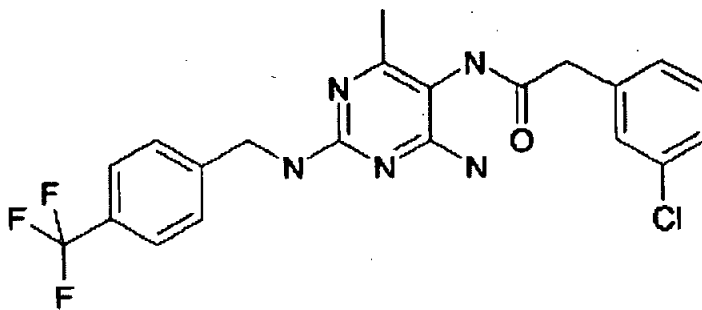
Rendimiento 12%. LC-MS (m/z) 434,3 (MH⁺); tR = 2,07. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,81 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,08 (br, 2H, NH₂), 6,96 (br, 1 H, NH), 7,13 (t, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,83 (s, 1 H, NHCO).

1d [4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-amida del ácido hexanoico.



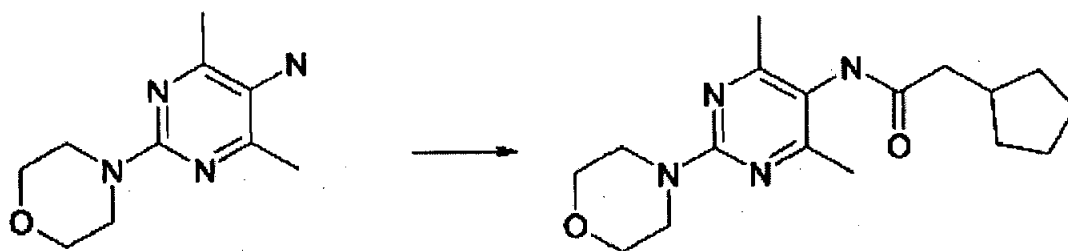
Rendimiento 39,7 mg, 50%. LC-MS (m/z) 396,1 (MH⁺); tR = 2,08. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,56 (qui, 2H), 1,91 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 5,98 (br, 2H, NH₂), 6,95 (br, 1 H, NH), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,55 (s, 1 H, NHCO).

1e N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]- 2-(3-clorofenil)-acetamida.



Rendimiento 45,4 mg, 50%. LC-MS (m/z) 450,1 (MH⁺); tR = 2,17. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,82 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (br, 2H, NH₂), 6,97 (br, 1 H, NH), 7,3 (m, 2H), 7,35 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,49 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,87 (s, 1 H, NHCO).

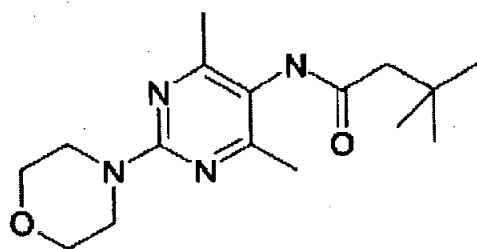
Ejemplo 2



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

A una solución agitada fría (baño acuoso/hielo) de 4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilamina (2,04 g, 9,79 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agregó cloruro de ciclopentilacetilo (1,65 ml, 11,75 mmol). El baño frío se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió en carbonato de hidrógeno y sodio sat. ac. (100 ml) y agua y se filtró. El sólido obtenido se recristalizó a partir de acetonitrilo para dar 1,877 g de sólido incoloro. Rendimiento 60%. LC-MS (m/z) 318,9 (MH^+); t_R = 1,80. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,25 (m, 1 H), 2,28 (d, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,65 (m, 4H).

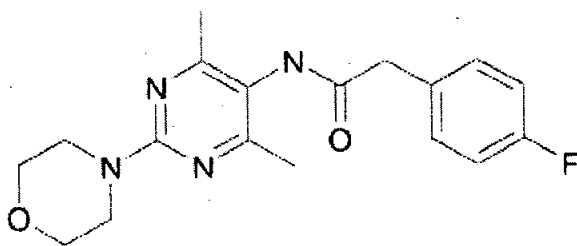
2b N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutiramida.



A una solución de 4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilamina (2,1 g, 10,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y trietilamina (2,9 ml, 20,8 mmol) se agregó cloruro de ter-butilacetilo (2,9 ml, 20,8 mmol) gota a gota. Después de 90 min la mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se lavó con carbonato de hidrógeno y sodio sat. ac. (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ (20g, gradiente heptano-acetato de etilo). El producto bruto obtenido se recrystalizó a partir de tolueno caliente para dar 946 mg de sólido incoloro. Rendimiento 30%. LC-MS (m/z) 307,9 (MH⁺); tR = 1,69. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,04 (s, 9H), 2,16 (s, 6H), 2,19 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 9,13 (s, 1 H).

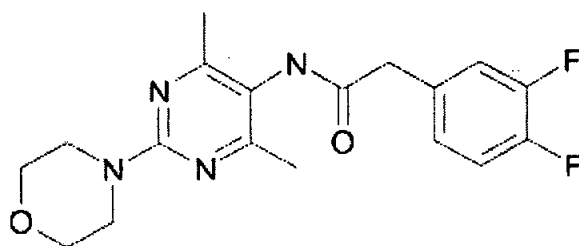
El siguiente compuesto se preparó en forma análoga a partir del correspondiente cloruro de ácido:

2c N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida



El compuesto del título se recrystalizó a partir de acetato de etilo caliente después de purificación por cromatografía flash. Rendimiento 1,193 g, 37%. LC-MS (m/z) 345,1 (MH⁺); tR = 1,81. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,09 (s, 6H), 3,6-3,66 (traslapado m, 10H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 9,42 (s, 1 H).

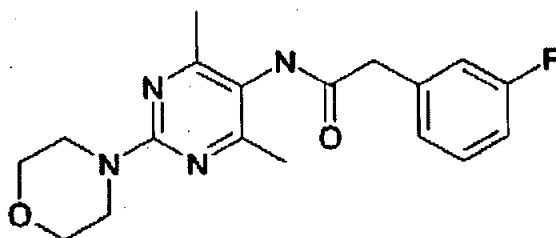
2d 2-(3,4-difluorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-acetamida.



A una solución agitada fría (baño acuoso/hielo) de 4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilamina (52,4 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agregó cloruro de 3,4-difluorofenilacetilo (0,065 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 1 min y se dejó enfriar. Se vertió en la columna SCX (10g, forma H⁺), se lavó con acetonitrilo y metanol y eluyó con NH₃ 4 M en metanol. Después de la evaporación el producto bruto se precipitó a partir de una solución concentrada en acetato de etilo con heptano y se filtró para dar 34 mg de un sólido incoloro. Rendimiento 37%. LC-MS (m/z) 363,3 (MH⁺); t_R = 1,96. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,09 (s, 6H), 3,63 (m, 10H), 7,19 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon en forma análoga utilizando los cloruros de ácido apropiados:

2e N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-acetamida.

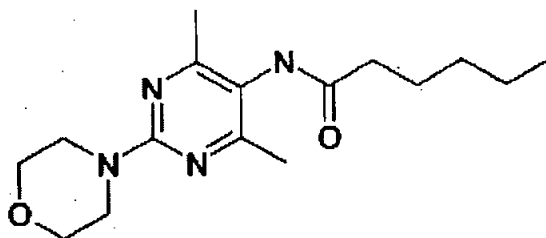


El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ (20 g, gradiente heptano-acetato de etilo). Rendimiento 27 mg, 31 %. LC-MS (m/z) 345,0

114

(MH⁺); tR = 1,83. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,09 (s, 6H), 3,62 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 7,08 (dt, 1 H), 7,18 (traslapado dd, 1 H), 7,19 (traslapado d, 1 H), 7,38 (dt, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

2f (4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-amida del ácido hexanoico



El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ (20 g, gradiente heptano-acetato de etilo). Rendimiento 49 mg, 64%. LC-MS (m/z) 307,2 (MH⁺); tR = 1,84. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 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).

Tabla 1. Reactivos utilizados para la preparación de compuestos.

Nombre	Proveedor	CAS no.	Cat.no.
2-cloro-6-metil-5-nitro-pirimidin-4-ilamina	Pfaltz-Bauer	5453-06-5	A19620
4-trifluorometil-bencilamina	Aldrich	3300-51-4	26,350-8
Zinc (polvo, <10 micrones)	Aldrich	52374-36-4	20,998-8
Cloruro de ciclopentilacetilo	Lancaster	1122-99-2	14562
Cloruro de ter-butilacetilo	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
Bromhidrato de morfolino formamidina	ABCR	157415-17-3	AV19985
Ter-butóxido de potasio	Aldrich	865-47-4	15,667-1
Acetilacetona	Aldrich	123-54-6	P775-4

115

Cloruro de 4-fluorofenilacetilo	Aldrich	459-04-1	46,695-6
Ácido 3-clorofenilacético	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
Formato de amonio	Aldrich	540-69-2	15,626-4
paladio, 5% sobre carbono activado, húmedo	Aldrich	7440-05-3	27,670-7
Ácido 3,4-difluorofenilacético	ABCR	658-93-5	F02874E
Ácido 3-fluorofenilacético	Aldrich	331-25-9	24,804-5

Ensayo in vitro e in vivo

Los compuestos de la invención han sido ensayados y han demostrado ser efectivos en uno o más de los modelos a continuación:

Eflujo relativo a través del canal de KCNQ2

Esto ejemplifica un protocolo de rastreo del KCNQ2 para evaluar los compuestos de la presente invención. El ensayo mide el eflujo relativo a través del canal de KCNQ2 y se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito por Tang et al. (Tang, W. Et. AL, J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331) para los canales de potasio de hERG con las modificaciones descritas a continuación.

Una cantidad adecuada de células CHO que expresan en forma estable los canales de KCNQ2 de compuertas de voltaje se colocaron en placas a una densidad suficiente para dar una capa mono-confluyente el día del experimento. Las células se sembraron el día anterior al experimento y se cargaron con 1 $\mu\text{Ci/ml}$ [86Rb] durante la noche. El día del experimento las células se lavaron con un buffer que contiene HBSS. Las células se pre-incubaron con fármaco durante 30

110

minutos y el eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ se estimuló por una concentración submáxima de KCl 15 mM en la presencia continua del fármaco durante otros 30 minutos. Después de un periodo de incubación adecuado, el sobrenadante se eliminó y se contó en un contador de centelleo líquido (Tricarb). Las células se lisaron con NaOH 2 mM y la cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$ se contó. El eflujo relativo se calculó $((\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{\text{cmpd}} / (\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{\text{hsmM KCl}}) * 100 - 100$.

Los compuestos de la invención tienen una EC_{50} inferior a 20000 nM, en la mayoría de los casos inferior a 2000 nM y en muchos casos inferior a 200 nM. En consecuencia, los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con los canales de potasio de la familia de KCNQ.

Registros electrofisiológicos de patch-clamp

Las corrientes de KCNQ2 activadas por voltaje se registraron a partir de células CHO de mamíferos mediante el uso de técnicas de registros de patch-clamp convencionales en la configuración de patch-clamp de célula completa (Hamill OP et.al. Pflügers Arch 1981; 391: 85-100). Las células CHO con expresión estable de los canales de KCNQ1 activados por tensión se desarrollaron en condiciones de cultivo celular normal en incubadoras de CO_2 y se utilizaron para registros electrofisiológicos 1 a 7 días después de puestas en placas. Los canales de potasio de KCNQ2 se activaron por etapas de voltaje hasta + 80 mV en incrementos de 5-20 mV (o con un protocolo de rampa) a partir de una membrana que porta potencial entre - 100 mV y - 40 mV (Tatulian L et al. J Neuroscience 2001; 21 (15): 5535-5545). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los

compuestos se evaluaron sobre varios parámetros de la corriente de KCNQ2 activada por voltaje. Se estudiaron especialmente los efectos sobre el umbral de activación para la corriente y sobre la corriente máxima inducida.

Algunos de los compuestos de la invención han sido probados en este ensayo. Un cambio hacia la izquierda del umbral de activación o un incremento en la corriente de potasio máxima inducida se espera que disminuya la actividad en las redes neuronales y de este modo hacer que los compuestos sean útiles en enfermedades con actividad neuronal incrementada - tipo epilepsia.

Electroshock Máximo

El ensayo se llevó a cabo en grupos de ratones macho utilizando electrodos de la córnea y administrando una onda rectangular de corriente de 26mA durante 0,4 segundos a fin de inducir una crisis convulsiva caracterizada por una extensión de la extremidad posterior tónica (Wlaz et al. Epilepsia Research 1998, 30, 219-229).

Convulsiones inducidas por pilocarpina

Las crisis convulsivas inducidas por pilocarpina se inducen por inyección intraperitoneal de 250mg/kg de pilocarpina a grupos de ratones macho y la observación de la actividad de la crisis convulsiva da por resultado la pérdida de postura dentro de un periodo de 30 minutos (Starr et al. Pharmacology Biochemistry y Behavior 1993, 45, 321-325).

Ensayo de umbral para la crisis convulsiva eléctrica

Una modificación del método de altibajos (Kimball et al. Radiation Research 1957, 1-12) se utilizó para determinar el umbral medio para inducir la extensión de la extremidad posterior tónica en respuesta al electroshock de la córnea en grupos de ratones machos. El primer ratón de cada grupo recibió un electroshock a 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) y se observó la actividad de la crisis convulsiva. Si se observaba una crisis convulsiva, la corriente se reducía en 1 mA para el próximo ratón, en cambio, si no se observaba crisis alguna entonces la corriente se incrementaba en 1 mA. Este procedimiento se repitió para los 15 ratones en el grupo de tratamiento.

Ensayo de umbral para la crisis convulsiva química

La dosis de umbral de pentilentetrazol requerida para inducir una convulsión clónica se midió por la infusión retardada de pentilentetrazol (5mg / ml a 0,5 ml/min) en una vena lateral de la cola de grupos de ratones macho (Nutt et al. J Pharmacy y Pharmacology 1986,38,697-698).

Activación de la Amígdala

Las ratas se sometieron a cirugía para implante de electrodos tripolares dentro de la amígdala dorso lateral. Después de la cirugía, los animales se dejaron recuperar antes que los grupos de las ratas recibieran variadas dosis del compuesto de ensayo o el vehículo del fármaco. Los animales se estimularon con su umbral inicial después de la descarga + 25 μ A diario durante 3 a 5 semanas y en cada ocasión se observó la severidad de la crisis convulsiva, la duración de la

crisis, y la duración de la acción eléctrica después de la descarga. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294).

Efectos colaterales

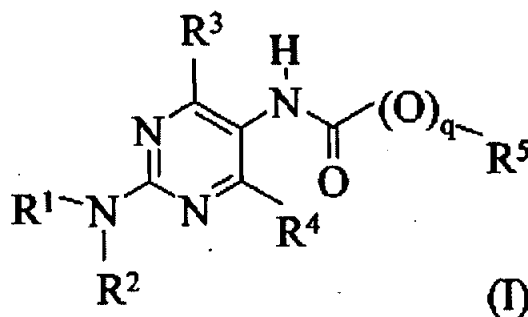
Se midieron los efectos colaterales del sistema nervioso central midiendo el tiempo en que los ratones permanecerían sobre el aparato rotatorio (Capacio et al. *Drug y Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201); o midiendo su actividad locomotriz contando la cantidad de haces infrarrojos cruzados en una jaula de ensayo (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375). Las acciones hipotérmicas, sobre la temperatura corporal central de los animales, del compuesto se midieron ya sea por sonda rectal o transmisores radiotelemétricos implantados capaces de medir la temperatura (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos se determinaron mediante dosificación i.v. y p.o. a ratas Sprague Dawley, y, posteriormente, extrayendo muestras de sangre durante 20 horas. Las concentraciones de plasma se determinaron con LC/MS/MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general 1:



donde: q es 0 o 1;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo integrado por

hidrógeno y opcionalmente sustituido aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆, siempre que R¹ y R² no sean ambos hidrógeno, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alq(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalq(en)ilo C₃₋₈, halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalq(en)ilo C₃₋₈, alq(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalq(en)iloxi C₃₋₈, cicloalq(en)il-C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ y halo-cicloalq(en)il C₃₋₈-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, siempre que R³ y R⁴ no sean ambos hidrógeno;

121

R^5 se selecciona del grupo integrado por alq(en/in)ilo C_{1-10} , cicloalq(en)il- C_3 - 8 -alq(en/in)ilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido aril-alq(en/in)ilo opcionalmente sustituido;

como la base libre o sus sales.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde q es 0.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde q es 1.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y aril-alq(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 donde dicho otro heteroátomo es oxígeno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6 donde dicho anillo es un anillo de 6 miembros.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7 donde dicho anillo es un anillo de morfolino.

122

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de amino y alq(en/in)ilo C_{1-6} , preferentemente metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde R^5 se selecciona del grupo integrado por alq(en/in)ilo C_{1-10} , cicloalq(en)il- C_{3-8} -alq(en/in)ilo C_{1-6} , aril-alq(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10,

dicho compuesto se selecciona del grupo integrado por:

N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-ciclopentilacetamida,

N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida,

N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)pirimidin-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida,

[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-amida de ácido hexanoico,

N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-(3-clorofenil)-acetamida,

123

2-ciclopentil-N-(4,6-di metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida,

N-(4,6-dimetil-2-morfol in-4-il-pirimidin-5-il)-3,3-di metilbutiramida,

N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il pirimidi n-5-i l)-2-(4-fluorofenil)-acetamida,

2-(3,4-difluorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-acetamida,

N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il pirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-acetamida y

(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-amida del ácido hexanoico; como la base libre o su sal.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en una cantidad eficaz para uso terapéutico junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico.

13. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para incrementar el flujo iónico en un canal de potasio de un mamífero tal como un ser humano.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que responde a un flujo iónico incrementado en un canal de potasio, dicho trastorno o enfermedad es preferentemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

124

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 donde el trastorno o enfermedad a ser tratados se seleccionan del grupo integrado por trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor por migraña, otros trastornos de dolor, tal como dolor por cáncer, trastornos neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia de la nicotina, abstinencia de etanol y trastornos de audición, tal como tinnitus.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde los trastornos convulsivos se seleccionan del grupo integrado por crisis epilépticas agudas, convulsiones, estados epilépticos, epilepsia tal como síndromes epilépticos y convulsiones epilépticas.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde los trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo integrado por ansiedad y trastornos y enfermedades relacionadas con ataques de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés pos-traumático, trastornos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de adaptación, ansiedad por rendimiento, trastornos hipocondriacos, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.

128

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde el dolor neuropático y los trastornos del dolor por migraña se seleccionan del grupo integrado por alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con neuralgia trigémina y dolor neuropático relacionado con migraña.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde los trastornos neurodegenerativos se seleccionan del grupo integrado por enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de la rubéola, virus herpes, borrelia o patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por trauma, estados de hiperexcitación neuronal tal como el retiro o intoxicación por medicamentos y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tal como polineuropatías y polineuritis.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 donde el trastorno o enfermedad a ser tratado se selecciona del grupo integrado por trastornos bipolares y trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 donde el trastorno o enfermedad a ser tratado se selecciona del grupo integrado por trastornos del sueño; tal como insomnio.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que responde a un flujo iónico incrementado en un canal de potasio donde el trastorno o enfermedad a ser tratados se selecciona de

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/050039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/50 C07D239/48 A61K31/505 A61K31/5377 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEBENBURG VON W ET AL: "Über substituierte Polyaminopyridine" CHEMIKER ZEITUNG, vol. 103, no. 12, 1979, pages 387-399, XP001117569 the whole document, particularly compound 77	1, 3, 4, 9, 10
X	EP 1 334 972 A (PFIZER INC.) 13 August 2003 (2003-08-13) the whole document, particularly examples B3, D28, D29, D34, D36, D55, and D65-D67 ----- -/-	1, 2, 4-8, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2006

Date of mailing of the international search report

17/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, Michel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/050039

129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WICKENDEN ALAN D ET AL: "Retigabine, a novel anti-convulsant, enhances activation of KCNQ2/Q3 potassium channels" MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 58, no. 3, September 2000 (2000-09), pages 591-600, XP000972243 cited in the application the whole document	1-22
Y	WO 02/066036 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 August 2002 (2002-08-29) the whole document	1-22
P,X	WO 2006/064277 A (PARADIGM THERAPEUTICS LTD.) 22 June 2006 (2006-06-22) the whole document	1,2,5-8, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2006/050039

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

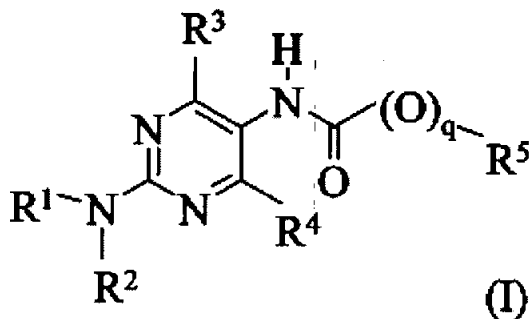
International application No
PCT/DK2006/050039

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1334972	A	13-08-2003	AT 323699 T	15-05-2006
			AU 2003202115 A1	04-09-2003
			BR 0300599 A	29-03-2005
			CA 2418712 A1	12-08-2003
			WO 03068769 A1	21-08-2003
			JP 2004002309 A	08-01-2004
			MX PA03001320 A	21-08-2003
WO 02066036	A	29-08-2002	CA 2438231 A1	29-08-2002
			CZ 20032233 A3	15-12-2004
			EP 1361879 A1	19-11-2003
			HU 0303841 A2	01-03-2004
			JP 2005508833 T	07-04-2005
			MX PA03007395 A	04-12-2003
			NO 20033683 A	17-10-2003
WO 2006064277	A	22-06-2006	NONE	

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: C07D 239/050	
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s) H. LUNDBAECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País			
	PA200501262	09/09/2005	DK			
				(72) Inventor(es) NIKOLAY KHANZHIN DANIEL RODRIGUEZ GREVE Y OTRO		
				(74) Apoderado: EMILIO FERRERO		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/04/2008				(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 14/06/2007	
	Fecha de presentación de la solicitud: 07/09/2006				N° publicación: WO 2007/065449 A1	
	No. de solicitud PCT/DK2006/050039					
(54) Titulo: DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO KCNQ						

Reivindicación(es):

1. Un compuesto que tiene la fórmula general 1:



donde: q es 0 o 1;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo integrado por

hidrógeno y opcionalmente sustituido aril-
alq(en/in)ilo C₁₋₆, siempre que R¹ y R² no sean ambos
hidrógeno, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual ellos están
unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene
opcionalmente otro heteroátomo;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de
hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alq(en/in)ilo C₁₋₆,
cicloalq(en)ilo C₃₋₈, halo-alq(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalq(en)ilo
C₃₋₈, alq(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalq(en)iloxi C₃₋₈, cicloalq(en)il-C3-
8- alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-alq(en/in)iloxi C₁₋₆, halo-
cicloalq(en)iloxi C₃₋₈ y halo-cicloalq(en)il C₃₋₈- alq(en/in)iloxi C₁₋₆,
siempre que R³ y R⁴ no sean ambos hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo integrado por alq(en/in)ilo
C₁₋₁₀, cicloalq(en)il-C₃₋₈-alq(en/in)ilo C₁₋₆, opcionalmente
sustituido aril-alq(en/in)ilo opcionalmente sustituido;

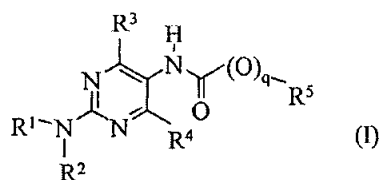
como la base libre o sus sales.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde q
es 0.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde q
es 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3 donde R¹ y R² se seleccionan
independientemente de hidrógeno y aril-alq(en/in)ilo C₁₋₆
opcionalmente sustituido, siempre que R¹ y R² no sean ambos
hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3 donde R¹ y R² junto con el nitrógeno al
cual ellos están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros
que contiene opcionalmente otro heteroátomo.





Bogotá D.C., junio 19 de 2007

DE: JAVIER VARGAS
DIRECTOR DE TECNOLOGÍA

PARA: OSCAR URUEÑA CORTES
ASESOR COMERCIAL

ASUNTO: SOLICITUD DE CONCEPTO CONTRATACIÓN DIRECTA No. 29 – ALCALDIA DE IBAGUE

Una vez revisados los requerimientos de tecnología del cliente por parte de nosotros pudimos determinar que son viables en su cumplimiento.

Cordialmente,

Javier Vargas
Director de Tecnología

134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024081-00000-0000

Fecha: 2008-03-06 16:56:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,550
FECHA : FEBRERO 25 DE 2008

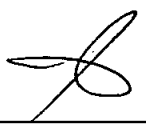
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808482	25/02/2008	40,274,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000 03003-841-075-6



No. 08-024081- -00000-0000

Fecha: 2008-03-06 16:56:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD

[☐]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

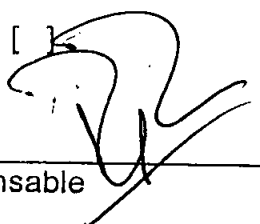
INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

136

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 136

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	8 24081
	Solicitud internacional	PCT/DK2006/050039
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5825
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

08 ABR. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall