

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.04.24	(73) Titular(es): GALAPAGOS SAS 102 AVENUE GASTON ROUSSEL 92230 ROMAINVILLE FR
(30) Prioridade(s): 2005.04.29 FR 0504360	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.01.09	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.03.07 101/2012	(72) Inventor(es): PIERRE DEPREZ FR HELENE JARY FR TAOUES TEMAL FR
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

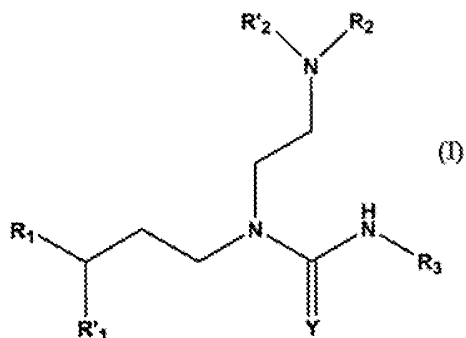
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE UREIA, MÉTODOS PARA O SEU FABRICO E UTILIZAÇÕES DOS MESMOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I): NOS QUAIS R1, R'1, R2, R'2, R3, Y E G TÊM OS SIGNIFICADOS DADOS NA DESCRIÇÃO, A UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, SUA APLICAÇÃO POR MEIO DE MEDICAMENTOS E A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS.

RESUMO

"DERIVADOS DE UREIA, MÉTODOS PARA O SEU FABRICO E UTILIZAÇÕES DOS MESMOS"



A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I):
nos quais R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , Y e G têm os significados
dados na descrição, a um processo para a sua preparação,
sua aplicação por meio de medicamentos e a composições
farmacêuticas contendo-os.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE UREIA, MÉTODOS PARA O SEU FABRICO E UTILIZAÇÕES DOS MESMOS"

A presente invenção refere-se a novos derivados de ureia substituídos com um tiazole ou benzotiazole, a um processo para a sua preparação, à aplicação dos mesmos como medicamentos, a composições farmacêuticas contendo-os e a nova utilização dos mesmos.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se a novos derivados de ureia possuindo propriedades que lhes permitem participar na modulação das atividades de iões inorgânicos atuando, em particular, nos recetores destes iões inorgânicos.

Os produtos do presente pedido poderiam portanto atuar nos recetores de iões inorgânicos e, em particular, nos recetores de cálcio da membrana capazes de ligar cálcio extracelular.

A concentração de cálcio extracelular é regulada com exatidão no organismo e um dos atores desta regulação é o recetor de cálcio conhecido como recetor de deteção de Ca ou CaSR. Um recetor deste tipo na superfície de células específicas pode detetar a presença de cálcio. Células específicas do organismo respondem não só a sinais químicos, mas também a iões tais como os iões de cálcio extracelulares (Ca^{++}): alterações na concentração destes iões Ca^{++} extracelulares podem modificar as respostas funcionais destas células. Estas células incluem células paratireoides que segregam a hormona paratireoide conhecida como PTH. As células paratireoides têm assim na sua

superfície o recetor de cálcio (CaSR), o qual deteta alterações na concentração de cálcio extracelular e inicia a resposta funcional desta célula, a qual é uma modulação da secreção da hormona paratireoide (PTH). A PTH, ao atuar em particular nas células ósseas ou nas células renais, aumenta o nível de cálcio no sangue. Este aumento atua em seguida como um controlo negativo na secreção de PTH. A relação recíproca entre a concentração de cálcio e o nível de PTH é um mecanismo essencial para a manutenção da homeostasia de cálcio.

A clonagem do recetor de cálcio por Brown em 1993 demonstrou consequentemente duas vias de sinalização possíveis para este recetor acoplado a proteína G : uma via por ativação da proteína G_i (sensível à toxina de tosse convulsa) a qual estimula a fosfolipase C e inibe a adenilato-ciclase; a outra via por ativação da proteína G_q responsável pela mobilização do cálcio intracelular. Estas duas vias de sinalização, quer independentemente uma da outra quer em conjunto, podem ser ativadas de modo a desencadear o efeito biológico associado.

Na sua porção extracelular, o recetor de cálcio é um recetor de baixa afinidade que é estimulado por concentrações milimolar de agonistas, em particular o ião cálcio Ca^{2+} . Além disso, este recetor também pode ser ativado por alguns metais bivalentes (magnésio) ou metais trivalentes (gadolínio, lantânio, etc.) ou então por compostos policatiónicos tais como neomicina ou espermina.

Novos compostos que atuam na porção transmembranar do recetor foram identificados por Edward F. Nemeth *et al* (companhia NPS, as patentes US 6211244 ou EP787122 WO 6031003) e permitem que o recetor de cálcio seja modulado

alostericamente. A ação de compostos de primeira geração e segunda geração na regulação farmacológica da secreção da hormona paratireoide (PTH) é descrita, por exemplo, por E. F. Nemeth em *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8, 2077-2087. Em particular, o composto AMG073 (cinacalcet, Sensipar®, Mimpara®) atua como um agonista do recetor de cálcio e foi vendido nos estados Unidos em 2004 para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário (Idrugs, 2003, 6, 587-592 J. Iqbal, M. Zaidi, A. E. Schneider).

A publicação de Brown et al, 366, *Nature*, 574, 1993 e a publicação de E. Brown e R. J. MacLeod, *Physiological reviews*, 2001, 81, 239-296 são mencionadas como exemplos de informação adicional sobre o recetor de Ca (CaSR).

O objetivo da presente invenção é a identificação de compostos que atuam no recetor de iões inorgânicos e que permitem que uma doença num doente seja tratada através da modulação de uma ou mais atividades deste recetor de iões inorgânicos, em particular o recetor de cálcio, qualquer que seja o tecido onde este recetor é expressado. As propriedades farmacológicas destes compostos podem variar significativamente, dependendo do tipo de célula e do órgão em questão.

Os produtos da presente invenção podem assim participar na modulação da secreção de PTH atuando nos recetores de iões inorgânicos, em particular CaSR.

O recetor de cálcio extracelular é expressado, entre outras coisas, nas glândulas paratireoideas e na tireoide; o seu papel é desencadear, em resposta a um aumento no nível de cálcio ionizado livre no sangue, a repressão da secreção da PTH (ou hormona paratireoide) pelas paratireoides, mas a

estimulação da secreção de calcitonina pelo tireoide e, inversamente, em resposta a uma redução no nível de cálcio ionizado livre no sangue, a estimulação da secreção de PTH pelas paratireoides mas a repressão da secreção de calcitonina pela tireoide.

Embora a regulação da secreção destas duas hormonas (PTH e calcitonina) seja sempre recíproca (uma característica necessária devido às suas ações fisiológicas recíprocas), os mecanismos que regulam a secreção destas duas hormonas pelas respetivas glândulas produtoras seguem contudo exatamente o mesmo esquema básico, o qual se aplica à maioria das células secretoras cuja secreção é regulada; apenas ligeiras variações na escolha dos atores moleculares significam que o mesmo recetor origina simultaneamente estes dois tipos de regulação opostos.

Na maioria das células secretoras, cuja secreção é regulada, a hormona ou o neurotransmissor a ser segregado é mantido em vesículas secretoras das quais o reservatório que pode ser mais rapidamente segregado está situado imediatamente abaixo da membrana celular, pronto para fundir com esta membrana a fim de libertar a hormona ou o neurotransmissor para o exterior. A fusão é desencadeada quando proteínas de ligação presentes na superfície das vesículas (da família da sinaptobrevina ou v-SNARE) combinam muito proximamente com proteínas de ligação presentes na superfície da membrana alvo (da família da syntaxina ou t-SNARE); em termos de proximidade constante, a propensão das proteínas de ligação vesicular para enrolar proteínas de ligação na superfície alvo numa associação muito próxima é controlada por uma proteína vesicular (da família da sinaptotagmina) a qual é um sensor de cálcio (estando o cálcio intracelular submembranar presente muito

localmente no espaço entre a vesícula e a membrana celular); e a membrana celular, pelo seu lado, tem um canal de cálcio dedicado a desencadear a fusão que permite, quando é para ocorrer secreção, que o cálcio extracelular entre e seja descarregado em volta do sensor de cálcio vesicular, o qual em seguida altera de conformação, dando às proteínas de ligação vesicular a propensão acentuada para combinar com proteínas de ligação da membrana.

O canais de cálcio dedicados a desencadear a fusão são sempre canais de cálcio que são sensíveis à diferença de potencial elétrico entre as duas faces da membrana celular; o processo será desencadeado por uma alteração nesta diferença de potencial elétrico (no caso de neurosecreção) ou por uma alteração na reatividade destes canais a uma diferença de potencial inalterada ou minimamente alterada (no caso de secreção da tireoide e paratireoide), ou por uma mistura dos dois sistemas (no caso da secreção de insulina pelo pâncreas).

O documento WO 02/059 102 divulga derivados de ureia úteis para o tratamento de distúrbios ligados aos recetores de cálcio.

Os canais de cálcio dedicados a desencadear a fusão nas células da tireoide que segregam calcitonina são chamados canais de "tipo L", enquanto que aqueles dedicados a desencadear a fusão em células paratireoides que segregam a hormona paratireoide são chamados canais de "tipo N ou P/Q" (como aqueles dedicados a desencadear fusão nos neurónios); é precisamente esta variação na escolha fina de atores moleculares que permitirá que um único recetor (o recetor de cálcio extracelular) que ativa os mesmos canais de sinalização intracelulares, realize uma regulação oposta da

secreção nestes dois tipos de célula. Os canais de "tipo L" (canais de fusão de células da tireoide) são regulados (positivamente) através de fosforilação por uma proteína cinase (quer PKC ou PKA, dependendo da variante de excisão-união, já que exões alternados são portadores de sítios PKC ou sítios PKA; os da tireoide respondem positivamente à ativação por PKC); em contraste, os canais "tipo N ou P/Q" são regulados (negativamente) por subunidades beta-gama de proteínas G triméricas (estas subunidades beta-gama de proteínas G competirão na subunidade alfa do canal com a subunidade beta-gama do próprio canal, a qual tem um papel positivo; daí a regulação negativa: a subunidade beta-gama da proteína G, ao substituir a subunidade beta-gama do canal, faz com que o canal passe de um estado com uma propensão acentuada para abrir para um estado com uma propensão fraca para abrir - conhecido como o estado "relutante").

Assim, devido aos seus canais dedicados a desencadear a fusão, as células da tireoide que segregam calcitonina escolheram munir-se elas mesmas de canais de "tipo L" que podem ser ativados por um aumento na atividade de PKC; e, em contraste, as células paratireoides que segregam a hormona paratireoide escolheram munir-se elas mesmas (como os neurónios, com os quais partilham a sua origem embrionária) de canais de "tipo N ou P/Q" que podem ser reprimidos pelas subunidades beta-gama das proteínas G triméricas.

De um ponto de vista teleológico, esta escolha feita pelas paratireoides é justificada pela seguinte consideração: as células paratireoides têm na realidade dois tipos de regulação a realizar:

- repressão da secreção da hormona paratireoide em resposta a um aumento no cálcio ionizado livre no sangue,
- estimulação da secreção da hormona paratireoide em resposta a uma redução no nível de cálcio ionizado livre no sangue; este é um tipo de regulação vital, urgente (porque os músculos e neurónios requerem uma concentração mínima específica de cálcio extracelular para atuar), tendo este carácter como consequência uma histerese característica: para um dado valor de cálcio ionizado livre no sangue, a secreção de PTH é mais acentuada se o valor de cálcio extracelular tiver sido obtido por uma redução a partir de um valor mais elevado do que se tiver sido obtido por um aumento a partir de um valor inferior; além disso, a secreção PTH é maior se o cálcio extracelular for reduzido rapidamente do que se for reduzido lentamente.

Esta especificação significa que, mecanisticamente, a estimulação da secreção quando o cálcio diminui não pode ser simplesmente o inverso da repressão que ocorre quando o cálcio aumenta: é necessário um mecanismo adicional. Ora, os canais de "tipo N ou P/Q" oferecem precisamente a oportunidade para esta regulação adicional: as subunidades beta-gama das proteínas G (as quais reprimem o canal à medida que substituem as subunidades beta-gama endógenas dos canais as quais são, elas mesmo, ativadoras) são impelidas a partir do seu sítio de ligação por repolarização súbita da membrana (um aumento na diferença de potencial), sendo esta propriedade conhecida como "facilitação de pré-pulso". Para permitir uma regulação adicional, é apenas necessário que a diferença no potencial da membrana aumente à medida que o cálcio extracelular diminui: e é isto que acontece; as paratireoides estão

munidas daqueles que são conhecidos como canais de "fuga" de íons bivalente (por outras palavras, que estão permanentemente abertos) que permitem que o cálcio (mas não os outros catiões bivalentes tais como magnésio) passe; deste modo, o cálcio é um elemento de despolarização para a célula, e uma redução no cálcio extracelular leva à repolarização e, por conseguinte, à expulsão das subunidades beta-gama inibidoras (de proteína G): se a redução no cálcio extracelular é rápido, a expulsão é total e o canal recupera toda a sua atividade (e por conseguinte a secreção recupera o seu valor total).

Por esse motivo estas escolhas diferentes: canais "tipo L" para células da tireoide que segregam calcitonina ou canais "tipo N ou P/Q" para células da paratireoide que segregam PTH. O primeiro pode ser ativado ativando a PKC (assim, por mobilização do cálcio intracelular) e o último pode ser reprimido por qualquer subunidade beta-gama da proteína G trimérica (assim, ativando qualquer uma das vias ativadas pelos recetores acoplados às proteínas G; o recetor de cálcio extracelular, por seu lado, é conhecido por ativar pelo menos dois deles: a mobilização de cálcio intracelular e a redução de AMP cíclico).

Os trabalhos de Brown e Nemeth demonstraram amplamente que a mobilização de cálcio intracelular ou a redução de AMP cíclico, apesar de estar geralmente estreitamente ligada à inibição da secreção de PTH pelos ativadores do recetor de cálcio extracelular, pode mesmo assim ser dissociada dos mesmos através da escolha apropriada das circunstâncias, e isto nega-lhes um carácter causal na repressão da secreção; Brown e Nemeth, cada um deles declara independentemente que é possível que estes efeitos nos mensageiros secundários (e em particular na mobilização de cálcio intracelular) sejam

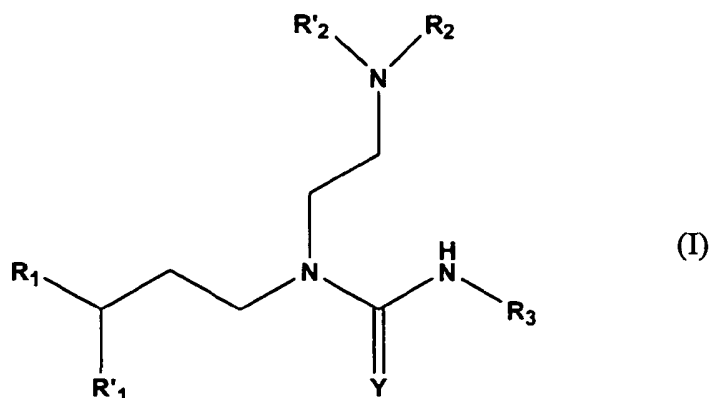
apenas marcadores de ativação, pelo recetor, desta ou daquela via de sinalização, estando estes marcadores obviamente estreitamente ligados à repressão da secreção, mas não possuindo mesmo assim um papel causal no mecanismo de execução desta repressão. As suas observações são completamente justificadas pela noção de que são as subunidades beta-gama das proteínas G que têm o papel causal na repressão dos canais de fusão que controlam a secreção, enquanto que são as subunidades alfa das proteínas G que têm o papel causal nos efeitos nos mensageiros secundários. (mobilização de cálcio intracelular ou inibição de AMP cíclico). A ativação do recetor de cálcio ativa esta ou aquela proteína G, terminando com a libertação de subunidades alfa ativadas e subunidades beta-gama ativadas: daí em diante os eventos ligados com estas subunidades alfa ou beta-gama respetivamente são ligados por simultaneidade mas não por causalidade. E apenas as subunidades alfa diferem de uma via de sinalização para outra: as subunidades beta-gama são substancialmente comuns.

O recetor de cálcio extracelular tem "agonistas específicos da via" que são conhecidos desde há longa data: Brown demonstrou, nos fim dos anos 80, que os catiões trivalentes têm potências comparáveis em termos de inibição da secreção de PTH e inibição do AMP cíclico intracelular, e que estas potências são 10 a 50 vezes melhores do que as suas potências em termos de mobilização de cálcio intracelular. No entanto, na altura, Brown postulou que a inibição do AMP cíclico e a mobilização de cálcio intracelular tinham de ser devidas a subtipos do recetor que diferiam um do outro, do mesmo modo que os subtipos dos recetores adrenérgicos (alfa 1 no caso da mobilização de cálcio intracelular e alfa 2 no caso da inibição de AMP cíclico intracelular). No

entanto, desde a clonagem do recetor de cálcio, sabe-se que não existem subtipos e que o mesmo recetor ativa ambas as vias de sinalização. Isto implica que os catiões trivalentes são de fato "agonistas específicos da via" no recetor de cálcio. No entanto, esta especificidade da via não afeta significativamente a sua inibição da secreção da PTH uma vez que a secreção de PTH é devida às subunidades beta-gama das proteínas G que são substancialmente comuns nas diferentes vias.

Na presente invenção, os compostos têm, em particular, um efeito na secreção de PTH que portanto resulta da ativação das subunidades beta-gama das proteínas G, quer sejam especificamente Gi (de modo análogo ao catião trivalente) ou simultaneamente Gi e Gq.

Assim, num primeiro aspeto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):

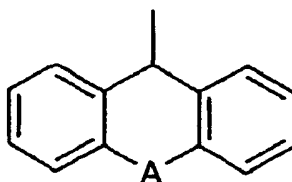


em que:

Y é oxigénio ou enxofre;

R₁ e R'₁ são iguais ou diferentes, e cada representa um grupo arilo, um grupo heteroarilo, ou R₁ e R'₁, em conjunto

com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura de anel fundido de fórmula:



na qual A representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo dimetileno, oxigénio, azoto ou enxofre, estando o referido enxofre opcionalmente nas formas de sulfóxido ou sulfona,

em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituída com pelo menos um substituinte selecionado do grupo **c**

em que o grupo **c** consiste de: átomos de halogéneo, grupos hidroxilo, carboxilo, alquilo lineares e ramificados, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alcenilo, e alcinilo; grupos alcoxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; hidroxicarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alcoxicarbonilalquilo; alcoxicarbonilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; -NO₂; grupos alquilsulfonilo opcionalmente nas formas de sulfóxido ou sulfona; em que qualquer componente alquilo tem desde 1 a 6 átomos de carbono, e quaisquer componentes alcenilo ou alcinilo têm desde 2 a 6 átomos de carbono,

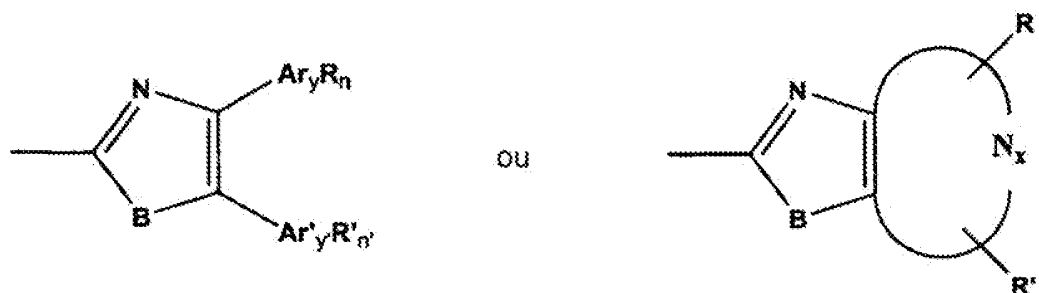
e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente, R_2 e R'_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituído com pelo menos um átomo de

halogéneo, grupo hidroxilo ou alcóxilo contendo desde 1 a 6 átomos de carbono,

ou R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclo saturado ou insaturado contendo 4 ou 5 átomos de carbono e 0 ou 1 heteroátomo adicional, estando o referido heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo 'c' definido acima,

e em que, quando existe mais do que um substituinte, o referido substituinte é igual ou diferente,

R_3 representa um grupo de fórmula:



no qual B representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, x é 0, 1 ou 2, y e y' são iguais ou diferentes, e cada é 0 ou 1, Ar e Ar' são iguais ou diferentes e, cada, representa um grupo arilo ou heteroarilo, n e n' são iguais ou diferentes, e cada é 1, quando o y ou y' com o qual está associado é 0, ou é igual ao número de posições que podem estar substituídas no Ar ou Ar' associado quando o referido y ou y' é 1, o anel fundido contendo N_x é um anel heteroarilo de cinco ou seis membros, e em que R e R', os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio ou um substituinte selecionado do grupo **a**,

em que o grupo **a** consiste de: átomos de halogéneo; grupos hidroxilo; carboxilo; grupo aldeídos; alquilo lineares e ramificados, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo,

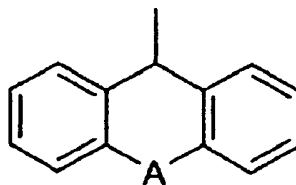
hidroxialcenilo, hidroxialcinilo, haloalquilo, haloalcenilo e haloalcinilo; grupos alcoxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; grupos aralcoxilo; grupos ariloxilo; alcoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcoxycarbonilalquilo; aralcoxycarbonilalquilo; ariloxycarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxilo; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino e diacilamino; grupos alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino e arilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxilo, aralquilaminocarboniloxilo e arilaminocarboniloxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino ou diacilamino; CONH₂; grupos alquil-, aralquil- e aril-amido; alquiltio, ariltio e aralquiltio e as formas oxidadas de sulfóxido e sulfona dos mesmos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo e aralquilsulfonilo; sulfonamida, alquilsulfonamida, haloalquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida e di(arilsulfonil)amino; e grupos heterociclilo saturados e insaturados, sendo os referidos grupos heterociclilo mono- ou bi-cíclicos e estando opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes, selecionados do grupo **b**, em que o grupo **b** consiste de: átomos de halogéneo; grupos hidroxilo; carboxilo; grupos aldeído; alquilo lineares e ramificados, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo,

hidroxialcenilo, hidroxialcinilo, haloalquilo, haloalcenilo e haloalcinilo; grupos alcoxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; alcoxycarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcoxycarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxilo; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino e diacilamino; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino ou diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio e as formas oxidadas de sulfóxido e sulfona dos mesmos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo; e grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino

em que, nos grupos **a** e **b**, quaisquer componentes alquilo contêm desde 1 a 6 átomos de carbono, e quaisquer componentes alcenilo ou alcinilo contêm desde 2 a 6 átomos de carbono, e estão opcionalmente substituídos com pelo menos um átomo de halogéneo ou grupo hidroxilo, e em que qualquer componente arilo é opcionalmente um grupo heteroarilo, e sais e ésteres do mesmo.

Entender-se-á que os compostos de fórmula (I) podem estar em qualquer forma isomérica racémica, enantiomérica e diastereoisomérica. Os sais incluem os sais de adição com ácidos ou bases inorgânicos e orgânicos.

Os compostos preferidos são aqueles em que R₁ e R'₁ são iguais ou diferentes, e, cada, representa um grupo arilo monocíclico, um grupo heteroarilo monocíclico, ou R₁ e R'₁, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura de anel fundido de fórmula:



na qual A é como definido,

em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo 'c' como definido acima.

Mais preferencialmente, R_1 e R'_1 representam, cada, um radical fenilo, piridinilo ou tienilo, ou R_1 e R'_1 representam uma estrutura de anel fundido como definida, em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído como definido. Mais preferencialmente, cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituída com pelo menos um substituinte selecionado do grupo c': átomos de flúor e cloro, grupos hidroxilo, alquilo lineares e ramificados, alquiltio, hidroxialquilo e fluoroalquilo; grupos alcóxilo lineares e ramificados; trifluorometilo; trifluorometóxilo; -CN; grupos alquilcarbonilo; grupos alquilsulfonilo, e qualquer componente alquilo tem desde 1 a 4 átomos de carbono,

e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente.

De um modo particularmente preferido, cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: átomos de flúor e cloro, grupos hidroxilo, grupos alcóxilo lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono,

grupos alquilo lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, grupos trifluorometilo e trifluorometoxilo, e grupos -CN, e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente.

R_2 e R'_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, preferencialmente, um grupo metilo ou etilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo ou homopiperazinilo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: átomos de cloro, grupos hidroxilo, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos alcóxilo, grupos hidroxialquilo e grupos alquilo.

Mais preferencialmente, R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: grupos trifluorometilo e grupos alquilo. Qualquer substituinte opcional desse tipo é preferencialmente pelo menos um grupo metilo.

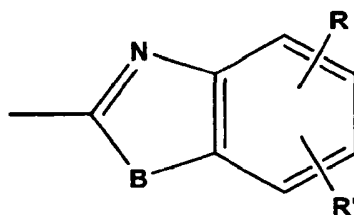
Preferencialmente R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo ou grupo tiomorfolinilo.

O anel fundido de R_3 , quando presente, é um anel de 5 ou 6 membros, incluindo dois membros endocíclicos de átomos de carbono do anel de tiazole ou oxazole associado. Um exemplo de R_3 contendo um anel de 5 membros fundido é um grupo pirazolotiazole. Um exemplo de R_3 contendo um anel de 6 membros fundido é um grupo pirimidinooxazole. São preferidos os anéis de 6 membros fundidos. São

particularmente preferidos o benzotiazole e o piridinotiazole.

Num grupo de compostos preferido, R_3 representa um grupo tiazolilo e pelo menos um y é 0. Preferencialmente, um de Ar_y e Ar'_y é um grupo arilo ou heteroarilo selecionado do grupo consistindo de: fenilo, naftilo, heteroarilos monocíclicos e heteroarilos bicíclicos. Mais preferencialmente, um de Ar_y e Ar'_y é selecionado do grupo consistindo de: grupos fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo e piridazinilo.

É preferido que R_3 represente um grupo de fórmula:



em que B, R e R' são como definidos. B é preferencialmente um átomo de enxofre.

Os compostos preferidos da invenção são aqueles em que cada R e R' é selecionado de hidrogénio e dos substituintes **a'**: átomos de flúor; átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; grupos aldeído; grupos alquilo, hidroxialquilo e fluoroalquilo lineares e ramificados; grupos alcóxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; grupos alcóxicarbonilo; grupos benzilcarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcóxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometóxilo; grupos -CN; grupos amino, alquilamino,

dialquilamino, acilamino e diacilamino; grupos alcóxicarbonilamino, alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino ou diacilamino; CONH_2 ; grupos alquilamido; alquiltio; alquilsulfóxido; grupos sulfonilo e alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida e di(trifluorometilsulfonil)amino; alquilcarbonilalquilo; e grupos heterociclilo monocíclicos saturados, estando os referidos grupos heterociclilo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes, seleccionados do grupo **b** como definido acima.

Mais preferencialmente, cada R e R' é seleccionado de hidrogénio e dos substituintes **a'**: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; alquilo lineares e ramificados, hidroxialquilo; grupos alcóxilo lineares e ramificados; grupos alcóxicarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcóxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxilo; grupos $-\text{CN}$; grupos amino, alquilamino e dialquilamino; grupos alcóxicarbonilamino, alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino ou dialquilamino; CONH_2 ; alquilcarbonilalquilo; alquiltio; grupos sulfonilo e alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida e di(trifluorometilsulfonil)amino; grupos pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os

quais podem ser iguais ou diferentes, selecionados do grupo **b** como definido acima.

Mais preferencialmente, quaisquer grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo de substituintes **b** são selecionados de substituintes **b'** consistindo de: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos alquilo, hidroxialquilo e alcoxilo lineares e ramificados; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxilo; grupos -CN; grupos amino, alquilamino e dialquilamino; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo; e grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino. De um modo particularmente preferido, quaisquer grupos pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo desse tipo estão não substituídos.

Em geral, é preferido que qualquer componente alquilo, alcenilo ou alcinilo não possua mais do que 4 átomos de carbono.

Qualquer substituinte alquilsulfonilo é preferencialmente um substituinte trifluorometilo ou metilsulfonilo, e mais preferencialmente um substituinte metilsulfonilo, tal como um substituinte metilsulfonilamino ou metilsulfonamida.

Os compostos preferidos da invenção são:

3-(6-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,

3-(4-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-oxazol-2-ilfenil)ureia e o seu dicloridrato,
 3-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-p-totiltiazol-2-il)ureia e o seu dicloridrato,
 éster etílico do ácido 5-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-tiazol-2-il]ureia e o seu tricloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-tiazol-2-il]ureia,
 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-2-iltiazol-2-il)ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-3-iltiazol-3-il)ureia e o seu tricloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-benzoxazol-6-il)tiazol-2-il]ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-(fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia e o seu cloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-(4-(fluorofenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(5-metilfuran-2-il)tiazol)-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia e o seu dicloridrato,

N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]tiazol-4-il-fenil})metanossulfonamida e o seu dicloridrato,
 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-iletil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-ureia,
 1-(2-morfolin-4-iletil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)ureia,
 N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]-[4-tiazol-4-il}fenil)-acetamida,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metanossulfonilfenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia e o seu dicloridrato,
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-tiomorfolin-4-iletil)ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-iletil)ureia,
 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)ureia,
 1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-ureia,
 1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-feniltiazol-2-il)ureia, e
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)ureia.

Nos compostos da presente invenção, Y pode ser oxigénio ou enxofre, e é preferencialmente oxigénio, de tal forma que os compostos preferidos são derivados de ureia.

Os substituintes R₁ e R'₁ são iguais ou diferentes, e não há qualquer preferência particular por serem iguais ou

diferentes, embora os grupos mais preferidos sejam como definidos acima. Não há qualquer preferência particular pela natureza do grupo arilo ou grupo heteroarilo, embora é geralmente preferido que eles sejam monocíclicos e de 5 ou 6 membros.

Nos compostos da presente invenção, quando está presente um átomo de enxofre, diferente do que na posição Y, então ele pode estar presente nas formas de sulfóxido (SO) ou sulfona (SO₂), quando desejado.

Em geral, os grupos carboxilo estão na forma -COOH, e o alquilo ramificado pode tomar a forma de alquilo isoladamente ou multiplamente ramificado, tal como, por exemplo, t-butilo ou 4-metilpentilo. Os grupos alquilo contêm preferencialmente desde 1 a 6 carbonos, e mais preferencialmente desde 1 a 4 átomos de carbono. O metilo e o etilo são particularmente preferidos como substituintes. Aplicam-se considerações semelhantes aos grupos hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alcenilo e alcinilo. O hidroxialquilo pode estar substituído com um ou mais grupos hidroxilo, mas preferencialmente com um. Os grupos tioalquilo tomam tipicamente a forma HS-Alk-, em que Alk indica um grupo alquilo. O hidroxicarbonilalquilo toma tipicamente a forma HOOC-Alk-. Os grupos alquilcarbonilo tomam a forma Alk-CO-, enquanto os grupos alcoxicarbonilalquilo tomam a forma AlkOCOAlk-. Os grupos alcoxicarbonilo tomam a forma AlkOCO-. Os grupos alquiltio tomam a forma Alk-S- e estão opcionalmente nas formas de sulfóxido (Alk-SO-) ou sulfona (Alk-SO₂-). Qualquer componente alquilo tem preferencialmente desde 1 a 6 átomos de carbono, pelo que alcoxicarbonilalquilo pode ser, por exemplo, hexil-5-pentanoato ou metilmetanoato. Os componentes alcenilo e alcinilo têm desde 2 a 6 átomos de

carbono, e tomam a forma de um grupo alquilo possuindo pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre carbonos adjacentes. É preferido que exista apenas uma ligação insaturada desse tipo por substituinte alcenilo ou alcinilo.

Quando são selecionados vários substituintes de um grupo comum, tais como os substituintes **a**, **b** ou **c**, então cada substituinte é igual ou diferente.

R_2 e R'_2 , quando representam alquilo, são preferencialmente metilo ou etilo, e é ainda preferido que estes estejam não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de flúor. Aplicam-se considerações semelhantes quando R_2 e R'_2 representam grupos alquilamino ou dialquilamino.

Quando R_2 e R'_2 formam um heterociclo, é preferido que este seja saturado e possua 5 ou 6 átomos endocíclicos, estando o referido heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo 'c' como definido.

Quando R_2 e R'_2 representam um heterociclo insaturado, os heteroátomos adicionais, se houver algum presente, podem ser tipicamente selecionados de oxigénio, enxofre e azoto. Os heterociclos insaturados ilustrativos incluem, imidazole, pirazole, indazole, benzimidazole, purina, azabenzimidazole, triazole, pirrole, indole, isoindazole e azaindole.

Mais geralmente, é preferido que, quando R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclo, então o heterociclo seja saturado. Os heterociclos saturados preferidos são os grupos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo

e piperidinilo, preferencialmente morfolinilo e tiomorfolinilo, e particularmente morfolinilo.

Em R_3 , B representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, preferencialmente um átomo de enxofre. x é 0, 1 ou 2, preferencialmente 0 ou 1, e muito preferencialmente 0. Quando x é 2, os dois átomos de azoto não precisam estar adjacentes, e podem estar separados por 0, 1 ou 2 átomos de carbono, consoante desejado.

R_3 é preferencialmente um tiazolilo ou benzotiazolilo substituído ou não substituído.

Os números inteiros y e y' são, cada, 0 ou 1, e é preferido que pelo menos um de y e y' seja 0. Quando está presente um ou ambos de Ar e Ar', então estes podem ser iguais ou diferentes e, cada, representa um grupo arilo ou heteroarilo. Não há qualquer restrição particular em relação à natureza do grupo arilo ou heteroarilo, mas é geralmente preferido que um grupo desse tipo seja monocíclico ou bicíclico, contendo preferencialmente 5, 6, 9 ou 10 átomos endocíclicos.

Quando Ar e Ar' estão ausentes, então n e n' são, cada, 1. Em tais circunstâncias, um ou ambos de R e R' podem ser hidrogénio, ou ambos podem ser selecionados do grupo **a**. Quando um ou ambos de y e y' são 1, então n é igual ao número de posições que podem estar substituídas no Ar ou Ar' associado. Assim, se Ary representa um grupo fenilo, então n=5. É geralmente preferido que não mais do que duas ocorrências de R ou R' sejam selecionadas do grupo **a**, com quaisquer ocorrências de R e R' acima de dois a serem átomos de hidrogénio.

N_x é parte de um anel fundido, preferencialmente fundido com um anel tiazolilo. O anel fundido tem 6 membros, sendo dois provenientes do anel oxazolilo ou tiazolilo, e um ou dois dos membros podem ser azoto. Preferencialmente, apenas um é azoto e, de um modo particularmente preferido, x é 0. Assim, N_x pode fazer parte de uma estrutura de grupo piridinooxazolilo ou piridinotiazolilo, ou por exemplo uma estrutura pirazolotiazolilo.

No grupo **a**, e em qualquer outra parte, os grupos hidroxialcenilo, hidroxialcinilo são como definidos acima para alcenilo e alcinilo, e têm um ou mais grupos hidroxilo presentes, preferencialmente um. Analogamente, os grupos haloalquilo, haloalcenilo e haloalcinilo têm um ou mais átomos de halogéneo presentes nos mesmos, preferencialmente selecionados de iodo, bromo, cloro e flúor, preferencialmente cloro ou flúor. Os substituintes per-halo são preferencialmente substituintes perfluoro, preferencialmente trifluorometilo. Quando um grupo alquilo é aqui especificado, então este pode incluir haloalquilo, particularmente fluoroalquilo, e especialmente grupos trifluorometilo, embora os alquilos não substituídos sejam geralmente preferidos em relação aos alquilos substituídos com halo. O grupo haloalquilo muito preferido é trifluorometilo. Os grupos alcóxilo lineares e ramificados e grupos tioalquilo lineares e ramificados são como definidos acima para os grupos alquilo lineares e ramificados. Os grupos aralcoxilo tomam a forma Ar-AlkO-, enquanto os grupos ariloxilo tomam a forma ArO-, em que Ar é um grupo arilo ou heteroarilo. Entender-se-á que se aplicam considerações semelhantes aos grupos aralcoxicarbonilo e ariloxicarbonilo, e outros grupos que especificam aralcoxilo e ariloxilo.

Os grupos acilo são aqueles que consistem de um resíduo de ácido carboxílico ligado via uma unidade -CO- . Os grupos alquil-, aralquil- e aril-amido têm os grupos apropriados ligados via o azoto, tal como Alk-CONH- . O amido toma a forma de -CONH- , pelo que, por exemplo, o alquilamido toma a forma de alquil-CONH- , enquanto o aralquilamido toma a forma de aril-alquil-CONH- .

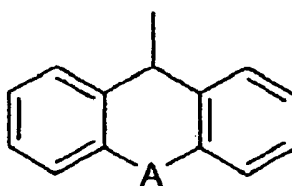
Os sulfonamida, alquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida e di(arilsulfonil)amino são da forma sulfonilo ou dissulfonilo substituída no azoto, tal como $\text{Alk-SO}_2\text{-NH-}$.

Os grupos alcoxycarbonilamino tomam a forma Alk-O-CONH- , e os grupos aralcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino e arilcarbonilamino devem ser interpretados em conformidade. Os grupos alquilaminocarboniloxilo tomam a forma Alk-NHCOO- e os grupos aralquilaminocarboniloxilo e arilaminocarboniloxilo devem ser interpretados em conformidade.

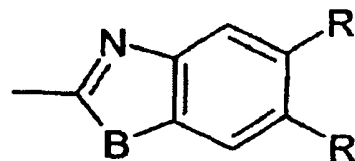
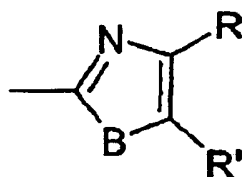
A presente invenção refere-se em particular aos produtos de fórmula (I) e, especialmente, àqueles compostos exemplificados nos Exemplos 1 a 88 apensos abaixo.

Os compostos preferidos da presente invenção são de fórmula (I) e em que, Y é oxigénio, R_1 e R'_1 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um radical arilo, um radical heteroarilo, um radical arilo ou heteroarilo substituído com um ou mais átomos de halogéneo, com um ou mais grupos hidroxilo, com um ou mais radicais alquilo ou alcóxilo lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5

átomos de carbono, com um ou mais grupos trifluorometilo, trifluorometoxilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, acetilo, carboxilo, carboalcoxilo ou tioalquilo e as formas oxidadas de sulfóxido ou sulfona do mesmo, grupos tiofluoroalcoxilo, ou R_1 e R'_1 formam, com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um ciclo de fórmula:



no qual A representa uma ligação simples, um grupo $-\text{CH}_2-$, um átomo de oxigénio, azoto ou enxofre, R_2 e R'_2 formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo saturado contendo 4 ou 5 átomos de carbono opcionalmente substituído com um ou mais radicais alquilo lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, contendo o referido heterociclo opcionalmente um heteroátomo adicional, estando ele mesmo opcionalmente substituído com um radical R_5 no qual R_5 representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, opcionalmente substituído com um radical alcoxilo ou aciloxilo, ou R_2 e R'_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente substituído com um radical hidroxilo ou alcoxilo contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, R_3 representa um grupo tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo ou benzoxazolilo de fórmula:



no qual B representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, no qual R e R', os quais podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um radical hidroxilo, um radical trifluorometilo, um radical trifluorometoxilo, radicais alquilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo ou alquiltio, e a forma oxidada de sulfóxido e sulfona do mesmo, lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um radical arilo ou heteroarilo, um radical arilo ou heteroarilo substituído com um ou mais grupos selecionados de um átomo de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um radical trifluorometilo, um radical trifluorometoxilo, um grupo -CN, um grupo amino, dialquilamino e -NH-CO-alquilo, um grupo alquiltio e a forma oxidada de sulfóxido e sulfona do mesmo, um grupo alquilsulfonamida -NH-SO₂ alquilo ou com um grupo morfolino, ou R e R' no grupo tiazolilo ou oxazolilo podem formar um ciclo saturado ou insaturado compreendendo ou não compreendendo um ou mais heteroátomos opcionalmente substituídos.

Neste grupo, é preferido que R₁ e R'₁ representem um radical fenilo, um radical piridinilo, um radical tienilo, um radical fenilo, piridinilo ou tienilo, estando estes três radicais substituídos com um ou mais átomos de flúor ou cloro, com um ou mais grupos hidroxilo, com um ou mais grupos alcoxilo, lineares ou ramificados, contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, com um ou mais grupos alquilo

lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, com um ou mais grupos trifluorometilo ou trifluorometoxilo, com um grupo -CN. Mais preferencialmente, R_1 e R'_1 representam um radical fenilo.

Também neste grupo, é preferido que R_2 e R'_2 formem, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um radical morfolinilo ou piperidinilo ou R_2 e R'_2 representem um radical metilo ou etilo.

Além disso, neste grupo, é preferido que R_3 represente um radical tiazolilo ou benzotiazolilo, os quais podem estar eles mesmos substituídos com um ou mais átomos de cloro ou flúor, com um ou mais radicais alquilo, alcóxilo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo, com um radical fenilo que está não substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de um átomo de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, um radical trifluorometilo, um radical trifluorometoxilo, um grupo -CN, um grupo dialquilamino, um tioalquilo, grupo alquilsulfonilo -SO₂-alky, um grupo alquilsulfonamida -NH-SO₂-alky, com um radical tienilo, clorotienilo, naftilo, furilo, isoxazolilo, piridinilo substituído ou não substituído.

Além disso, neste grupo, é preferido que R_1 e R'_1 representem um grupo fenilo, R_2 e R'_2 formem um radical morfolinilo com o átomo de azoto ao qual estão ligados e R_3 represente um grupo tiazole ou benzotiazole no qual os radicais R e R' têm o significado dado acima.

Os significados preferidos dos vários termos aqui utilizados são como se segue:

grupo arilo - designa radicais monocíclicos insaturados ou radicais que consistem de anéis carbocíclicos condensados. Exemplos de um radical arilo incluem os radicais fenilo, 1- e 2-naftilo, indano, indeno ou tetra-hidronaftilo,

heterociclo - designa, por exemplo, radicais morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, N-alquil-piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo e imidazolidinilo,

átomo de halogéneo - designa o átomo de cloro, flúor, bromo ou iodo, e preferencialmente o átomo de flúor ou cloro,

alquilo linear ou ramificado - radical contendo desde 1 a 5 átomos de carbono designa, por exemplo, os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo bem como os isómeros posicionais lineares ou ramificados dos mesmos,

alcoxilo linear ou ramificado - radical contendo desde 1 a 5 átomos de carbono designa, por exemplo, os radicais metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo e butoxilo, ou pentoxilo linear, secundário ou terciário, bem como os isómeros posicionais lineares ou ramificados dos mesmos,

alquiltio linear ou ramificado - radical contendo desde 1 a 5 átomos de carbono designa radicais tais como, em particular, radicais metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio e terc-butiltio, bem como os isómeros posicionais lineares ou ramificados dos mesmos,

heteroarilo - designa, por exemplo, um radical 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, pirrolilo, furanilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinazilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzofuranilo, benzotiazilo, benzimidazolilo, indazolilo, tetraquinolinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, carbazolilo,

indolinilo, alfa ou beta carbolinilo, tienilo, benzotienilo ou benzoxazolilo,

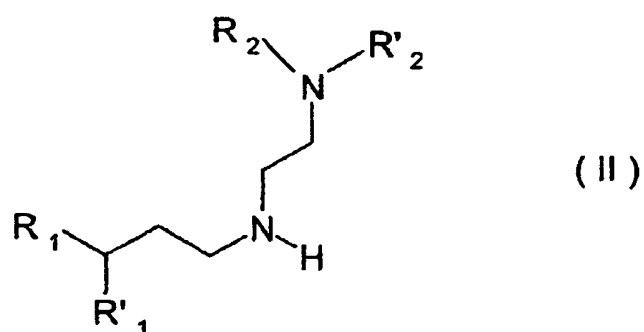
heteroarilo substituído - o grupo heteroarilo está substituído com um ou mais grupos do tipo halogéneo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxilo, fluoroalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, nitrilo, nitro ou tioalquilo e as formas oxidadas de sulfóxido e sulfona do mesmo, grupos amino.

Os sais de adição com ácidos inorgânicos ou orgânicos dos produtos de fórmula (I) podem ser opcionalmente sais formados entre uma molécula de fórmula (I) e uma, duas ou três moléculas de ácido. Estes sais podem ser, por exemplo, sais formados com ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiônico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzóico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico ou ascórbico, ácidos alquilmonossulfônicos tais como, por exemplo, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido propanossulfónico, ácidos alquildissulfônicos tais como, por exemplo, ácido metanodissulfónico, ácido alfa-, beta-etanodissulfónico, ácidos arilmonossulfônicos tais como ácido benzenossulfónico e ácidos arildissulfônicos.

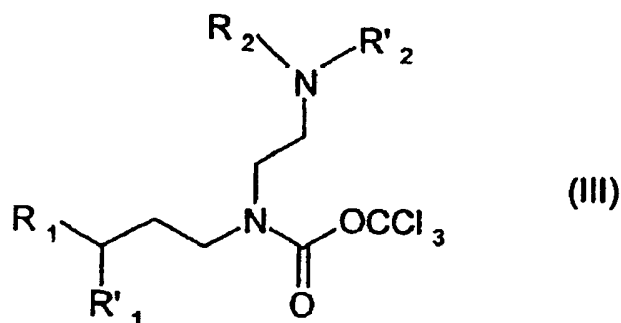
Estereoisomerismo pode ser definido, em termos latos, como o isomerismo de compostos possuindo as mesmas fórmulas gerais, mas nas quais os diferente grupos estão dispostos de modo diferente no espaço tal como, em particular, nos ciclo-hexanos monossubstituídos nos quais o substituinte pode estar na posição axial ou equatorial, e as várias configurações rotacionais possíveis dos derivados de etano. No entanto, existe outro tipo de estereoisomerismo devido aos diferentes arranjos espaciais de substituintes fixados

em ligações duplas ou em anéis, o qual é frequentemente chamado isomerismo geométrico ou isomerismo cis-trans. O termo estereoisômeros é utilizado no seu sentido mais alargado no presente pedido e por conseguinte refere-se a todos os compostos supramencionados.

A presente invenção proporciona ainda um processo de preparação de produtos de fórmula (I), como definidos acima, e dos seus sais e/ou isômeros, caracterizado por um composto de fórmula (II):



no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, ser submetido à ação de trifosgênio, a fim de obter um produto de fórmula (III):



no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, o qual é feito reagir com um produto de fórmula (IV):

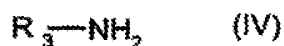


no qual R_3 tem o significado dado acima,
para obter o produto desejado de fórmula (I), no qual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 e R_3 têm os significados dados acima, o qual pode ser opcionalmente salificado a fim de obter o seu sal e, se desejado, submetido a uma reação de resolução para resolver as formas racémicas a fim de obter as formas isoméricas necessárias do mesmo. Entender-se-á que neste, e noutros processos descritos abaixo, Y é tomado como sendo oxigénio, mas podem ser utilizados compostos apropriados em que Y é enxofre.

No processo acima, é preferido que:

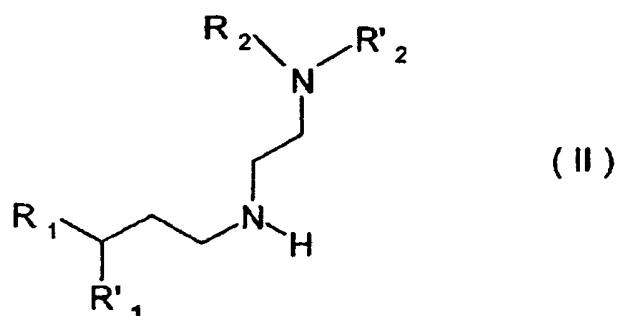
- o composto de fórmula (II) seja feito reagir com trifosgénio num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.
- o composto de fórmula (III) seja feito reagir com o produto de fórmula (IV) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.

É ainda proporcionado um processo de preparação de produtos de fórmula (I), e dos seus sais e/ou isómeros, caracterizado por um composto de fórmula (IV)



no qual R_3 tem o significado dado acima, ser submetido

- quer à ação de trifosgénio para obter, como um intermediário, um cloreto de carbamoílo que é feito reagir com um composto de fórmula (II):



no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima,

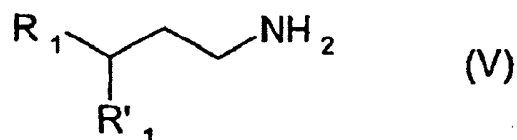
- ou à ação de carbonildiimidazole, em seguida à ação de um composto de fórmula (II) acima,

para obter o produto de fórmula (I) desejado, no qual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 e R_3 têm os significados dados acima, o qual pode ser opcionalmente salificado a fim de obter o seu sal e, se desejado, submetido a uma reação de resolução para resolver as formas racêmicas a fim de obter as formas isoméricas necessárias do mesmo.

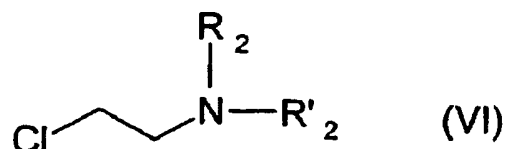
O processo acima é preferencialmente caracterizado por:

- o produto de fórmula (IV) ser feito reagir com trifosgênio num solvente orgânico anidro tal como diclorometano na presença de uma amina tal como trietilamina ou diisopropiletilamina a fim de obter, como um intermediário, um cloreto de carbamoílo que é feito reagir com um composto de fórmula (II) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano,
- o produto de fórmula (IV) é feito reagir com carbonildiimidazole num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.

É ainda proporcionado um processo de preparação de produtos de fórmula (II), como definido acima, caracterizado por um composto de fórmula (V):

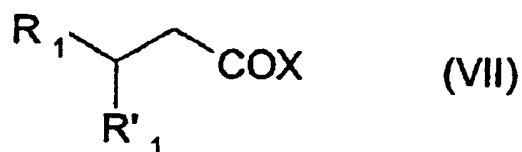


no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima, ser submetido à ação de um produto de fórmula (VI):

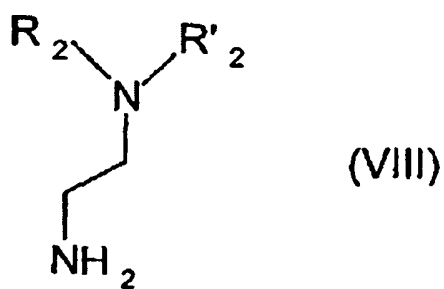


no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, para obter o produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

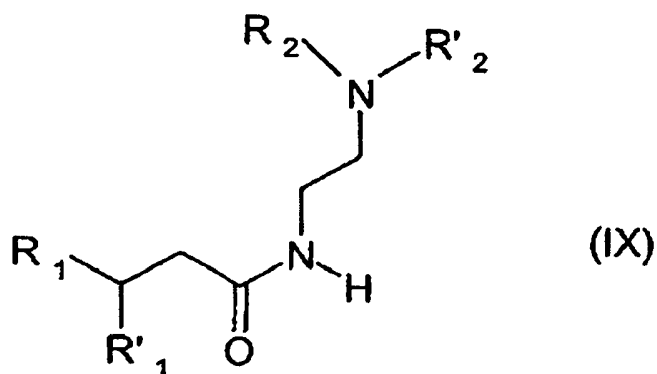
É ainda proporcionado um processo de preparação dos produtos de fórmula (II), como definidos acima, caracterizado por um composto de fórmula (VII):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima e X representa um radical hidroxilo ou um átomo de cloro, ser submetido à ação de um composto de fórmula (VIII):



no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, na presença de um solvente orgânico inerte para obter um produto de fórmula (IX):



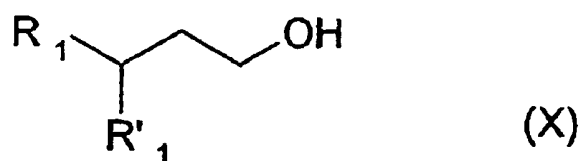
no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, em seguida o produto de fórmula (IX) assim obtido ser reduzido a fim de obter o produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

O processo acima, e de preparação dos seus sais e/ou isômeros, é preferencialmente caracterizado por:

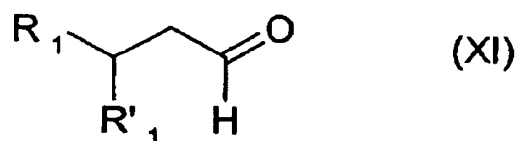
- o composto de fórmula (VII) ser feito reagir com o composto de fórmula (VIII) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano
- o produto de fórmula (IX) ser reduzido utilizando $LiAlH_4$ opcionalmente com adição de $AlCl_3$ num solvente

orgânico anidro tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

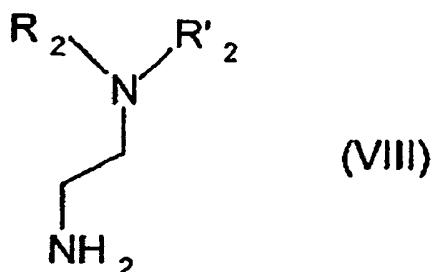
É ainda proporcionado um processo de preparação dos produtos de fórmula (II), como definidos acima, caracterizado por um composto de fórmula (X):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima, ser submetido a oxidação a fim de obter um composto de fórmula (XI):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima, em seguida à ação de um composto de fórmula (VIII), para uma fase de aminação redutiva na presença de um agente de redução tal como NaBH_3CN :



no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, na presença de um solvente orgânico inerte, a fim de obter o

produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

A presente invenção proporciona ainda a utilização dos compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações apenas em terapia.

É ainda proporcionada uma composição farmacêuticamente aceitável compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações apenas.

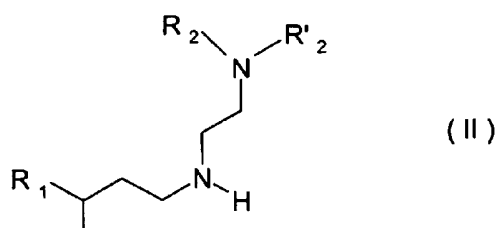
É ainda proporcionada a utilização de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações apenas no fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças ou distúrbios relacionados com comportamento fisiológico anormal dos recetores de iões inorgânicos e em particular do recetor de cálcio. Preferencialmente, o recetor de cálcio é expressado na paratireoide, na tireoide, nas células ósseas, nas células renais, no pulmão, no cérebro, na glândula pituitária, no hipotálamo, nas células gastrointestinais, nas células do pâncreas, nas células da pele, nas células do sistema nervoso central ou periférico e/ou nas células do músculo liso.

A presente invenção proporciona ainda a utilização de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações apenas no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de: cancros, em particular da paratireoide e do aparelho digestivo; doenças neurodegenerativas; doenças do metabolismo ósseo e articular, em particular osteoporose, osteopenia e doença de Paget, artrite reumatoide e osteoartrite; homeostasia de cálcio anormal; hiperplasia e adenoma da paratireoide; má absorção intestinal; litíase biliar e litíase renal; hiperparatireoidismo, preferencialmente quando o referido hiperparatireoidismo é

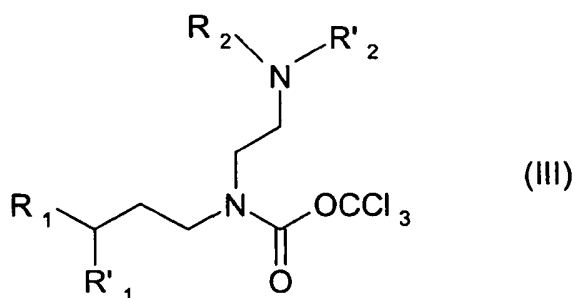
observado no evento de insuficiência renal; redução do nível de cálcio ionizado no soro durante o tratamento de hipercalcemia; e, doenças cardiovasculares e mais particularmente hipertensão.

A presente invenção refere-se em particular aos produtos de fórmula (I) e especialmente àqueles compostos exemplificados nos Exemplos 1 a 88 apensos abaixo.

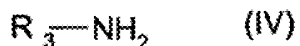
A presente invenção refere-se ainda ao processo de preparação de produtos de fórmula (I), como definidos acima, e dos seus sais e/ou isômeros, sendo o processo caracterizado por um composto de fórmula (II):



no qual R₁, R'₁, R₂ e R'₂ têm os significados dados acima, ser submetido à ação de trifosgênio, a fim de obter um produto de fórmula (III):



no qual R₁, R'₁, R₂ e R'₂ têm os significados dados acima, o qual é feito reagir com um produto de fórmula (IV):



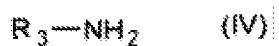
no qual R_3 tem o significado dado acima, para obter o produto desejado de fórmula (I), no qual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 e R_3 têm os significados dados acima, o qual pode ser opcionalmente salificado a fim de obter o seu sal e, se desejado, submetido a uma reação de resolução para resolver as formas racêmicas a fim de obter as formas isoméricas necessárias do mesmo.

Para preparar um produto de fórmula (I) no qual um substituinte no grupo R_3 tem, por exemplo, um grupo carboxilo livre, é inicialmente preparado um éster do referido produto de fórmula (I) no qual este grupo carboxilo está protegido, em seguida este éster é saponificado a fim de obter o correspondente ácido de fórmula (I) o qual pode ser opcionalmente salificado.

Nas condições preferidas para realizar a invenção, o processo de preparação de produtos de fórmula (I) é caracterizado por:

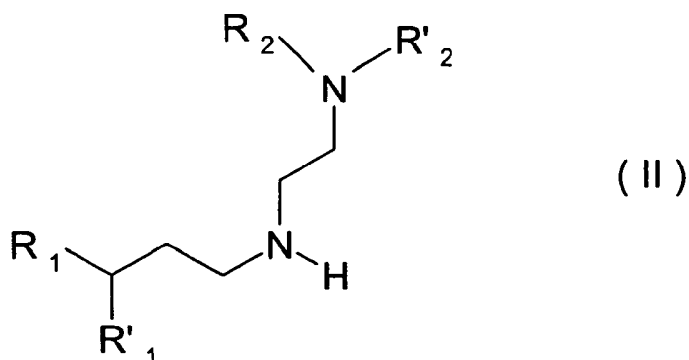
- o composto de fórmula (II) ser feito reagir com trifosgênio num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.
- o composto de fórmula (III) ser feito reagir com o produto de fórmula (IV) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.

De acordo com uma variante do processo de preparação de produtos de fórmula (I), como definidos acima, estes produtos podem ser preparados por um processo que é caracterizado por um produto de fórmula (IV):



no qual R_3 tem o significado dado acima, ser submetido

- quer à ação de trifosgênio para obter, como um intermediário, um cloreto de carbamoílo que é feito reagir com um composto de fórmula (II):



no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima,

- ou à ação de carbonildiimidazole, em seguida a um composto de fórmula (II) acima,

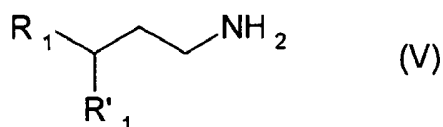
para obter o produto desejado de fórmula (I), no qual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 e R_3 têm os significados dados acima, o qual pode ser opcionalmente salificado a fim de obter o seu sal e, se desejado, submetido a uma reação de resolução para resolver as formas racêmicas a fim de obter as formas isoméricas necessárias do mesmo.

Nas condições preferidas para realizar a invenção, este processo é caracterizado por:

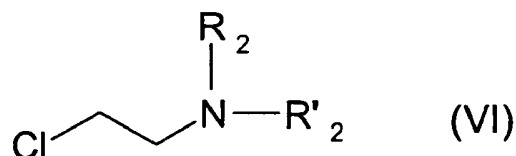
- o produto de fórmula (IV) ser feito reagir com trifosgênio num solvente orgânico anidro tal como diclorometano na presença de uma amina tal como

- triethylamina ou diisopropyletilamina a fim de obter como um intermediário um cloreto de carbamóilo que é feito reagir com um composto de fórmula (II) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano,
- o produto de fórmula (IV) ser feito reagir com o carbonildiimidazole num solvente orgânico anidro tal como diclorometano.

De acordo com a invenção, os produtos de fórmula (II) podem ser preparados por um processo que é caracterizado por um composto de fórmula (V):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima ser submetido à ação de um produto de fórmula (VI):



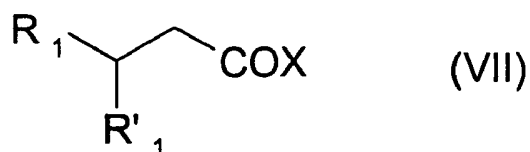
no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, para obter o produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

Nas condições preferidas para realizar a invenção, este processo de preparação de produtos de fórmula (II) é caracterizado por:

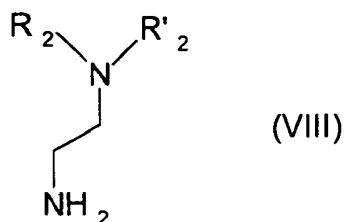
- o composto de fórmula (V) ser feito reagir com o produto de fórmula (VI) sob refluxo da mistura na

presença de acetonitrilo, trietilamina e carbonato de potássio.

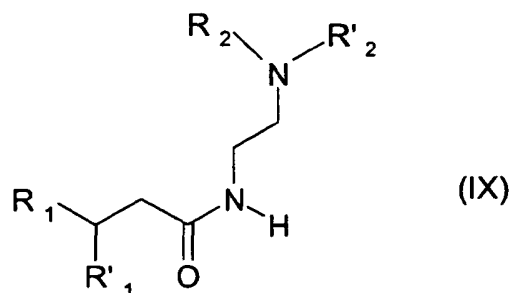
Os produtos de fórmula (II) podem ser finalmente preparados por um processo que é caracterizado por um composto de fórmula (VII):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima e X representa um radical hidroxilo ou um átomo de cloro, ser submetido à ação de um composto de fórmula (VIII):



no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, na presença de um solvente orgânico inerte para obter um produto de fórmula (IX):



no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, em seguida o produto de fórmula (IX) assim obtido é

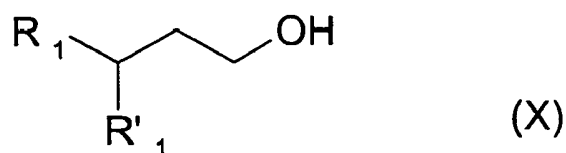
reduzido a fim de obter o produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

Os compostos de fórmula (I) em que Y é enxofre podem ser preparados de um modo semelhante ao utilizado para obter compostos em que Y é oxigênio no método F, substituindo o carbonildiimidazole por carboniltiodiimidazole.

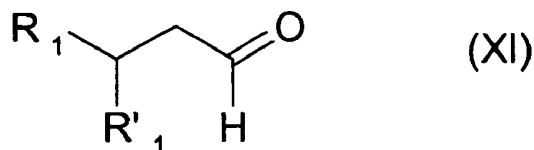
Nas condições preferidas para realizar a invenção, este processo de preparação de produtos de fórmula (II) é caracterizado por:

- o composto de fórmula (VII) ser feito reagir com o composto de fórmula (VIII) num solvente orgânico anidro tal como diclorometano
- o produto de fórmula (IX) ser reduzido utilizando $LiAlH_4$ e opcionalmente com adição de $AlCl_3$ num solvente orgânico anidro tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

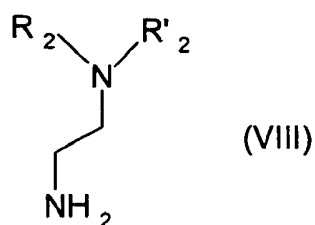
A invenção refere-se finalmente a um processo de preparação dos produtos de fórmula (II), como definidos acima, caracterizado por se submeter a oxidação um composto de fórmula (X):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima a fim de obter um composto de fórmula (XI):



no qual R_1 e R'_1 têm os significados dados acima, em seguida à ação de um composto de fórmula (VIII), por uma fase de aminação redutiva na presença de um agente de redução tal como NaBH_3CN :



no qual R_2 e R'_2 têm os significados dados acima, na presença de um solvente orgânico inerte, a fim de obter o produto desejado de fórmula (II) no qual R_1 , R'_1 , R_2 e R'_2 têm os significados dados acima.

Os produtos descritos acima podem, se desejado, ser submetidos a reações de salificação, por exemplo utilizando um ácido inorgânico ou orgânico ou uma base inorgânica ou orgânica, por métodos convencionais conhecidos do especialista na técnica.

As possíveis formas opticamente ativas dos produtos descritos acima podem ser preparadas resolvendo as formas racêmicas por métodos convencionais conhecidos do especialista na técnica.

Ilustrações de reações do tipo definido acima são dadas na preparação s exemplos descritos a seguir.

Os produtos de fórmula (I) como definidos acima e seus sais de adição daqueles com ácidos ou bases têm propriedades farmacológicas benéficas.

Os produtos da presente invenção podem assim atuar num recetor de iões inorgânicos e, em particular, no recetor de cálcio, e modular desse modo uma ou mais atividades de um recetor de iões inorgânicos tal como, em particular, o recetor de cálcio.

Os produtos do presente pedido que atuam sobre os recetores de cálcio podem ser assim utilizados, em particular, para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios relacionados com o comportamento fisiológico anormal dos recetores de iões inorgânicos e, em particular, de recetores de cálcio tais como os recetores de cálcio da membrana capazes de ligar o cálcio extracelular (recetor de deteção de Ca recetor CaSR).

Os produtos da presente invenção como definidos acima são capazes de modular a atividade do recetor de cálcio. Os produtos da presente invenção podem assim atuar como agonistas ou antagonistas do recetor de cálcio.

Na sua porção extracelular, o recetor de cálcio é um recetor de baixa afinidade que é estimulado por concentrações milimolares de agonistas. Além disso, este recetor é ativado por alguns metais bivalentes (magnésio) ou metais trivalentes (gadolínio, lantânio, etc.) ou de outro modo por compostos policatiónicos tais como neomicina ou espermina.

Novos compostos que atuam na porção transmembranar do recetor foram identificados pela companhia NPS (patente US

6,031,003) e permitem que o recetor de cálcio seja modulado alostericamente.

O recetor de cálcio é expressado em vários tipos de células e pode ter atividade diferente nestes diferentes sítios celulares. Ele é expressado mais particularmente na glândula paratireoidea, nos rins, na tireoide e no sistema nervoso e também num grande número de outros tecidos. A distribuição do recetor de cálcio nos tecidos é descrita a título de exemplo nas publicações de P. Urena (Nephrologie, 2002, 23, 151-164) ou de E. Brown e R. J. MacLeod (Physiological reviews, 2001, 81, 239-296).

O recetor de cálcio é assim expressado nas células ósseas, em particular nos osteoclastos, mas também nos osteoblastos, osteócitos, células da medula óssea e condócitos, além das células da paratireoide e tireoide.

Ele também é expressado nas células renais (glomérulos, canal distal, canal proximal, canal coletor e membro ascendente da ansa de Henle e, em particular, células mesengliais), também nas células gastrointestinais (células G, células do intestino delgado e do cólon), células de pâncreas (ilhéus de Langerhans, células acinosas, células ductais), células da pele (queratinócitos e células dérmicas), células do olho, fibroblastos, citotrofoblastos da placenta, células mamárias, células do músculo liso vascular, células epiteliais do ovário, células mamárias, nos hepatócitos, nos adipócitos, nas células do sistema nervoso central ou periférico tais como as da glândula pituitária, no hipotálamo, nos neurónios ou nas extremidades nervosas, ou de outro modo nas células de linhagem sanguínea (medula óssea, monócitos circulantes,

plaqueta). Mais recentemente, o recetor também foi identificado na região do coração.

Alguns destes tecidos estão mais diretamente relacionados com a homeostasia do ião inorgânico (e mais particularmente do ião cálcio) tais como as células da paratireoide, as células renais, as células C, as células ósseas ou de outro modo as células da placenta. Outras células que expressam o recetor de cálcio não estão diretamente envolvidas na homeostasia de cálcio sistémico tais como as células do sistema nervoso central, as células do sistema gastrointestinal (esófago, estômago, cólon, intestino delgado), os queratinócitos e as células do pâncreas.

O objetivo da presente invenção é utilizar compostos que atuam no recetor de iões inorgânicos e permitir que uma doença num doente seja tratada modulando uma ou mais atividades deste recetor de iões inorgânicos, em particular do recetor de cálcio, qualquer que seja o tecido onde este recetor é expressado. As propriedades farmacológicas destes compostos pode variar significativamente, dependendo do tipo de célula e do órgão em questão.

O recetor de cálcio expressado nas células da paratireoide tem o efeito de regular a secreção de PTH em resposta à concentração de cálcio extracelular.

Assim, mais particularmente, os produtos da presente invenção podem estar dotados de propriedades e regulação dos níveis de PTH e Ca^{++} extracelular no soro. Mais particularmente, os produtos da presente invenção podem possuir propriedades agonistas para o recetor de cálcio e, por conseguinte, poderiam ser utilizados, em particular, para participar numa redução dos níveis da hormona

paratireoide conhecida como PTH no soro: assim, estes produtos poderiam ser úteis, em particular, para o tratamento de doenças tais como hiperparatireoidismo. Analogamente, as anormalidades na homeostasia de cálcio podem ser tratadas com estes compostos, em particular a hipercalcemia. Ainda na região da paratireoide, os compostos de fórmula (I) como definidos podem tratar hiperplasia e adenoma da paratireoide.

Alguns produtos de fórmula (I) como definidos acima poderiam ter propriedades que lhes permite reduzir a reabsorção óssea, a qual depende diretamente da flutuação nos níveis de PTH circulante: estes produtos poderiam ser úteis, em particular, para o tratamento de doenças tais como osteoporose, osteopenia, doença de Paget e na reconstrução de fraturas. Eles também podem tratar poliartrite e osteoartrite.

No que se refere à digestão, os produtos da presente invenção também podem tratar distúrbios motores (tais como diarreia ou obstipação intestinal), distúrbios digestivos funcionais, doenças ulcerosas, sarcoidose, polipose adenomatosa familiar ou pólipos do intestino e cólon, cancro do cólon e má absorção intestinal.

A presença do recetor de cálcio em várias células do sistema nervoso (em particular na glândula pituitária e hipotálamo) indica que os produtos da presente invenção podem ser deste modo úteis para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios tais como, em particular: síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada (ADH), convulsões, acidente vascular cerebral, traumatismo craniano, doenças da medula espinhal, doenças neurodegenerativas (tal como doença de Alzheimer, doença de

Parkinson e coreia de Huntington), demência, enxaqueca, hipoxia cerebral, anormalidades na secreção da hormona do crescimento, doenças psiquiátricas (tais como depressão, ansiedade, distúrbio de comportamento obsessivo, esquizofrenia, pós-stress traumático, síndrome neuroléptica maligna)

Os produtos de fórmula (I) da presente invenção também podem possuir as seguintes propriedades terapêuticas: trombocitopenia, hipo- ou hiper-coagulabilidade de plaquetas, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, prevenção ou atenuação da toxicidade renal de aminósidos, litíase renal, insuficiência pancreática, diabetes, psoríase, adenoma e cancro da mama, cirrose, litíase biliar e obesidade.

Estas propriedades justificam a sua aplicação em terapia, e a invenção refere-se mais particularmente, por meio de medicamentos, aos produtos de fórmula (I) como definidos acima, estando os referidos produtos de fórmula (I) em todas as formas isoméricas racémicas, enantioméricas e diastereoisoméricas possíveis, e aos sais de adição farmacologicamente aceitáveis com ácidos inorgânicos e orgânicos ou bases inorgânicas ou orgânicas dos referidos produtos de fórmula (I).

Os produtos de fórmula (I) como definidos acima podem ser utilizados muito particularmente no tratamento de doenças que necessitam do controlo dos níveis de hormona PTH no plasma.

Os produtos de fórmula (I) como definidos acima podem ser utilizados muito particularmente no tratamento de hipercalcemia ou hiperparatireoidismo. Tais produtos serão

muito particularmente úteis para o tratamento ou prevenção de hiperparatireoidismo.

A invenção refere-se mais particularmente, por meio de medicamentos, aos produtos de fórmula (I) correspondentes à fórmula (I) como definida acima.

A invenção refere-se muito particularmente, por meio de medicamentos, aos produtos descritos como exemplos que ilustram a presente invenção na secção experimental a seguir.

A presente invenção também refere-se mais particularmente, por meio de medicamentos, aos produtos de fórmula (I) como definidos acima, correspondentes aos produtos dos exemplos 1 a 70 descritos a seguir na secção experimental.

Os produtos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados a animais, preferencialmente a mamíferos e, em particular, a humanos, como medicamentos terapêuticos ou profiláticos.

Eles podem ser administrados tal e qual ou numa mistura com um ou mais de outros compostos de fórmula (I) ou, de outro modo, na forma de uma composição farmacêutica contendo como composto ativo uma dose eficaz de pelo menos um produto de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e excipientes e/ou aditivos farmaceuticamente inertes, comuns.

Estas composições farmacêuticas podem ser administradas por via bucal, entérica ou parentérica ou por via tópica na pele e membranas da mucosa ou por injeção intravenosa ou intramuscular.

Por conseguinte, os medicamentos podem ser administrados por via oral, por exemplo na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos com película, granulados, cápsulas duras e moles, soluções, xaropes, emulsões, suspensões ou misturas de aerossol.

No entanto, os medicamentos podem ser administrados eficazmente por via retal, por exemplo na forma de supositórios, ou por via parentérica, por exemplo na forma de soluções injetáveis ou infusões, microcápsulas ou implantes, por via percutânea, por exemplo na forma de um pomada, soluções, pigmentos ou corantes, por via transdérmica (adesivos) ou por outros métodos, por exemplo na forma de um aerossol ou formulação para pulverização nasal.

Por conseguinte, os medicamentos de acordo com a presente invenção podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas contendo um ou mais produtos de fórmula (I) como definidos acima.

As composições farmacêuticas deste tipo podem portanto constituir a forma na qual os produtos de fórmula (I) como definidos acima são utilizados na aplicação terapêutica dos mesmos.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas por métodos convencionais, sendo adicionados excipientes orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente inertes aos compostos de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Por conseguinte, estas composições podem ser sólidas ou líquidas e podem ter todas as formas farmacêuticas

geralmente utilizadas em medicina humana, por exemplo, comprimidos ou drageias simples, pílulas, comprimidos, cápsulas duras, gotas, granulados, preparações injetáveis, pomadas, cremes ou geles; elas são preparadas por métodos convencionais.

Por exemplo, podem ser utilizados lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais para produzir pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina dura.

Os suportes adequados para cápsulas de gelatina mole ou supositórios incluem, por exemplo, gorduras, ceras de poliol semi-sólidas ou líquidas e óleos naturais ou modificados, etc. Os veículos apropriados para a preparação de soluções, por exemplo soluções injetáveis, emulsões ou xaropes incluem, por exemplo, água, álcoois, glicerol, polióis, sacarose, açúcares invertido, glucose, óleos vegetais, etc. Os suportes adequados para microcápsulas ou implantes incluem, por exemplo, copolímeros de ácido glioxílico e láctico. As preparações farmacêuticas contêm normalmente de 0,5 % a 90 % em peso de produtos de fórmula (I) e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

O princípio ativo pode ser incorporado em excipientes que são normalmente utilizados nestas composições farmacêuticas, tais como talco, goma-arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, manteiga de cacau, veículos aquosos ou não aquosos, gorduras de origem animal ou vegetal, derivados de parafina, glicóis, vários humectantes, dispersantes ou emulsionantes e conservantes.

Além dos princípios ativos e excipientes, as composições farmacêuticas podem conter aditivos tais como, por exemplo,

diluentes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, corantes, agentes de paladar ou aromatizantes, espessantes, tampões e também solventes ou solubilizantes ou agentes de retardação e também sais para modificar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes.

Elas também podem conter dois ou mais produtos de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis como definidos acima. Além do mais, além do pelo menos um ou mais produtos de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, elas podem conter pelo menos um ou mais de outros princípios ativos que podem ser utilizados terapêutica ou profilaticamente.

As composições farmacêuticas deste tipo contêm como composto ativo uma dose eficaz de pelo menos um produto de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis bem como um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e opcionalmente um ou mais aditivos convencionais.

A presente invenção alarga-se assim a composições farmacêuticas contendo pelo menos um dos medicamentos como definidos acima como o ingrediente ativo.

Ao utilizar os produtos de fórmula (I), as doses podem variar dentro de limites largos e têm de ser fixadas em função da pessoa a ser tratada. Isto depende, por exemplo, do composto utilizado ou da natureza e gravidade da doença a ser tratada e do facto de a condição ser grave ou crónica ou do facto de estar a ser utilizado um tratamento profilático.

As composições farmacêuticas contêm normalmente de 0,2 a 500 mg, preferencialmente de 1 a 200 g de composto de fórmula (I) e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

No caso de administração oral, a dose diária varia geralmente de 0,05 a 10 mg/kg e preferencialmente de 0,1 a 8 mg/kg, em particular de 0,1 a 6 mg/kg. Por exemplo, para um adulto poderia ser considerada uma dose diária que vai desde 5 a 500 mg.

No caso de administração intravenosa, a dose diária varia aproximadamente de 0,05 a 6 mg/kg e preferencialmente de 0,1 a 5 mg/kg.

A dose diária pode ser dividida numa multiplicidade de porções, por exemplo 2, 3 ou 4 porções, em particular se for administrada uma grande quantidade de ingrediente ativo. Possivelmente, pode ser necessário administrar as várias doses de um modo crescente ou decrescente, dependendo do comportamento num caso particular. Ignorando a utilização dos produtos de fórmula (I) como definidos acima como medicamentos, também pode ser considerada a sua utilização como um veículo ou suporte para compostos ativos, para transportar estes compostos ativos especificamente para um sítio de ação (abordagem específica de fármacos, ver *Targeted Drug Delivery*, R. C. Juliano, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 100, Ed. Bom, G. V. R. et al, Springer Verlag). Os compostos ativos que podem ser transportados são, em particular, aqueles utilizados para o tratamento ou prevenção das doenças supramencionadas.

Assim, as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção contendo produtos de fórmula (I) como definidos nas reivindicações apenas e/ou seus sais

farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizadas, em particular, para o tratamento ou a prevenção de doenças que requerem a administração de produtos que são agonistas ou antagonistas de recetores de iões inorgânicos tais como, em particular, os recetores de cálcio.

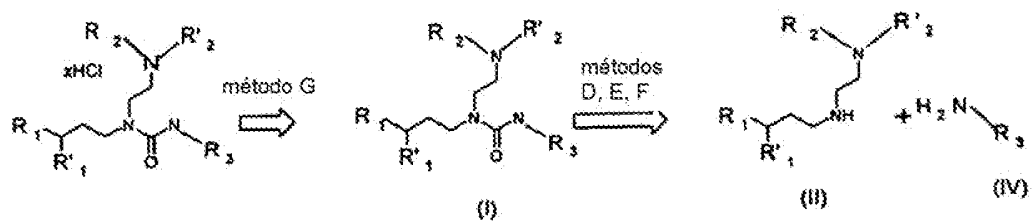
Por conseguinte, a presente invenção refere-se, em particular, à utilização dos produtos de fórmula (I) como definidos acima e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis para preparar medicamentos que se destinam ao tratamento ou à prevenção de doenças ou distúrbios relacionados com o comportamento fisiológico anormal de recetores de iões inorgânicos e, em particular, dos recetores de cálcio.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser assim utilizadas como medicamentos para as aplicações terapêuticas supramencionadas.

A secção experimental a seguir dá exemplos da preparação de produtos de fórmula (I). Estes exemplos ilustram a invenção sem a limitar.

Como mencionado a seguir, ele pode ser obtido por várias vias:

Esquema geral:



$\Downarrow$
 3 métodos de
 síntese diferentes:
 Métodos A, B, C

$\Downarrow$
 comercial ou
 sintetizada
 Métodos 1 a 5

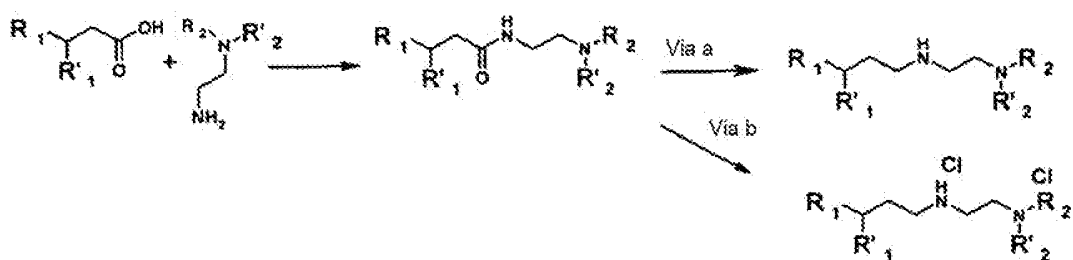
Preparação da amina de fórmula (II):

Ela pode ser obtida por um dos três métodos de síntese descritos abaixo:

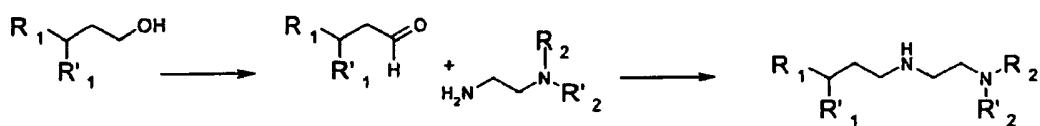
Método A:



Método B:



Método C:



A preparação de 3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina de fórmula (II) pelos métodos A, B e C será descrita a seguir a título de exemplo:

Método A: Alquilação

Preparação de 3,3-(difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Introduz-se sucessivamente 35 g (165,6 mmol) de amina primária, 700 mL de acetonitrilo, 6,2 g (33,1 mmol) de N-(2-cloroetil)morfolina na forma de cloridrato, 4,62 mL (33,1 mmol) de trietilamina e 9,16 g (66,24 mmol) de carbonato de potássio para um balão colocado sob argon e coberto por um refrigerante. O meio reacional é aquecido sob refluxo durante 5 dias. O acetonitrilo é removido num evaporador rotativo e a mistura é retomada em água e diclorometano. A fase aquosa é extraída com diclorometano, em seguida as fases orgânicas são combinadas, lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas sobre MgSO₄. Após evaporação é obtida uma mistura do produto desejado e da amina primária introduzida em grande excesso.

A purificação do produto reacional em bruto por cromatografia flash sobre sílica gel (gradiente de eluição: heptano 100 %, CH₂Cl₂ 100 % em seguida CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1 a 90/10/0,1) conduz a 7,18 g de amina secundária (rendimento = 67 %).

Método B: Acoplamento de péptido e redução

Preparação de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida:

Dissolve-se 25 g (0,11 mmol, 1 eq) de ácido 3,3-difenilpropanóico em 75 mL de CH_2Cl_2 sob Ar. Adiciona-se 16,42 g (0,12 mmol, 1,1 eq) de HOBt e 23,30 g (0,12 mmol, 1,1 eq) de EDC, HCl. A solução é agitada durante 45 min à temperatura ambiente, em seguida são adicionados 16 mL (0,12 mmol, 1,1 eq) de 4-(2-aminoetil)-morfolina gota a gota. A solução é agitada durante 1 hora 30 min à temperatura ambiente e a cor da mistura muda de amarelo para laranja.

Adiciona-se algum HCl 0,1 M à mistura. A fase orgânica é lavada duas vezes com HCl 0,1 M, três vezes com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. É então seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O sólido obtido é recristalizado em 40 mL de AcOEt. É recuperado um pó branco (32,43 g, rendimento = 87%).

Preparação de 3,3-(difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Via a: Redução com LiAlH_4

Dissolve-se 10 g (29,55 mmol, 1 eq) de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida numa mistura 4/1 de éter dietílico e THF sob árgon. Adiciona-se 65 mL (35,45 mmol, 2,2 eq) de LiAlH_4 1 M em THF gota a gota e a mistura é aquecida sob refluxo (50 °C) durante 21 horas. Adiciona-se 4,9 mL de água, 2,5 mL de NaOH aquoso a 15 %, em seguida mais 12,3 mL de água à mistura reacional. A mistura é agitada durante 15 min, em seguida a fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 após adição de água. A fase orgânica é subsequentemente lavada com água, em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4

filtrada e concentrada. O produto em bruto obtido é filtrado sobre sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9/1/0,1) e é recuperada uma pasta amorfa (9,6 g, rendimento = 100 %).

Via b: Redução com $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ (Síntese do produto)

Adiciona-se 27,6 g (0,21 mol, 0,5 eq) de AlCl_3 em porções a uma solução de 140 g (0,42 mol, 1,0 eq) de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida em 3,5 L de THF (adição ligeiramente exotérmica) sob uma atmosfera inerte e a 0 °C num balão de 5 L. Assim que o meio se tornou homogêneo, ainda a 0 °C, adiciona-se 23,6 g (0,62 mol, 1,5 eq) de LiAlH_4 em pequenas porções de modo que a temperatura não exceda 5 °C (inicialmente uma adição acentuadamente exotérmica). A temperatura do meio reacional é então aumentada progressivamente até refluxo do THF e o aquecimento é prosseguido durante 1 hora.

A mistura é então arrefecida até 0 °C e é adicionado cuidadosamente 1 L de água (inicialmente gota a gota). É importante observar as diluições prescritas porque o meio engrossa acentuadamente durante esta hidrólise. A suspensão resultante é filtrada e os sais são lavados com 2 L de acetato de etilo. Todos os filtrados são colocados num reator de 10 L e decantados. A fase aquosa é novamente extraída com 2 L de acetato de etilo e as frações orgânicas são recolhidas, lavadas com 2 L de uma solução aquosa saturada de NaCl e concentradas sob pressão reduzida. O óleo assim obtido é retomado em 1 L de acetato de etilo, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado até à secura sob pressão reduzida para levar à obtenção de 130 g de um óleo amarelo.

A purificação é realizada durante a salificação, como se segue: adiciona-se 500 mL (1 mol, 2,5 eq.) de uma solução de ácido clorídrico 2,5 M ao óleo anterior e a mistura é concentrada sob pressão reduzida. Adiciona-se 500 mL de etanol e a mistura é novamente concentrada. Esta última operação é realizada mais 3 vezes e o sal cristaliza durante este tratamento. Da última vez, o etanol é concentrado até uma massa total de 480 g (correspondente a 2 partes de etanol) e a suspensão obtida é arrefecida até 0 °C, em seguida filtrada e lavada com 150 mL de etanol frio. Após secagem sob um vácuo criado por uma bomba de palhetas, 122 g (72 %) de dicloridrato de (3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina são obtidos na forma de um sólido cristalino branco.

Método C: Oxidação em aldeído e aminação reductiva

Preparação de 3,3-difenil-propionaldeído:

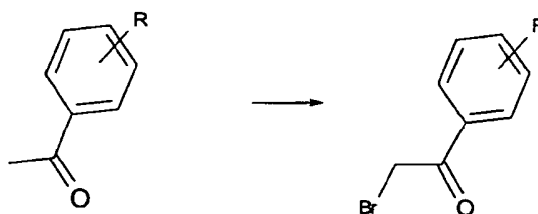
Dissolve-se 4,69 mL (23,55 mmol, 1 eq) de 3,3-difenil-1-propanol em 100 mL de CH₂Cl₂ sob Ar. Adiciona-se 10,5 g (24,73 mmol, 1,05 eq) de Periodinano de Dess Martin e a solução é agitada durante 1 hora 30 min a 0 °C. Adiciona-se 100 mL de hidróxido de sódio 2 M e 100 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica é lavada com hidróxido de sódio 2 M (duas vezes), com água (duas vezes), seca sobre MgSO₄ filtrada e concentrada. O produto reacional em bruto é submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: heptano/AcOEt 5/1). É recuperado um óleo que cristaliza na forma de um produto branco (4,76 g, rendimento = 96%).

Preparação de 3,3-(difenil-tropil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Dissolve-se 200 mg (0,95 mmol, 1 eq) de 3,3-difenilpropionaldeído em 2 mL de EtOH e adiciona-se 187 μ L (1,43 mmol, 1,5 eq) de 4-(2-aminoetil)-morfolina ao meio sob Ar. Uma vez adicionado 20 mg (0,09 mmol, 1 eq) de Pd a 10%/C, a reação é colocada sob H_2 , à pressão atmosférica e a mistura é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. O catalisador é removido por filtração sobre Celite. Adiciona-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e a fase aquosa é extraída com AcOEt. A fase orgânica é subsequentemente lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto reacional em bruto é submetido a cromatografia sobre alumina (eluente: heptano/ CH_2Cl_2 1/1). (251 mg, rendimento = 81%).

Síntese geral de aminotiazoles de fórmula (IV):

1ª fase: síntese de bromocetonas



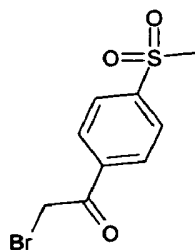
Método 1 (com reagente em suporte)

Dissolve-se 1,51 mmol de acetofenona substituída em 4 mL de THF num balão de 20 mL, em seguida adiciona-se 1,81 mmol (1,2 eq) de bromo suportado em Amberlyst A26 à solução. Após 6 horas de reação, adiciona-se mais 0,1 eq de bromo em suporte, em seguida a mistura é agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. A resina é subsequentemente filtrada, em seguida lavada com THF, o filtrado é evaporado para dar os produtos reacionais em bruto que são purificados por

cromatografia flash sobre sílica gel ou por recristalização.

- 2-bromo-1-(4-metanossulfonil-fenil)-etanona (Método 1)

O Método 1 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



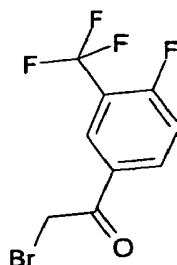
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (d, 2H, H aromático); 8,10 (d, 2H, H aromático); 4,48 (s, 2H, CH_2); 3,12 (s, 3H, CH_3).

MS: 277,4⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,14 (sílica, hept/AcOEt 2/1)

- 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (Método 1)

O Método 1 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (dl, 1H, H aromático), 8,22 (m, 1H, H aromático), 7,38 (t, 1H, H aromático), 4,43 (s, 3H, CH_2).

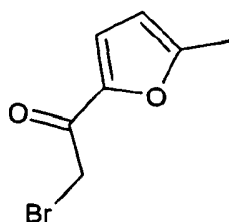
Rf = 0,56 (sílica, hept/AcOEt 2/1)

Método 2 (em solução)

Dilui-se 16,11 mmol de acetofenona substituída em 30 mL de THF anidro. Adiciona-se progressivamente 16,11 mmol de tribrometo de feniltrimetilamônio. A mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se água, como a fase aquosa (pH=2-3) que é extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. Os produtos são purificados por cromatografia flash sobre sílica gel.

- 2-bromo-1-(5-metil-furan-2-il)-etanona (Método 2):

O método 1 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

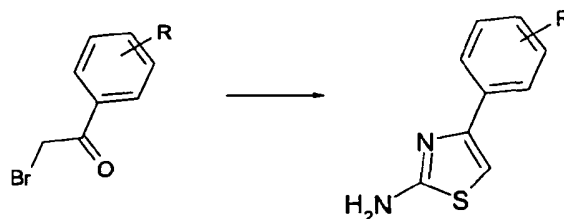


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (d, 1H, H_{furan}), 6,24 (d, 1H, H_{furan}), 4,28 (s, 2H, CH_2), 2,44 (s, 3H, CH_3)

MS: 203,02⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Rf = 0,69 (sílica, CH_2Cl_2 100%)

2ª fase: Síntese de arilamino-tiazoles de fórmulas (IV) partindo de bromocetonas:

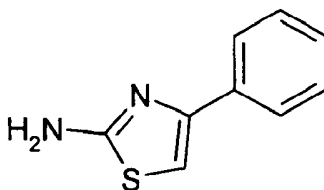


Método 3

Dissolve-se 1,00 mmol de 2-bromo-acetofenona substituída em 5 mL de tolueno. Adiciona-se 1,11 mmol de tiocianato de potássio, 2,23 mmol de acetato de amônio e 1,60 mmol de ácido acético. A suspensão é agitada durante 6 horas a 100 °C. O meio é concentrado e retomado em diclorometano. Adiciona-se uma solução aquosa 1 N de NaOH. A fase aquosa básica é extraída com diclorometano. A fase aquosa é acidificada e a fase orgânica extraída com HCl 2N. A fase aquosa é recuperada, em seguida basificada com NaOH concentrado e em seguida extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , em seguida concentrada (rendimento = 85%).

2-amino 4-feniltiazole (Método 3)

O Método 3 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,42 (t, 2H, H aromático), 7,32 (t, 1H, H aromático), 6,75 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 5,50-5,10 (m, 2H, NH_2)

Rf: 0,30 (sílica, heptano/AcOEt 1/1)

MS: 177,02⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 218,06⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

Método 4

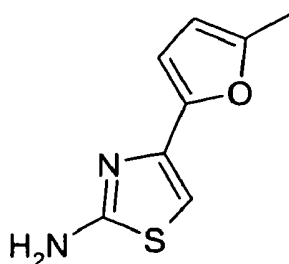
Introduz-se 1 eq de 2-bromoacetona substituída, 1 eq de tioureia, em seguida 2 mL de EtOH num tubo de 2-5 mL adequado para micro-ondas (Personal Chemistry). A solução é pré-agitada durante 15 s no aparelho à temperatura ambiente e é em seguida aquecida durante 4 min a 170 °C. O progresso da reação é avaliado por TLC e LC-MS. Após hidrólise por H_2O e NaHCO_3 (até pH = 9-10), a fase aquosa é extraída com AcOEt. As fases orgânicas são lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas sobre MgSO_4 filtradas e concentradas. A análise do produto em bruto (RMN de ^1H , LC-MS) mostra que a purificação é desnecessária. Os aminotiazoles substituídos obtidos são utilizados diretamente nas reações de síntese de ureia.

Método 5

Dissolve-se 1 eq de 2-bromoacetofenona substituída em etanol com 1 eq de tioureia. A solução é agitada sob refluxo durante 2 horas antes da neutralização com H_2O . Após evaporação do etanol, a fase aquosa é basificada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH = 9), em seguida extraída com AcOEt. As fases orgânicas recolhidas são lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. A análise do produto em bruto (RMN de ^1H , LCMS) mostra que a purificação é desnecessária.

- 4-(5-metil-furan-2-il)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



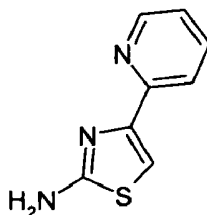
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{tiazole}}$), 6,51 (d, 1H, H_{furano}), 6,03 (d, 1H, H_{furano}), 5,20-5,08 (m, 2H, NH_2), 2,36 (s, 3H, CH_3)

MS: 181,06 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Rf: 0,20 (sílica, heptano/AcOEt 1/1)

- 4-piridin-2-il-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (m, 1H, H aromático), 7,80 (m, 2H, H aromático), 7,25 (m, 2H, H aromático, $\text{H}_{\text{tiazole}}$), 7,10 (sl, 2H, NH_2).

MS: 178 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Rf= 0,20 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

- 4-piridin-3-il-tiazol-2-il-amina (Método 4 ou 5)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



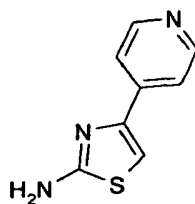
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (d, 1H, H aromático), 8,46 (dd, 1H, H aromático), 8,10 (dt, 1H, H aromático), 7,38 (dd, 1H, H aromático), 7,20 (s, 1H, H_{thiazole}), 7,16 (sl, 2H, NH₂)

MS: 178⁺ (M+H)⁺

R_f= 0,15 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 98/2)

4-piridin-4-il-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado



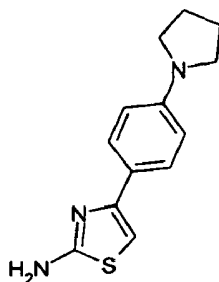
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 2H, H aromático), 7,70 (m, 2H, H aromático), 7,38 (m, 1H, H_{thiazole}), 7,18 (sl, 2H, NH₂)

MS: 178⁺ (M+H)⁺

R_f= 0,42 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado



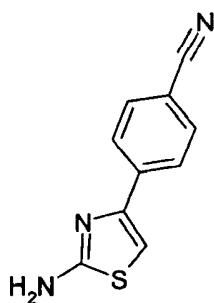
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, 2H, H aromático), 6,90 (sl, 2H, NH_2), 6,60 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,50 (d, 2H, H aromático), 3,22 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$)

MS: 246,1⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,34 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9/1)

- 4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

[0180] O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



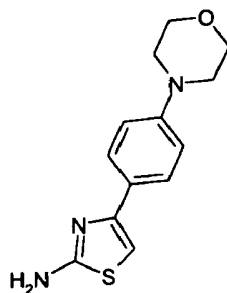
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, 2H, H aromático), 7,81 (d, 2H, H aromático), 7,33 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,20 (sl, 2H, NH_2)

MS: 202,1⁺ (M+H)⁺

R_f= 0,54 (sílica, DCM/AcOEt 9/1)

- 4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

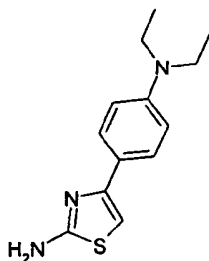


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,65 (d, 2H, H aromático), 6,93 (sl, 2H, NH₂), 6,91 (d, 2H, H aromático), 6,75 (s, 1H, H_{tiazole}), 3,72 (m, 4H, 2×CH₂), 3,11 (t, 4H, 2×CH₂)

MS: 262,1⁺ (M+H)⁺

- 4-(4-dietilamino-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

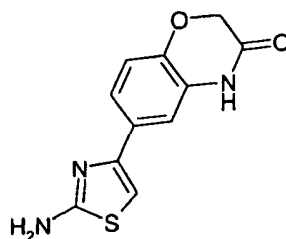


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,57 (d, 2H, H aromático), 6,90 (sl, 2H, NH_2), 6,61 (d, 2H, H aromático), 6,60 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 3,32 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,09 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)

MS: 248,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 6-(2-amino-thiazol-4-il)-4-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

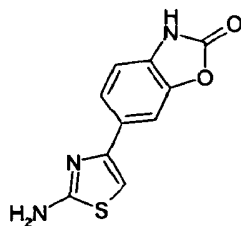


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (sl, 1H, NH), 7,35 (m, 2H, H aromático), 7,02 (sl, 2H, NH_2), 6,91 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,80 (s, 1H, H aromático), 4,55 (s, 2H, CH_2)

MS: 248,1⁺ ($\text{M}+1$)⁺

- 6-(2-amino-thiazol-4-il)-3H-benzoxazol-2-ona (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

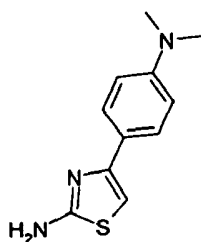


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (sl, 1H, NH), 7,70 (s, 1H, H aromático), 7,57 (d, 1H, H aromático), 7,13 (d, 1H, H aromático), 7,10 (s, 1H, H aromático)

MS: 234,1⁺ (M+H)⁺

- 4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

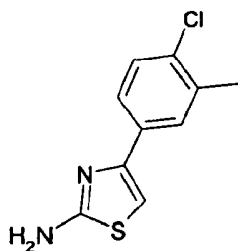


MS: 220⁺ (M+H)⁺

Rf=0,38 (sílica, AcOEt/hept 1/1)

- 4-(4-cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

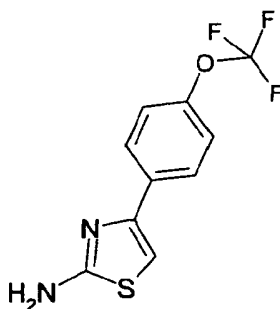


RMN de ^1H (400 MHz, CHCl_3) δ 7,70 (sl, 1H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,35 (d, 1H, H aromático), 6,71 (s, 1H, H_{tiazole}), 5,05 (sl, 2H, NH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃).

MS: 225⁺ (M+H)⁺

- 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

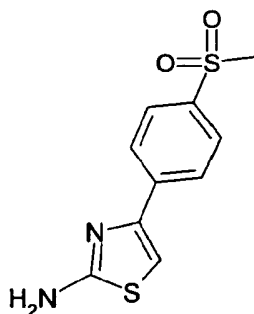


RMN de ^1H (400 MHz, CHCl_3) δ 7,82 (d, 2H, H aromático), 7,21 (d, 2H, H aromático), 6,72 (s, 1H, $\text{H}_{\text{tiazole}}$), 5,05 (sl, 2H, NH_2).

MS: 261^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 4-(4-metanossulfonil-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

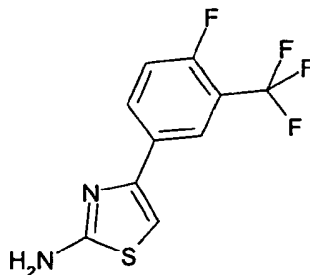


MS: 255^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Rf= 0,15 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4/1)

- **4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)**

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

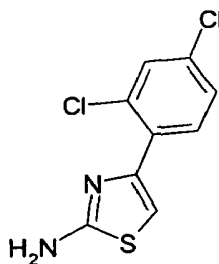


MS: 263⁺ (M+H)⁺

Rf= 0,46 (sílica, AcOEt/hept 1/1)

- **4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)**

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

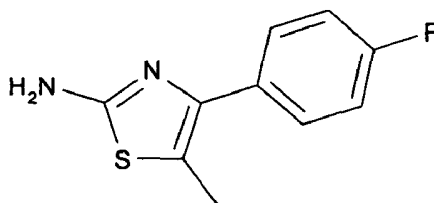


MS: 244⁺ (M+H)⁺

Rf= 0,50 (sílica, AcOEt/hept 1/1)

4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

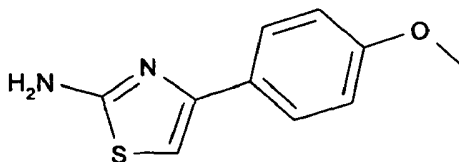


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 2H, H aromático); 7,10 (t, 2H, H aromático); 4,80 (s, 2H, NH_2); 2,40 (s, 3H, CH_3).

MS: 208,9⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 250,03⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

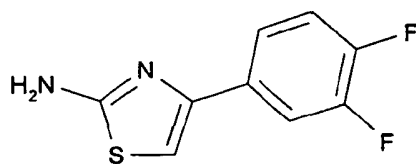


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (m, 2H, H aromático); 6,92 (t, 2H, H aromático); 6,60 (s, 1H, $\text{H}_{\text{tiazole}}$); 4,95 (s, 2H, NH_2); 3,85 (s, 3H, OCH_3).

MS: 206,9⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 248,03⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

4-(4,3-difluoro-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

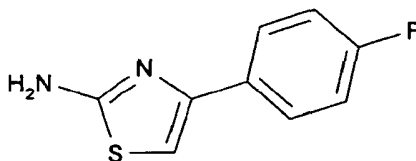


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 1H, H aromático); 7,50 (m, 1H, H aromático); 7,18 (q, 1H, H aromático); 6,70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$); 5,00 (s, 2H, NH_2).

MS: 212,9⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 254,03⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

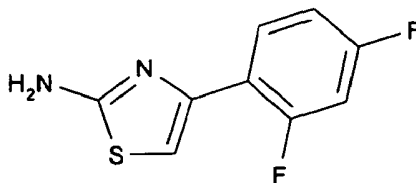


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (m, 2H, H aromático); 7,10 (m, 2H, H aromático); 6,68 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$); 5,03 (s, 2H, NH_2).

MS: 195,02⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 236,09⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il-amina (Método 4)

O Método 4 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

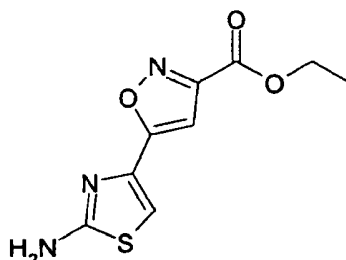


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (q, 1H, H aromático); 6,99 (d, 1H, H aromático); 6,90 (m, 2H, H aromático); 4,92 (s, 2H, NH_2).

MS: 213,02⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 254,08⁺ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

- éster etílico do ácido 5-(2-amino-tiazol-4-il)-isoxazole-3-carboxílico (Método 5)

O Método 5 acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.

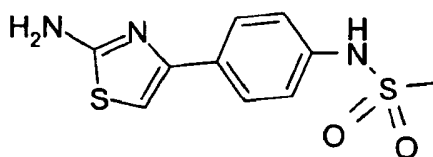


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,41 (s, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazole}}$), 7,36 (s, 2H, NH_2), 6,91 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,37 (q, 2H, CH_2), 1,31 (t, 3H, CH_3).

MS: 240,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 281,2 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺

N-[4-(2-amino-tiazol-4-il)-fenil]-metanossulfonamida (Método 4)

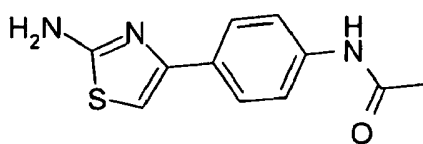
O Método 4 foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,81 (s, 1H, NH), 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,20 (d, 2H, CH_2), 7,03 (s, 2H, NH_2), 6,91 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 3,00 (s, 3H, CH_3).

N-[4-(2-amino-thiazol-4-il)-fenil]-acetamida (Método 4)

O Método 4 foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,60 (d, 2H, H aromático), 7,43 (d, 2H, H aromático), 6,64 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 2,02 (s, 3H, CH_3).

MS: 228⁻ (M-H) -

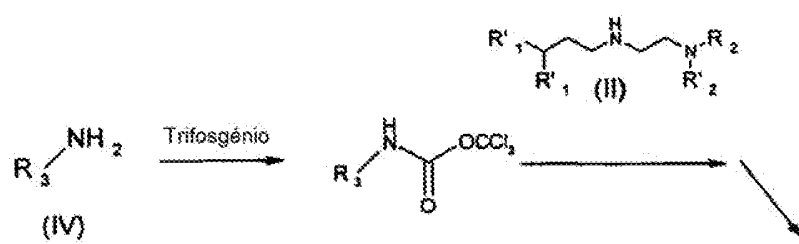
Como mencionado a seguir nos exemplos, os produtos de fórmula (I) podem ser obtidos por 3 vias diferentes (a seguir chamados Métodos D), E) e F):

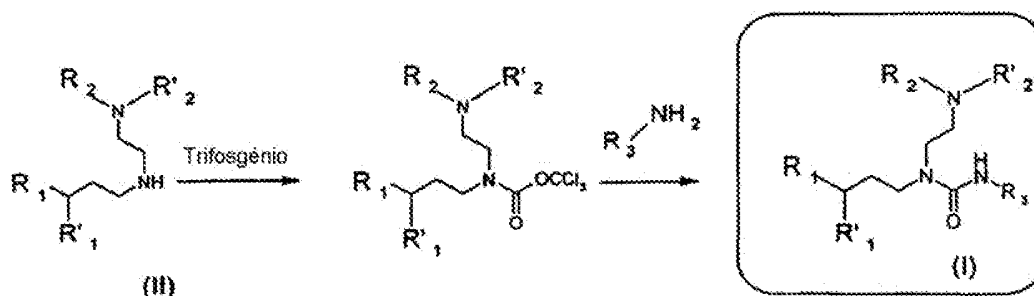
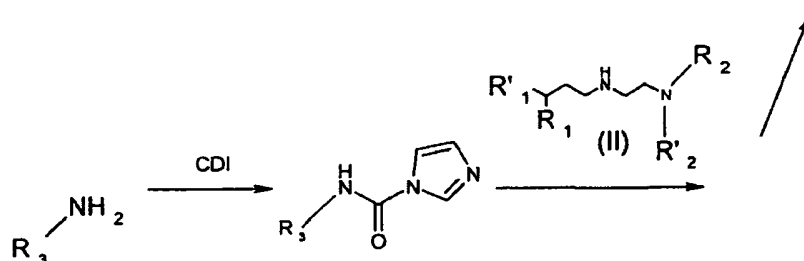
Método D). Por ação de trifosgênio num produto de fórmula (IV) e adição de uma amina de fórmula (II).

Método E). Por ação de trifosgênio numa amina de fórmula (II) e adição de um produto de fórmula (IV).

Método F). Por ação de carbonildiimidazole (CDI) num produto de fórmula (IV) e adição de uma amina de fórmula (II).

Método D:



Método E:**Método F:**

Os métodos são descritos com 3,3-(difetil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina como a amina de fórmula (II) a título de exemplo:

Método D). Por ação de trifosgênio num produto de fórmula (IV) e adição de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina ou outra amina secundária.

Introduz-se sucessivamente 0,6 eq de trifosgênio, 1 mL de CH_2Cl_2 , 1 eq de produto de fórmula (IV) em 2 mL de CH_2Cl_2 e 1,2 eq de diisopropiletilamina num balão colocado sob árgon. A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Adiciona-se em seguida 1,5 eq de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina dissolvida em 2 mL de CH_2Cl_2 e a agitação é mantida durante uma noite. O meio reacional é neutralizado por uma solução saturada de $NaHCO_3$ e diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, em seguida lavadas com uma solução saturada de $NaCl$. Após

secagem sobre MgSO_4 , filtração e concentração até à secura, o produto reacional em bruto é purificado por cromatografia sobre sílica gel, levando à ureia desejada de fórmula (II) com rendimentos desde 44 a 77 %.

Método E). Por ação de trifosgénio sobre 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (ou outra amina secundária de fórmula (II) e adição do produto de fórmula (IV)).

O trifosgénio (0,55 eq) em solução em 300 μL de diclorometano é introduzido num balão de 10 mL sob uma atmosfera de árgon. Introdz-se 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (1 eq) e DIEA (1,2 eq) em solução em diclorometano num segundo balão de 10 mL. Adiciona-se a mistura de amina secundária + DIEA à solução de trifosgénio a 0 °C. A agitação é mantida durante 1 hora a 0 °C, em seguida 1 hora à temperatura ambiente. O cloreto de carbamoilo assim formado é adicionado a uma mistura (de fórmula IV) RNH_2 (1,1 eq) + DIEA (1,4 eq) em diclorometano a 0 °C. A agitação é mantida durante 1 hora a 0 °C, em seguida 20 horas à temperatura ambiente. A formação de ureia é controlada por TLC.

Uma vez terminada a reação, a fase aquosa é extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secas sobre MgSO_4 e finalmente evaporadas.

O produto em bruto assim obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica ou sobre uma placa preparativa com um eluente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ ou heptano/ AcOEt , dependendo do produto obtido.

Método F). Por ação de CDI num produto de fórmula (IV) e adição de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina ou outra amina secundária de fórmula (II).

Dissolve-se 1,5 eq de carbonildiimidazole em 0,9 mL de CH_2Cl_2 , em seguida adiciona-se, gota a gota, 1 eq de produto de fórmula (IV) em 0,9 mL de CH_2Cl_2 . Surge um precipitado branco. A suspensão é agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se em seguida 1,2 eq de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina ou outra amina secundária de fórmula (II) em 0,4 mL de CH_2Cl_2 . A solução, a qual ficou novamente transparente, é agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se a solução de bicarbonato de sódio e a fase aquosa é extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto em bruto obtido é submetido a cromatografia sobre sílica gel.

Método G): Formação de cloridrato

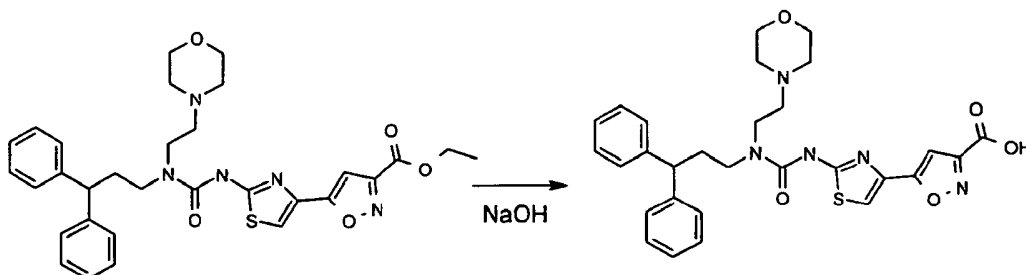
Dissolve-se 1 eq de ureia de produto de fórmula (I) num estado básico em 3 mL de CH_2Cl_2 . Adiciona-se 3 a 5 eq (dependendo do número de funções básicas) de HCl 2N em éter dietílico. A mistura é agitada durante 10 s, em seguida concentrada até à secura. O resíduo é retomado no mínimo de diclorometano (2 mL), em seguida adiciona-se 3 mL de éter dietílico para precipitar o produto. A matéria insolúvel é filtrada, em seguida lavada com éter dietílico (rendimento 95%).

Alternativa ao procedimento G:

Dicloridratos específicos não necessitam da adição de éter dietílico para cristalizar. Neste caso, o produto cristaliza à temperatura ambiente após aproximadamente 10 min em diclorometano, é filtrado e lavado com éter dietílico.

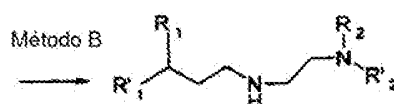
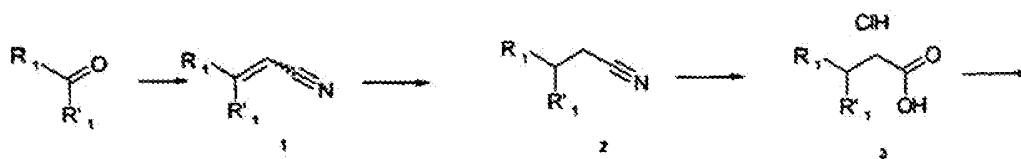
Síntese de análogos de ácido carboxílico

Método H): Saponificação



Dissolve-se 18 mg (0,03 mmoles, 1 eq) de éster etílico do ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico (obtido no exemplo 30) em 1,5 mL de EtOH, em seguida adiciona-se 2 eq de NaOH 1 N à solução. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, antes da neutralização a pH 5-6 com uma solução de HCl 2 N. A fase aquosa é extraída com AcOEt, em seguida as substâncias orgânicas recolhidas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO_4 antes da evaporação para dar ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico (obtido no exemplo 32) (rendimento quantitativo) na forma de um sólido branco.

Síntese de ácidos 3 (ponto de partida do método B para obter aminas de fórmula (II)):



A título de exemplo, síntese da amina de fórmula (II) em que R1 = fenilo, R2 = 3-piridinilo e NR₂R'₂ = morfolina

Síntese de 3-fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo, 1:

Dissolve-se 1 g (5,46 mmol, 1 eq) de 3-benzoilpiridina em 30 mL de etanol sob Ar. Adiciona-se 1,16 mL (7,10 mmol, 1,3eq) de cianometilfosfonato de dietilo e 965 mg (14,1 mmol, 2,6 eq) de NaOEt. A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Adiciona-se 108 mg (2,73 mmol, 0,5 eq) de NaH a 60 % em óleo e a mistura é aquecida a 70-80 °C durante 1 hora. Adiciona-se mais 138 mg (3,49 mmol, 0,64 eq) de NaH e a mistura é aquecida durante 40 min a 70-80 °C. Adiciona-se uma solução de NH₄Cl, em seguida o EtOH é concentrado. A fase aquosa básica é extraída com AcOEt e a fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre alumina (eluente: heptano/AcOEt: 7/1). É obtida uma mistura de dois estereoisómeros (óleo, m = 1,076 g, rendimento = 96 %).

Síntese de 3-fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo, 2:

Dissolve-se 1,074 g (5,21 mmol) de 3-fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo **1** em 12 mL de EtOH sob Ar. Adiciona-se 107 mg (10 % em massa) de Pd a 10%/C e a mistura é colocada numa atmosfera de hidrogénio. A agitação é mantida durante 3 horas à temperatura ambiente. O hidrogénio é removido e adiciona-se 107 mg (10 % em massa) de Pd a 10%/C. A mistura é colocada numa atmosfera de hidrogénio. A agitação é prosseguida durante 25 horas à temperatura ambiente. O hidrogénio é novamente removido e adiciona-se 107 g (10 % em massa) de Pd a 10%/C. Depois de ser colocada numa atmosfera de hidrogénio, a mistura é agitada durante 18 horas à temperatura ambiente.

Esta é filtrada sobre Clarcel, em seguida concentrada. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre uma coluna de sílica gel Redisep (eluente: heptano/AcOEt: 1/1) (óleo, m = 660 mg, rendimento = 61 %).

Síntese de cloridrato do ácido 3-fenil-3-piridin-3-il-propiónico; 3:

Dissolve-se 545 mg (2,62 mmol, 1 eq) de 3-fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo **2** em 20 mL de HCl 6 N. A mistura é aquecida durante 10 min sob micro-ondas a 180°C. O solvente é concentrado e o resíduo obtido é filtrado sobre resina Sephadex. São obtidos 814 mg de uma mistura de **3** e sais.

Síntese de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionamida.

(Método B)

Dissolve-se 623 mg (2,36 mmol, 1 eq) de **3** em 15 mL de DCM e 0,2 mL de DMF. Adiciona-se sucessivamente 351 mg (2,60

mmol, 1,1 eq) de HOBt e 498 mg (2,60 mmol, 1,1 eq) de EDC e HCl. A mistura é agitada durante 30 min à temperatura ambiente e adiciona-se 342 μ L (2,60 mmol, 1,1 eq) de 2-(4-morfolino)-etilamina. A mistura é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e assume uma cor alaranjada. Adiciona-se uma solução saturada de NaHCO_3 e a fase aquosa é extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre sílica Redisep (eluente: gradiente de DCM/MeOH: 95/5 a 70/30) (sólido, m = 347 mg, rendimento = 43%).

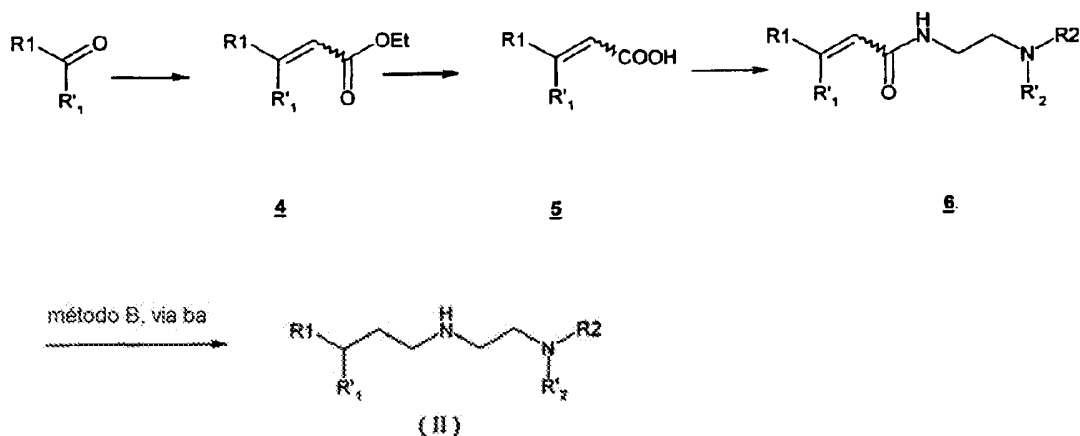
Síntese de (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-amina

(Método B, via a):

Dissolve-se 345 mg (1,02 mmol, 1 eq) de *N*-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionamida numa mistura de Et_2O e THF: 4/1. Adiciona-se 2,03 mL (2,03 mmol, 2 eq) de LiAlH_4 1 M em THF e a mistura é aquecida sob refluxo (55 °C) durante 20 horas. Adiciona-se 0,51 mL (0,51 mmol, 0,5 eq) de LiAlH_4 1 M em THF e a mistura é agitada durante 3 horas a 55 °C. Finalmente, adiciona-se 0,51 mL (0,51 mmol, 0,5 eq) de LiAlH_4 1 M em THF e a mistura é novamente agitada durante 3 horas a 55 °C. Adiciona-se água ao meio, em seguida o meio é basificado com hidróxido de sódio concentrado. A fase aquosa é extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água (1 $\times$), em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 $\times$). Esta é em seguida seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto reacional em bruto é purificado sobre uma coluna de sílica Redisep (eluente: gradiente de DCM/MeOH: 90/10 a 60/40) (óleo vermelho, m = 105 mg, rendimento = 32 %).

Serão agora descritos exemplos práticos não limitativos da invenção.

Síntese de amidas insaturadas 6 (ponto de partida do método B, via b para obter amina de fórmula (II)):



Por conveniência, e a título de exemplo, é descrita a síntese da amina de fórmula (II) em que $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{fluorenilo}$ e $\text{NR}'_2\text{R}_2 = \text{morfolina}$

Síntese de éster etílico do ácido fluoren-9-ilideno-acético, 4:

Dissolve-se 2 g (11,1 mmol, 1 eq) de 9-fluorenona em 15 mL de THF seco num balão munido de um condensador, sob Ar. Introduce-se 2,86 mL (14,43 mmol, 1,3 eq) de fosfonoacetato de trietilo e adiciona-se, em porções, 577 mg (14,43 mmol, 1,3 eq) de NaH a 60 % em óleo à solução. A mistura é aquecida durante 3 horas a 70-80 °C. Adiciona-se 1,10 mL (5,55 mmol, 1 eq) de fosfonoacetato de trietilo e 222 mg (5,55 mmol, 1 eq) de NaH a 60 % em óleo ao meio. A mistura é agitada durante 2 horas a 70-80 °C. Adiciona-se água, em seguida o THF é concentrado. A fase aquosa básica é extraída com AcOEt e a fase orgânica é lavada com solução

aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: heptano/DCM: 1/0 a 0/1). É obtido um produto na forma de cristais amarelos ($m = 1,86 \text{ g}$, rendimento = 67 %).

Síntese de ácido fluoren-9-ilideno-acético, 5:

Introduz-se $1,85 \text{ g}$ ($7,39 \text{ mmol}$, 1 eq) de **4** em 40 mL de EtOH. Adiciona-se $14,8 \text{ mL}$ ($14,78 \text{ mmol}$, 2 eq) de hidróxido de sódio 1 N e a mistura é agitada durante 45 min a 60°C . O reagente dissolve-se completamente enquanto quente. O etanol é concentrado, o resíduo é retomado em água e adicionado AcOEt. A fase aquosa é acidificada até pH 3, em seguida extraída com AcOEt. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e concentrada ($m = 1,62 \text{ g}$, rendimento = 99 %).

Síntese de 2-fluoren-9-ilideno-N-(2-morfolino-4-il-etil)-acetamida, 6; (Método B):

Dissolve-se $1,62 \text{ g}$ ($7,28 \text{ mmol}$, 1 eq) de **5** em 30 mL de DCM e 6 mL de DMF sob Ar. Em seguida, introduz-se sucessivamente $1,083 \text{ g}$ ($8,01 \text{ mmol}$, 1,1 eq) de HOBt e $1,536 \text{ g}$ ($8,01 \text{ mmol}$, 1,1 eq) de EDC, HCl. A mistura é agitada durante 30 min à temperatura ambiente e adiciona-se $1,054 \text{ mL}$ ($8,01 \text{ mmol}$, 1,1 eq) de 2-(4-morfolino)etilamina. A mistura é agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se $670 \mu\text{L}$ ($5,10 \text{ mmol}$, 0,7 eq) de 2-(4-morfolino)etilamina e 980 mg ($5,10 \text{ mmol}$, 0,7 eq) de EDC, HCl. A mistura é agitada durante uma noite à temperatura ambiente. Adiciona-se diclorometano, a fase orgânica é lavada com uma solução de HCl 0,1 N, com uma solução saturada de NaHCO_3 , depois finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio.

Esta é seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O óleo obtido é submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: diclorometano/MeOH: 90/10). O produto obtido é recristalizado em AcOEt. (cristais amarelos, m = 1,86 g, rendimento = 76 %).

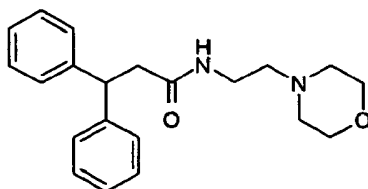
Síntese de [2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; (Método B, via ba)

Dissolve-se 1 g (2,99 mmol, 1 eq) de **6**, em 24 mL de THF num balão de 250 mL colocado numa atmosfera de árgon. Depois de arrefecer a solução até 0 °C, adiciona-se em porções 200 mg (1,50 mmol, 0,5 eq) de AlCl_3 . Assim que o meio se tornou homogêneo, adiciona-se suavemente 7,48 mL (7,48 mmol, 2,5 eq) de LiAlH_4 numa solução 1M em THF. A mistura é mantida a 0 °C durante a adição. A mistura é subsequentemente aquecida sob refluxo (60 °C) durante 1 hora, em seguida arrefecida até 0 °C. Em seguida, adiciona-se 7 mL de água muito suavemente à solução para evitar uma reação violenta. Os sais são filtrados e lavados com acetato de etilo. O filtrado é recuperado, adiciona-se água e a fase aquosa é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada uma vez com água, em seguida uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é subsequentemente seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. A pasta obtida é submetida a cromatografia sobre sílica gel (eluente: gradiente de DCM/MeOH: 99/1 a 70/30) (óleo incolor, m = 801 mg, rendimento = 83 %).

Exemplo 1: 3-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

Fase a): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida

O Método B acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



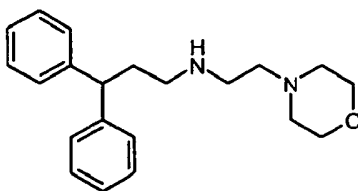
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,15 (m, 10H, H aromático), 5,89-5,73 (sl, 1H, NH), 4,57 (t, 1H, CH), 3,63 (t, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,20 (q, 2H, CH_2), 2,93 (d, 2H, CH_2), 2,27 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$)

MS: 339,2⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,38 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9/1/0,1)

Fase b): (3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Os Métodos A, B ou C acima foram utilizados para preparar o produto supramencionado.

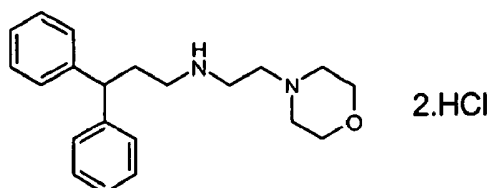


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,26 (m, 8H, H aromático), 7,22-7,15 (m, 2H, H aromático), 4,02 (t, 1H, CH), 3,71 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,67 (t, 2H, CH_2), 2,60 (t, 2H, CH_2), 2,47 (t, 2H, CH_2), 2,43 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,29 (q, 2H, CH_2)

MS: 325⁺ (M+H)⁺

Fase b) a: dicloridrato de (3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

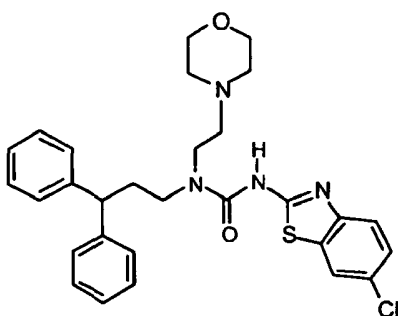
Como uma alternativa, o método B, via de redução b) acima foi utilizado para preparar o produto supramencionado.



RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ 9,70 (sl, 1H, NH), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,18 (t, 1H, CH), 4,00 (m, 2H, CH₂), 3,80 (m, 2H, CH₂), 3,20 (m, 6H, 3×CH₂), 3,10 (m, 2H, CH₂), 2,85 (m, 2H, CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂).

Fase c): N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida

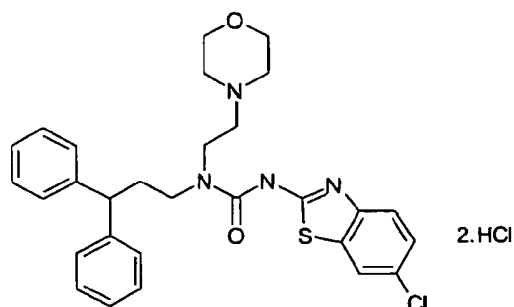
O Método D ou F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



[0244] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, H aromático), 7,55 (d, 1H, H aromático), 7,40-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m, 4H, 2×CH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (m, 4H, 2×CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 535⁺ (M+H)⁺

Exemplo 2: dicloridrato de 3-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

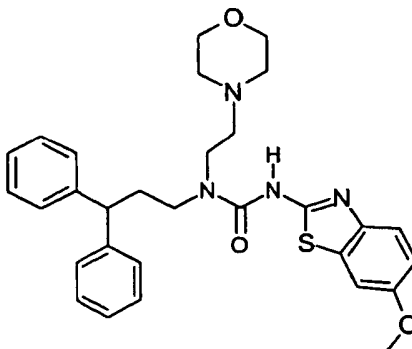


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H, H aromático), 7,56-7,45 (m, 1H, H aromático), 7,42-7,34 (m, 5H, H aromático), 7,29 (t, 4H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 4,00-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,64 (m, 4H, CH₂), 3,56-3,42 (m, 2H, CH₂), 3,40-3,28 (m, 2H, CH₂), 3,27-3,17 (m, 2H, CH₂), 3,16-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,36 (q, 2H, CH₂)

MS: 535,1⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 3: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

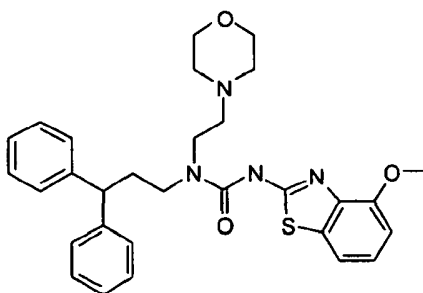


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,30 (m, 9H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,98 (dd, 1H, H aromático), 4,05 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,37 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: $531^+(\text{M}+\text{H})^+$

Exemplo 4: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método D ou E foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



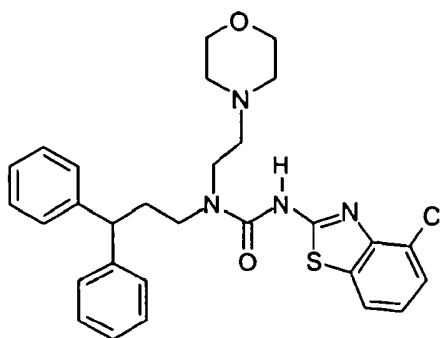
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,40 (dl, 1H, H aromático), 7,32 (m, 4H, H aromático), 7,25 (t, 4H, H aromático), 7,13 (m, 3H, H aromático), 6,89 (d, 1H, H aromático), 3,95 (t, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,58 (sl, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,39 (m,

2H, CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 2,40 (m, 6H, 3×CH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂)

MS: 531,4⁺ (M+H)⁺

Exemplo 5: 3-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

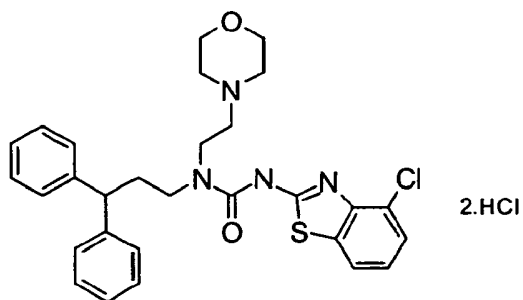


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 1H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 10H, H aromático), 7,15 (t, 1H, H aromático), 4,15 (m, 4H, 2×CH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (m, 4H, 2×CH₂), 2,65 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)

MS: 535,3⁺ (M+H)⁺

Exemplo 6: dicloridrato de 3-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

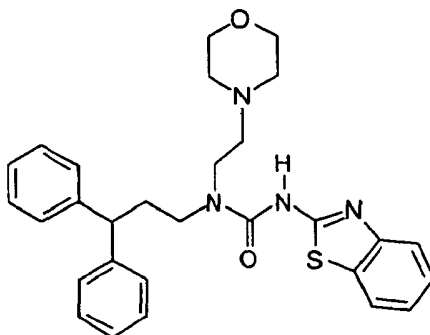
O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



MS: 535,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 7: 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

Os Métodos D, E ou F foram utilizados para preparar o produto acima de fórmula:

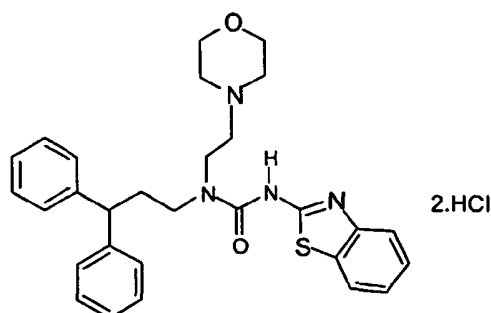


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,70 (d, 1H, H aromático), 7,40 (t, 1H, H aromático), 7,35-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m; 4H, 2×CH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (t, 4H, 2×CH₂), 2,65 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)

MS: 501⁺ (M+H)⁺

Exemplo 8: dicloridrato de 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

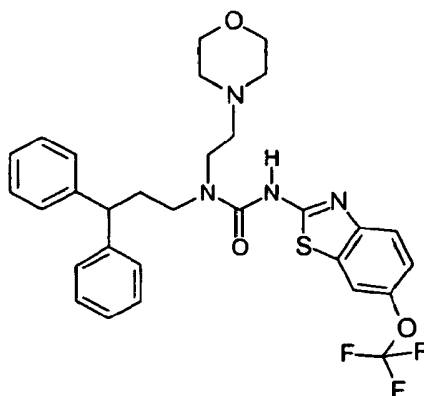


RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (m, 1H, H aromático), 7,50 (t, 1H, H aromático), 7,35-7,25 (m, 9H, H aromático), 7,15 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 3H, CH, CH₂), 3,80 (m, 4H, 2×CH₂), 3,65 (d, 2H, CH₂), 3,55 (sl, 2H, CH₂), 3,35 (m, 2H, CH₂), 3,20 (m, 2H, CH₂), 2,50 (q, 2H, CH₂)

MS: 501⁺ (M+H)⁺

Exemplo 9: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(6-trifluorometoxi-benzotiazol-2-il)-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

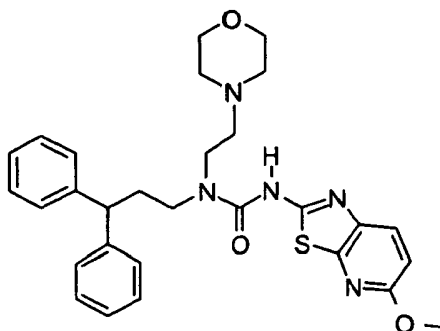


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H, H aromático), 7,62 (s, 1H, H aromático), 7,40-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 585^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 10: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,38 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,29 (d, 1H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,95 (s, 7H, $2\times\text{CH}_2$, OCH_3), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (q, 2H, CH_2)

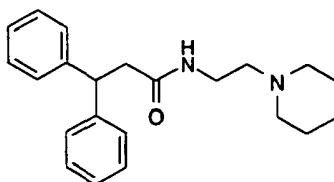
MS: $532,4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Rf = 0,54 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Exemplo 11: 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-ureia

Fase a): 3,3-difenil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-propionamida

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



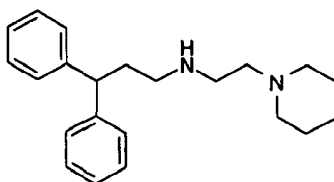
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,35 (m, 8H, H aromático), 7,12 (m, 2H, H aromático), 7,05 (sl, 1H, NH), 4,62 (t, 1H, CH), 3,35 (q, 2H, CH_2), 2,98 (d, 2H, CH_2), 2,50 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1,73 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1,50 (m, 2H, CH_2)

MS: 337,3⁺ (M+H)⁺

Rf= 0,30 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1 + 0,1 % NH_3)

Fase b): (3,3-difenil-propil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina

O Método B, redução b) foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

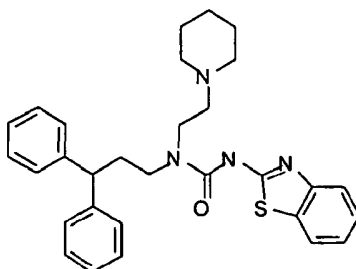


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,02 (t, 1H, CH), 3,45 (sl, 1H, NH), 2,68 (t, 2H, CH_2), 2,60 (t, 2H, CH_2), 2,45 (t, 2H, CH_2), 2,40 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,30 (q, 2H, CH_2), 1,58 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1,45 (m, 2H, CH_2)

Rf = 0,37 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1 + 0,2 % NH_3)

Fase c): 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,81 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,28-7,42 (m, 10H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,07 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,45 (q, 2H, CH_2), 1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,52 (m, 2H, CH_2)

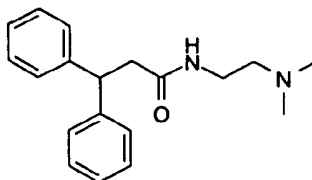
MS: 499,5⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 497,5⁺ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

R_f = 0,62 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Exemplo 12: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

Fase a): N-(2-dimetilamino-etil)-3,3-difenil-propionamida

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,10 (sl, 1H, NH), 4,60 (t, 1H,

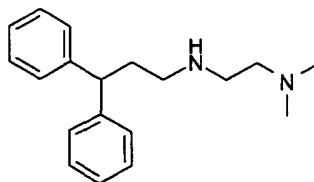
CH), 3,20 (q, 2H, CH₂), 2,92 (d, 2H, CH₂), 2,21 (t, 2H, CH₂), 2,12 (s, 6H, 2×CH₃)

MS: 297,3⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,26 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

Fase b): N'-(3,3-difenil-propil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

O Método B, via de redução a), foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



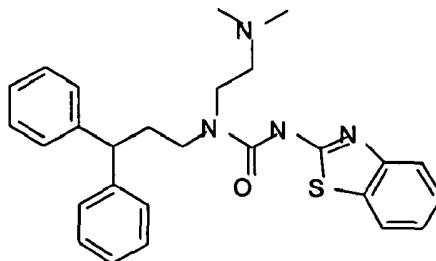
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 3,05 (sl, 1H, NH), 2,68 (t, 2H, CH₂), 2,52 (t, 2H, CH₂), 2,42 (t, 2H, CH₂), 2,31 (q, 2H, CH₂), 2,20 (s, 6H, 2×CH₃)

MS: 283,4⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,6 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

Fase c): 12:3-benzotiazol-2-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,32 (m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 1H, CH), 3,49 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 2H, CH_2), 2,46 (m, 8H, CH_2 , $2 \times \text{CH}_3$)

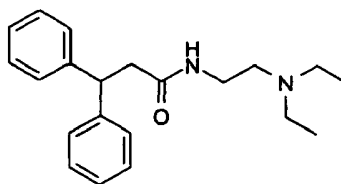
MS: 459,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 457,4⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Rf = 0,30 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 1/1)

Exemplo 13: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

Fase a): N-(2-dietilamino-etil)-3,3-difenil-propionamida

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



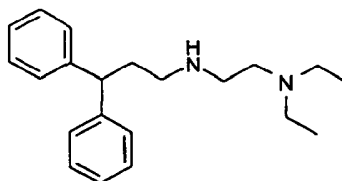
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (sl, 1H, NH), 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,12 (t, 2H, H aromático), 4,63 (t, 1H, CH), 3,42 (q, 2H, CH_2), 3,00 (d, 2H, CH_2), 2,78 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1,18 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$)

MS: 325,3⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Rf = 0,20 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Fase b): N'-(3,3-difenil-propil)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina

O Método B, via de redução a), foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



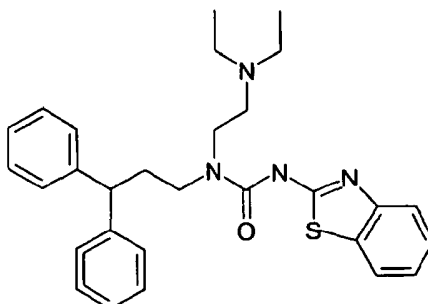
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 3,70 (sl, 1H, NH), 2,61 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,52 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1,01 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)

MS: 311,4⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,68 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Fase c): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30

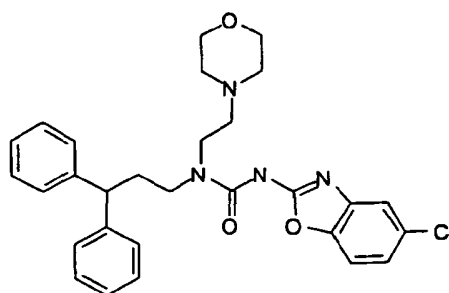
(m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 2,73 (m, 6H, 3×CH₂), 2,46 (q, 2H, CH₂), 1,20 (t, 6H, 2×CH₃)

MS: 487,4⁺ (M+H)⁺, 485,4⁻ (M-H)⁻

R_f = 0,60 (sílica, heptano/AcOEt 9/1)

Exemplo 14: 3-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-1-(3,5-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



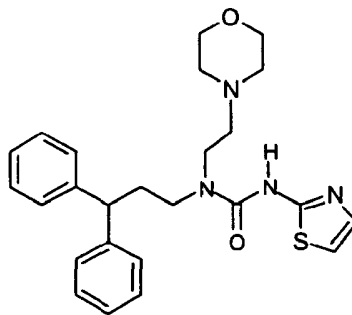
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,48 (m, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (m, 3H, H aromático), 4,04 (t, 1H, CH), 3,80 (sl, 4H, 2×CH₂), 3,53 (sl, 2H, CH₂), 3,38 (sl, 2H, CH₂), 2,60 (sl, 6H, 3×CH₂), 2,43 (q, 2H, CH₂)

MS: 519,44⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH 97/3)

Exemplo 15: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-tiazol-2-il-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

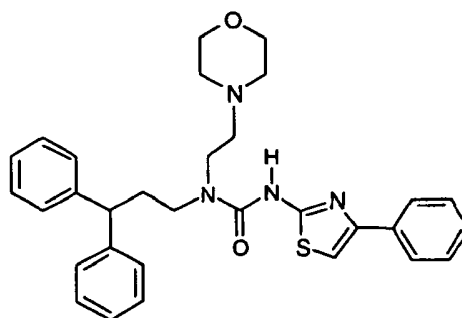


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,30-7,16 (m, 10H, H aromático), 6,32 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 3,99 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,62 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 451,2⁺ (M+H)⁺

Exemplo 16: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

Os Métodos D ou F foram utilizados para preparar o produto acima de fórmula:



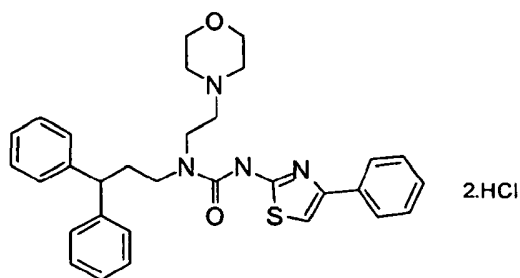
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, 2H, H aromático), 7,45 (d, 2H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 11H, H aromático), 7,10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 527⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,18 (sílica, heptano/AcOEt 1/1)

Exemplo 17: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

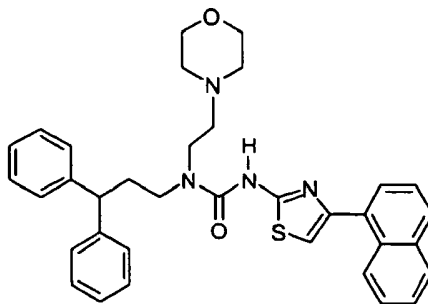
O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,48 (s, 1H, H aromático), 7,45-7,35 (m, 6H, H aromático), 7,33-7,25 (m, 5H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,01-3,90 (m, 2H, CH_2), 3,85-3,67 (m, 4H, CH_2), 3,50-3,38 (m, 2H, CH_2), 3,36-3,28 (m, 2H, CH_2), 3,27-3,17 (m, 2H, CH_2), 3,15-3,00 (m, 2H, CH_2), 2,37 (q, 2H, CH_2)
 MS: 527,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 18: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-naftalen-1-il-tiazol-2-il)-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

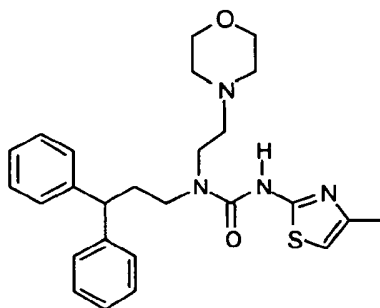


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-7,50 (m, 7H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 10H, H aromático), 7,00 (s, 1H, H aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,37 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 577,23⁺ (M+H)⁺

Exemplo 19: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método D foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

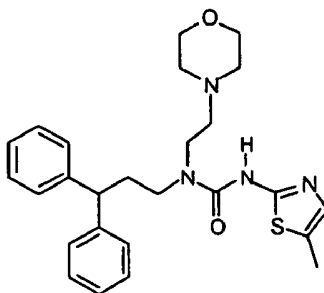


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,38 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,00 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,33 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,60 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 2,30 (s, 3H, CH_3)

MS: 465⁺ (M+H)⁺

Exemplo 20: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(5-metil-tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método E foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

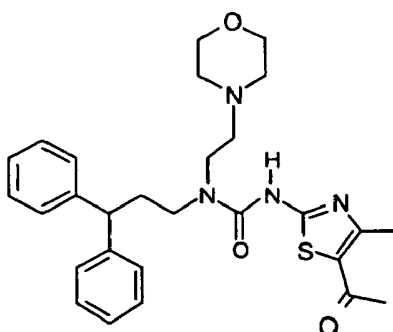


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,98 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 3,96 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,33 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,60 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 2,35 (s, 3H, CH_3)

MS: 465^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 21: 3-(5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



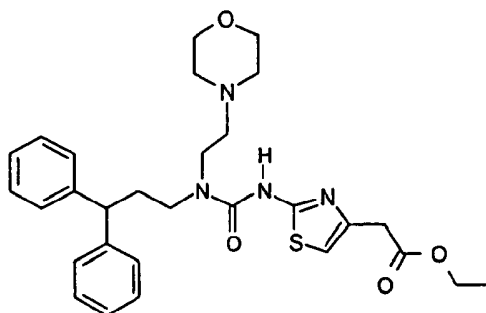
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,91 (sl, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,58 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 507,4⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,26 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Exemplo 22: éster etílico do ácido {2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



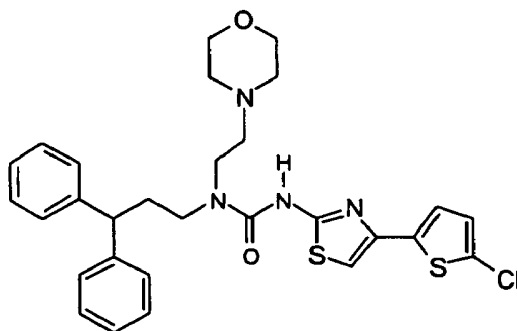
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,71 (s, 1H, $\text{M}_{\text{thiazole}}$), 4H, $2\times\text{CH}_2$) (4,12 (q, 2H, OCH_2), 4,05 (t, 1H, CH), 3,88 (sl, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,61 (s, 2H, CH_2CO), 3,48 (m, 2H, CH_2), 3,33 (m, 2H, CH_2), 2,62 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 1,22 (t, 3H, CH_3)

MS: 537,4⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,27 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Exemplo 23: 3-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método E foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

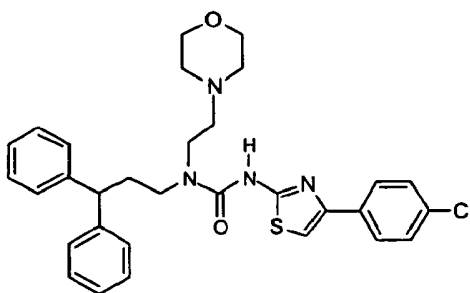


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 12H, H aromático), 6,90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 567^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 24: 3-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

Os Métodos E ou F foram utilizados para preparar o produto acima de fórmula:



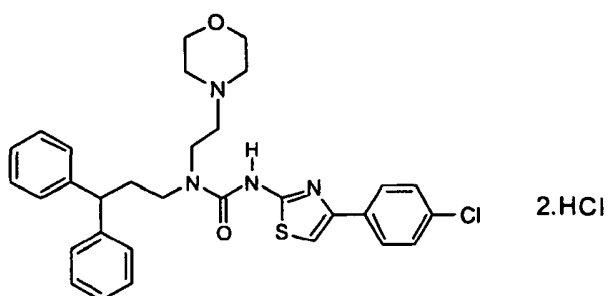
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 2H, H aromático), 7,35-7,10 (m, 10H, H aromático), 7,05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H,

CH), 3,35 (m, 4H, 2×CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)

MS: 561⁺ (M+H)⁺

Exemplo 25: dicloridrato de 3-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

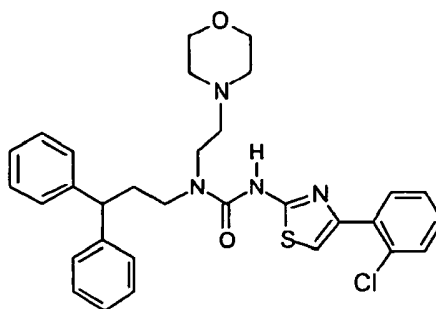


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, 2H, H aromático), 7,53 (s, 1H, H aromático), 7,48 (d, 2H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,02-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,67 (m, 4H, 2×CH₂), 3,49-3,38 (m, 2H, CH₂), 3,33 (t, 2H, CH₂), 3,26-3,17 (m, 2H, CH₂), 3,15-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,36 (q, 2H, CH₂)

MS: 561,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 26: 3-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método E foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

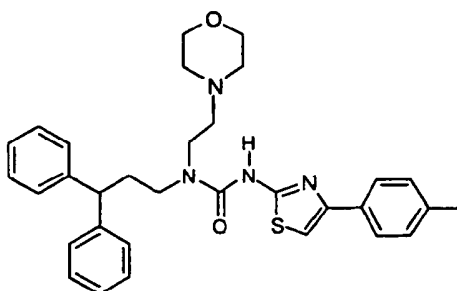


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, 1H, H aromático), 7,50-7,10 (m, 14H, H aromático), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 561^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 27: 1-(3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-ureia

Os Métodos E ou F foram utilizados para preparar o produto acima de fórmula:

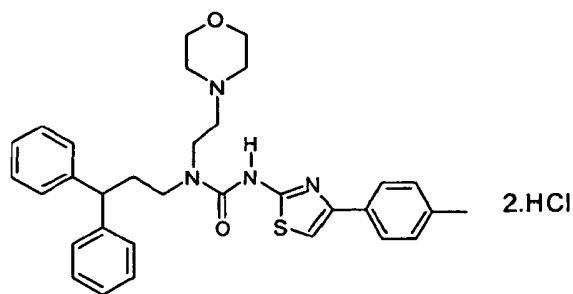


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,50-7,10 (m, 12H, H aromático), 7,00 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (m, 5H, CH_2 , CH_3)

MS: 541^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 28: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-ureia

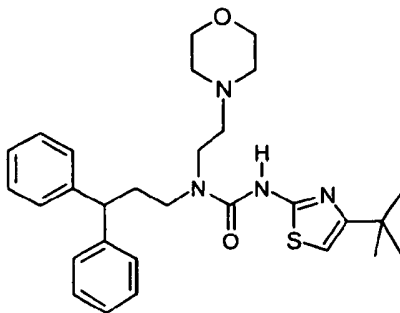
O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (d, 2H, H aromático), 7,43-7,35 (m, 5H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,25-7,14 (m, 4H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,03-3,88 (m, 2H, CH_2), 3,83-3,65 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,52-3,40 (m, 2H, CH_2), 3,32 (t, 2H, CH_2), 3,27-3,17 (m, 2H, CH_2), 3,15-3,00 (m, 2H, CH_2), 2,37 (q, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3),
MS: $541,2^+$ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$) $^+$

Exemplo 29: 3-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método E foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

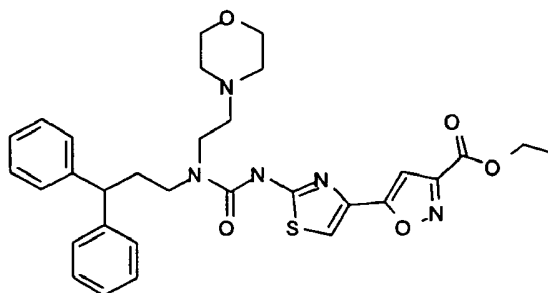


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,40 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,07 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,98 (t, 1H, CH), 3,34 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (m, 2H, CH_2), 1,30 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$)

MS: 507^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 30: éster etílico do ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico

Os Métodos E ou F foram utilizados para preparar o produto acima de fórmula:



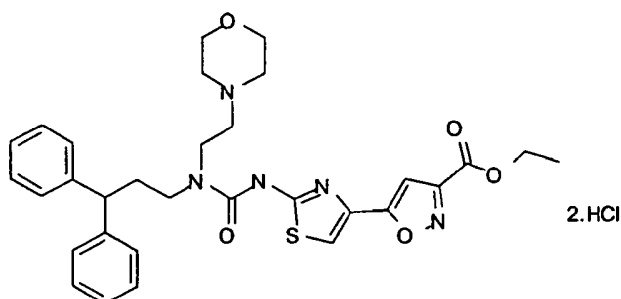
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,67 (d, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazole}}$), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,43 (q, 2H, OCH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 4,02 (sl, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,72 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2), 1,40 (t, 3H, CH_3)

MS: $590,4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Rf = 0,62 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Exemplo 31: dicloridrato de éster etílico do ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

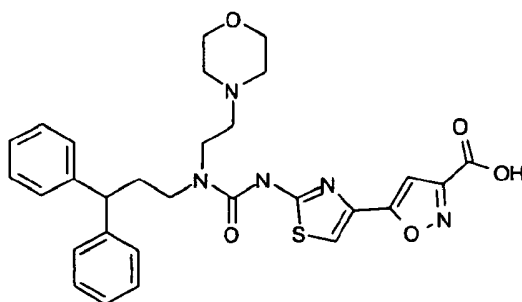


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazole}}$), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,40 (q, 2H, CH_2), 4,30 (sl, 2H, CH_2), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH_2), 3,72 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,42 (m, 2H, CH_2), 3,22 (m, 2H, CH_2), 3,05 (m, 2H, CH_2), 2,33 (q, 2H, CH_2), 1,32 (t, 3H, CH_3)

MS: 590,4 $^+$ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$) $^+$

Exemplo 32: ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico

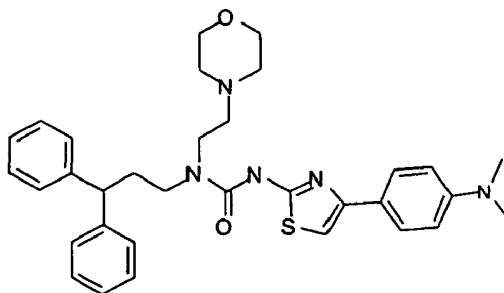
O Método H foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazole}}$), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 6,72 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 3,98 (t, 1H, CH), 3,75 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3,42 (sl, 2H, CH_2), 3,26 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,30 (q, 2H, CH_2)
 MS: 562,26⁺ (M+H)⁺

Exemplo 33: 3-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il)-ureia

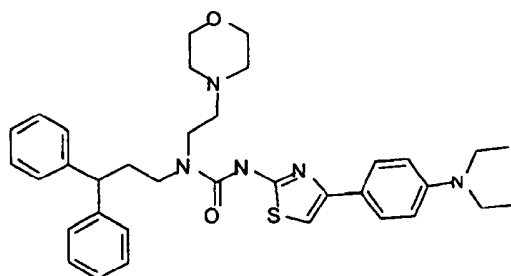
O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,70 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 7,10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,71 (d, 2H, H aromático), 3,98 (m, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,40 (m, 2H, CH_2), 3,25 (m, 2H, CH_2), 2,92 (s, 6H, NCH_3), 2,53 (m, 6H, CH_2), 2,30 (m, 2H, CH_2)
 MS: 570,3⁺ (M+H)⁺

Exemplo 34: 3-[4-(4-dietilamino-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

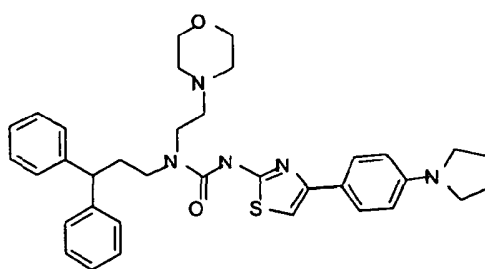


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 13,10 (sl, 1H, NH), 7,72 (d, 2H, H aromático), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,80 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,70 (d, 2H, H aromático), 4,15 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,30-3,45 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 2,70 (m, 4H, CH_2), 2,60 (m, 2H, CH_2), 2,40 (q, 2H, CH_2), 1,20 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

MS: 598,6⁺ (M+H)⁺

Exemplo 35: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

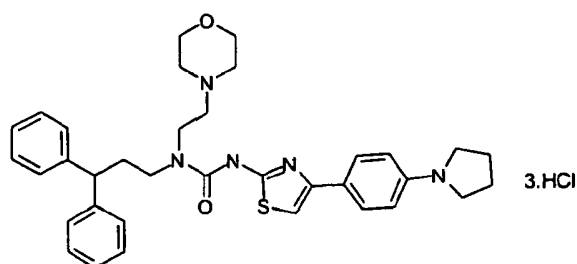


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,54 (d, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,42 (m, 2H, CH_2), 3,23 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,55 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,30 (q, 2H, CH_2), 1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$).

MS: 596,3⁺ (M+H)⁺, 594,4⁻ (M-H)⁻

Exemplo 36: tricloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

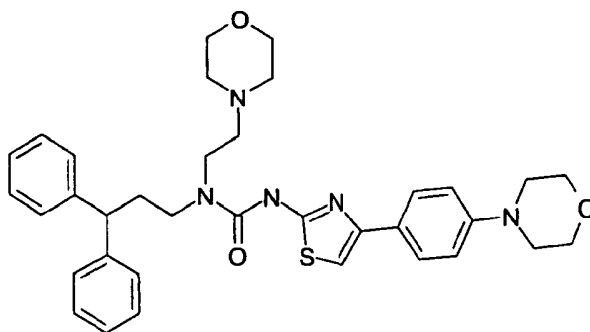


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,00 (m, 1H, NH) 7,70 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,15 (m, 1H, H_{tiazole}), 6,65 (m, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,72-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,10-3,25 (m, 6H, 3×CH₂), 2,35 (q, 2H, CH₂), 1,96 (sl, 4H, 2×CH₂).

MS: 596,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 37: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



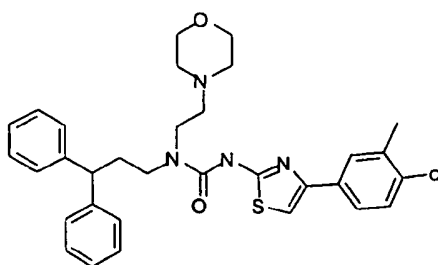
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 6,95 (d, 2H, H aromático), 6,90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 4,20 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,10 (m, 1H, CH), 3,90 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,20 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,60-2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (m, 2H, CH_2)

MS: 612,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Rf= 0,46 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4/1)

Exemplo 38: 3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-thiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



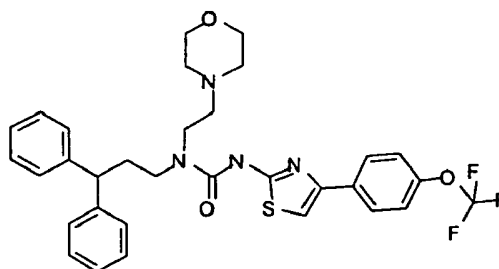
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,00 (sl, 1H, NH), 7,88 (s, 1H, H aromático), 7,70 (dl, 1H, H aromático), 7,49 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,42 (d, 1H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H

aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, 2×CH₂), 3,41 (m, 2H, CH₂), 3,25 (m, 2H, CH₂), 2,55 (m, 6H, 3×CH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂).

MS: 575,2⁺ (M+H)⁺

Exemplo 39: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

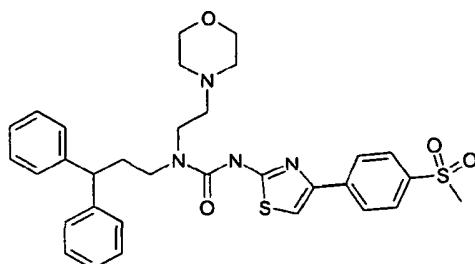


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,00 (sl, 1H, NH), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,53 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,40 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,80 (m, 4H, 2×CH₂), 3,42 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 4H, 2×CH₂), 2,53 (m, 6H, 3×CH₂), 2,32 (q, 2H, CH₂).

MS: 611⁺ (M+H)⁺, 609⁻ (M-H)⁻

Exemplo 40: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

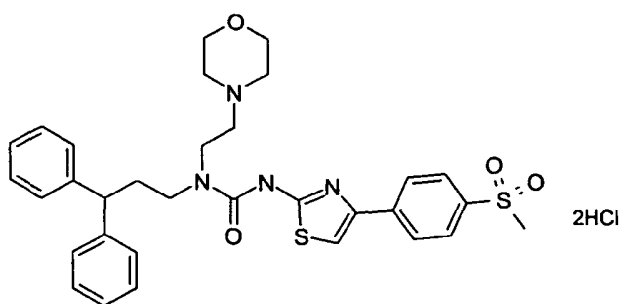


RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,20 (d, 2H, H aromático), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, $2\times\text{CH}_2$, CH), 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 3,16 (s, 3H, CH_3), 2,73 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2).

MS: 605^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 603^- ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Exemplo 40a: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-thiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



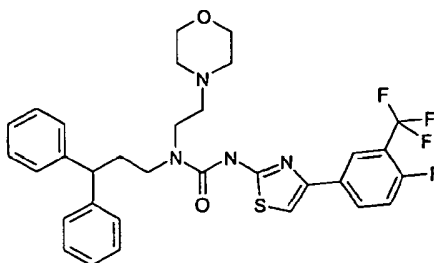
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, 2H, H aromático), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,78 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,90-4,60 (s el, 1H, NH), 4,10 (t, 1H, CH), 3,98 (m, 2H, CH_2), 3,72 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,45 (m, 2H, CH_2),

3,32 (m, 2H, CH₂), 3,21 (m, 2H, CH₂), 3,20 (s, 3H, CH₃), 3,08 (m, 2H, CH₂), 2,38 (q, 2H, CH₂).

MS: 604,98⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 41: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

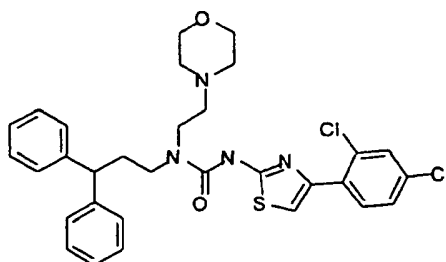


RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,32 (dl, 1H, H aromático), 8,25 (m, 1H, H aromático), 7,52 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,49 (t, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,31 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, 2×CH₂, CH), 3,55 (m, 2H, CH₂), 3,39 (m, 2H, CH₂), 2,73 (m, 6H, 3×CH₂), 2,44 (q, 2H, CH₂).

MS: 613,2⁺ (M+H)⁺, 614,2 (M+2H)⁺, 611,2⁻ (M-H)⁻

Exemplo 42: 3-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

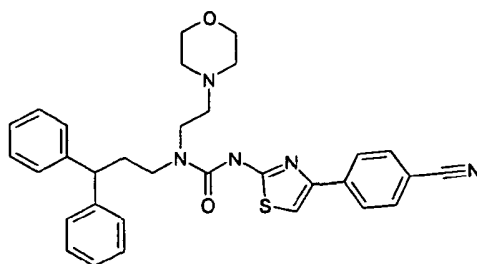


RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,01 (d, 1H, H aromático), 7,6 (d, 1H, H aromático), 7,55 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,45 (dd, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,31 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,07 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,42 (q, 2H, CH_2).

MS: 595,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 593,2⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Exemplo 43: 3-[4-(4-ciano-fenil)-thiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

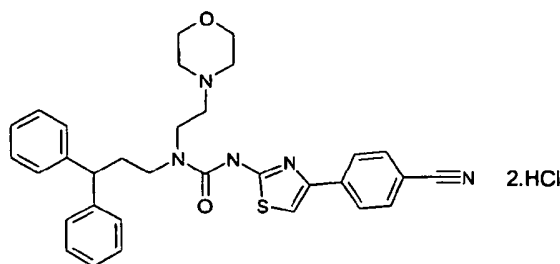


RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,12 (d, 2H, H aromático), 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,60 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,39 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,53 (m, 2H, CH_2), 3,39 (t, 2H, CH_2), 2,72 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2).

MS: 552,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 553,2⁺ ($\text{M}+2\text{H}$)⁺, 550⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Exemplo 44: dicloridrato de 3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

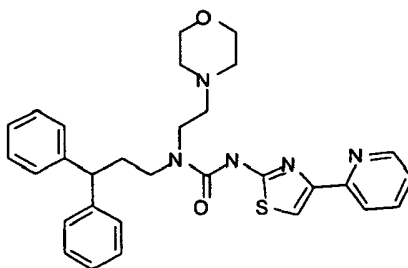


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (sl, 1H, NH), 8,10 (d, 2H, H aromático), 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,80 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,39 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH₂), 3,75 (m, 4H, 2×CH₂), 3,45 (m, 2H, CH₂), 3,32 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 3,10 (m, 2H, CH₂), 2,35 (q, 2H, CH₂).

MS: 552,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 45: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



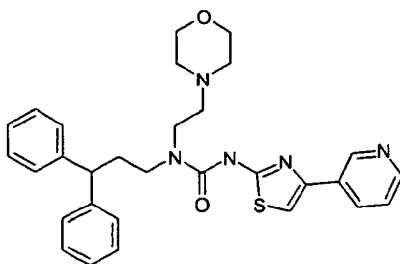
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,60 (d, 1H, H aromático), 8,00 (d, 1H, H aromático), 7,85 (dt, 1H, H aromático), 7,70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,25-7,35 (m, 5H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,08 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,65-2,74 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)

MS: 528,4⁺ (M+H)⁺

Rf= 0,24 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2)

Exemplo 46: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

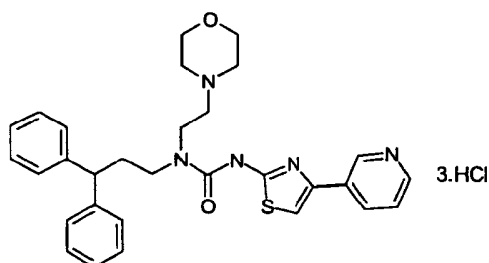


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, 1H, H aromático), 8,49 (dd, 1H, H aromático), 8,20 (dd, 1H, H aromático), 7,63 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,43 (dd, 1H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,16 (t, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,43 (m, 2H, CH_2), 3,22 (m, 2H, CH_2), 2,55 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,30 (q, 2H, CH_2) -

MS: 528,4 (M+H)⁺, 526,4 (M-H)⁻

Exemplo 47: tricloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

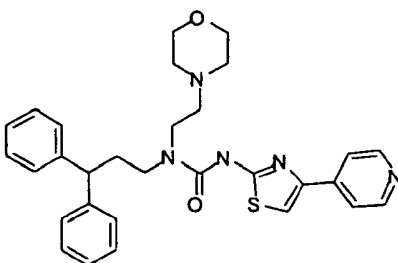


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (sl, 1H, NH), 9,25 (s, 1H, H aromático), 8,85 (m, 2H, H aromático), 7,95 (m, 2H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,16 (t, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH₂), 3,75 (m, 4H, 2×CH₂), 3,42 (m, 2H, CH₂), 3,32 (m, 2H, CH₂), 3,21 (m, 2H, CH₂), 3,08 (m, 2H, CH₂), 2,35 (q, 2H, CH₂).

MS: 528,4⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 48: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,60 (d, 2H, H aromático), 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,70 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H

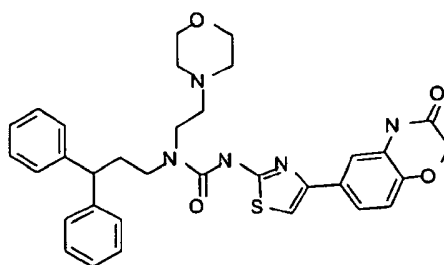
aromático), 4,08 (m, 5H, CH, 2×CH₂), 3,55 (m, 2H, CH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 2,65-2,74 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)

MS: 528,4⁺ (M+H), 526,4⁻ (M-H)⁻

R_f = 0,61 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

Exemplo 49: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



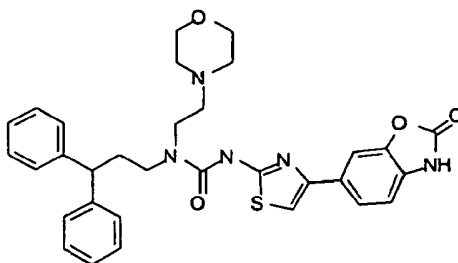
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,10 (sl, 1H, NH), 9,00 (sl, 1H, NH), 7,40 (m, 1H, H aromático), 7,25-7,30 (m, 9H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 6,90 (m, 1H, H aromático), 6,85 (s, 1H, H_{tiazole}), 4,70 (s, 2H, CH₂), 4,10 (m, 4H, CH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,60 (m, 4H, 2×CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (m, 2H, CH₂)

MS: 598,4⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,46 (sílica, CH₂Cl₂/AcOEt 3/1)

Exemplo 50: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-benzoxazol-6-il)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

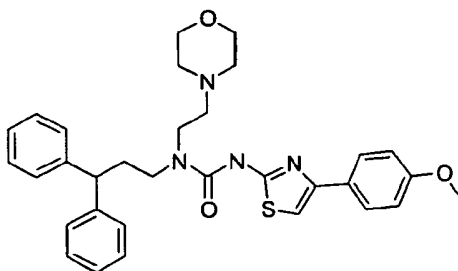


MS: 584,4⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,60 (sílica, CH₂Cl₂/AcOEt 1/1)

Exemplo 51: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



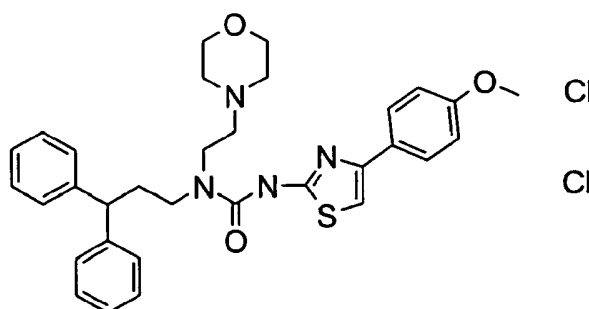
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,12 (s, 1H, H_{tiazole}), 6,95 (d, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, 2×CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,43 (q, 2H, CH₂).

MS: 557,21⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,75 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 97/3)

Exemplo 51a: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



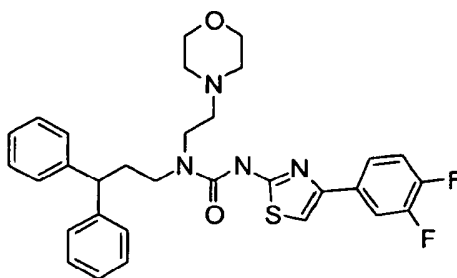
RMN de ^1H (400 MHz, dms -d_6): ppm 2,36 (q, 2H, CH $_2$), 3,00-3,15 (m, 2H, CH $_2$), 3,18-3,27 (m, 2H, CH $_2$), 3,33 (t, 2H, CH $_2$), 3,38-3,50 (m, 2H, CH $_2$), 3,70-3,87 (m+s, 7H, CH $_2$ +OCH $_3$), 3,88-4,02 (m, 2H, CH $_2$), 4,09 (t, 1H, CH), 6,98 (d, 2H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 7,26-7,33 (m, 5H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,82 (d, 2H, H aromático)

MS: m/z = 557,20 [M+H-2HCl] $^+$

TLC: R $_f$: 0,46 (eluente: diclorometano/Et $_2$ O: 9/1)

Exemplo 52: 3-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



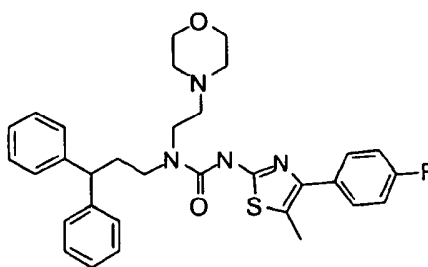
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,83 (m, 1H, H aromático), 7,77 (m, 1H, H aromático), 7,38-7,26 (m, 10H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 4,02 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 2,60 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,42 (q, 2H, CH_2)

MS: 563,17⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,62 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9/1)

Exemplo 53: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-(fluoro-fenil))-5-metil-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



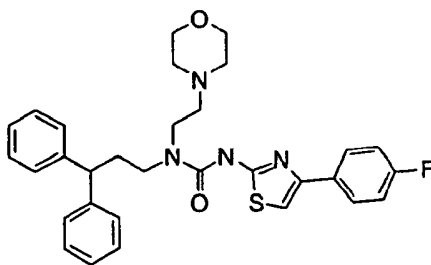
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,72 (m, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (m, 4H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,95 (sl, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,50 (s, 3H, CH_3), 2,42 (q, 2H, CH_2).

MS: 559,19⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,62 (sílica, CH₂Cl₂/Et₂O 90/10)

**Exemplo 54: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-(fluoro-fenil)-
tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia**

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



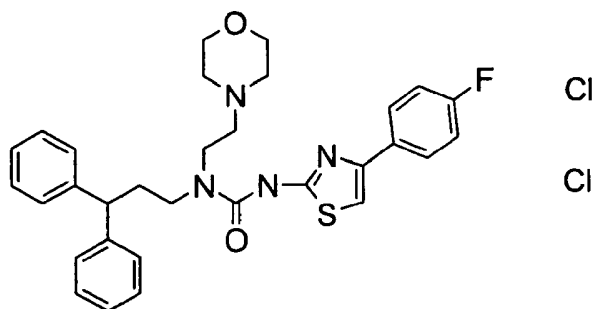
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,98 (2d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (m, 5H, H aromático), 7,18 (m, 4H, H aromático), 4,03 (m, 5H, CH, CH₂), 3,51 (m, 2H, CH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,43 (q, 2H, CH₂).

MS: 545,16⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,64 (sílica, CH₂Cl₂/Et₂O 9/1)

**Exemplo 54a: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-
tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-
ureia**

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



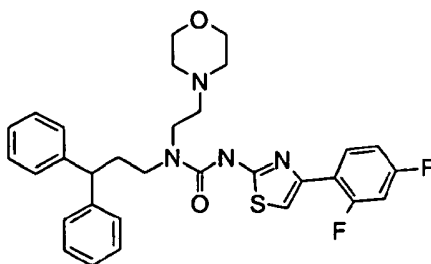
RMN de ^1H (400 MHz, dmsO-d_6): ppm 2,37 (q, 2H, CH_2), 3,00-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,17-3,26 (m, 2H, CH_2), 3,32 (t, 2H, CH_2), 3,37-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,68-3,85 (m, 4H, CH_2), 3,89-4,03 (m, 2H, CH_2), 4,08 (t, 1H, CH), 7,17 (t, 2H, H aromático), 7,21-7,33 (m, 6H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,46 (s, 1H, H aromático), 7,92 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 545,11$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}]^+$

TLC: R_f : 0,61 (eluente: diclorometano/Et20: 9/1)

Exemplo 55: 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,16 (q, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (m, 5H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 7,10 (m, 2H, H aromático), 4,07 (t,

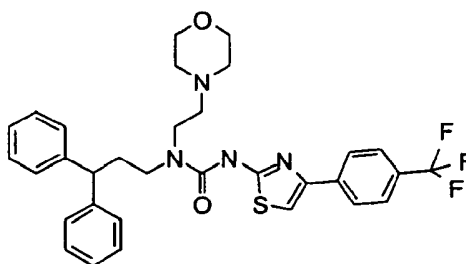
1H, CH), 4,00 (sl, 4H, 2×CH₂), 3,52 (m, 2H, CH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,43 (q, 2H, CH₂).

MS: 563,14⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,66 (sílica, CH₂Cl₂/Et₂O 9/1)

Exemplo 56: 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



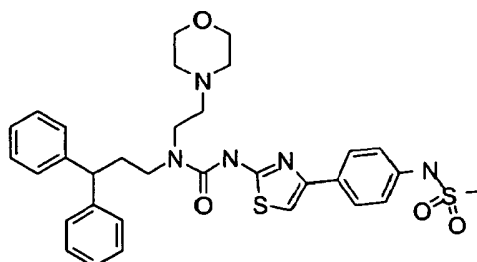
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,15 (d, 2H, H aromático), 7,72 (d, 2H, H aromático), 7,51 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,02 (m, 5H, CH, CH₂), 3,52 (m, 2H, CH₂), 3,39 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3×CH₂), 2,44 (q, 2H, CH₂).

MS: 595,16⁺ (M+H)⁺

Rf= 0,53 (sílica, CH₂Cl₂/Et₂O 9/1)

Exemplo 57: N-(4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-fenil)-1-metanossulfonamida

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



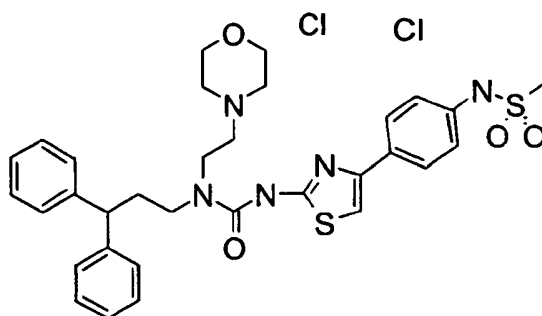
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,60 (s, 1H, NH), 7,42 (d, 2H, H aromático), 7,38 (m, 6H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,27 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, CH_2), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, CH_3), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (q, 2H, CH_2).

MS: 620,23⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,54 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Exemplo 57a: dicloridrato de N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-thiazol-4-il}-fenil)-metanossulfonamida

[0375] O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): ppm 2,31-2,42 (m, 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, CH_3), 3,04-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,18-3,27 (m, 2H, CH_2), 3,28-3,38 (m, 2H, CH_2), 3,39-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,68-3,83 (m, 4H, CH_2), 3,90-4,03 (m, 2H, CH_2), 4,08 (t,

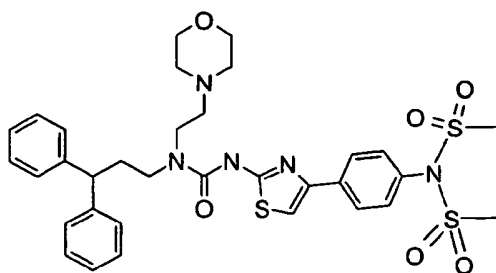
1H, CH), 7,14-7,21 (m, 2H, H aromático), 7,22-7,34 (m, 6H, H aromático), 7,36-7,43 (m, 5H, H aromático), 7,85 (d, 2H, H aromático), 9,85-9,89 (m, 1H, NH)

MS: m/z = 620,26, 621,31 [M+H-2HCl]⁺

TLC: Rf: 0,54 (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Exemplo 58: N,N-(4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-fenil)-1-bis(metanossulfonil)amina

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



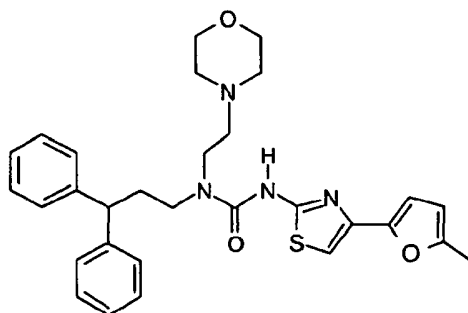
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,61 (s, 1H, H_{tiazole}), 7,52 (d, 2H, H aromático), 7,32 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,85 (sl, 4H, 2×CH₂), 3,51 (s, 6H, 2×CH₃), 3,42 (sl, 2H, CH₂), 3,25 (t, 2H, CH₂), 2,55 (m, 6H, 3×CH₂), 2,40 (m, 2H, CH₂).

MS: 698,23⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,30 (sílica, CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

Exemplo 59: 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(5-metil-furan-2-il)-tiazol]-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



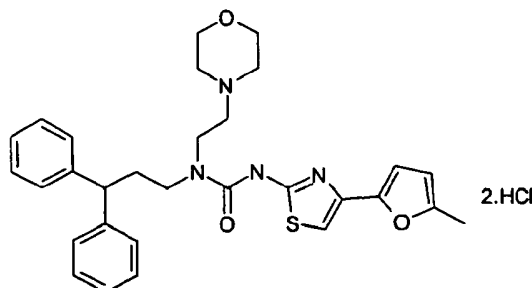
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 6,95 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazole}}$), 6,50 (d, 1H, H_{furano}), 6,12 (d, 1H, H_{furano}), 3,92-4,13 (m, 5H, CH_2 , CH), 3,51 (t, 2H, CH_2), 3,36 (t, 2H, CH_2), 2,57-2,78 (m, 6H, CH_2), 2,42 (q, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3).

MS: 531,4⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,60 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Exemplo 60: dicloridrato de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(5-metil-furan-2-il)-tiazol]-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia:

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



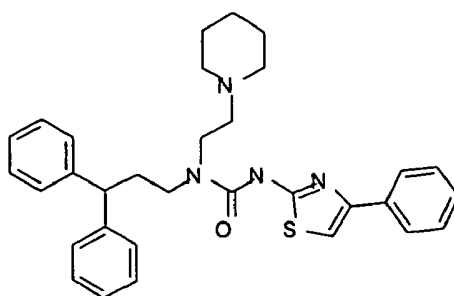
RMN de ^1H (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,32 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 7,03

(s, 1H, H_{tiazole}), 6,65 (d, 1H, H_{furano}), 6,16 (d, 1H, H_{furano}), 4,04-4,16 (m, 3H, CH₂, CH), 3,72-3,84 (m, 4H, CH₂), 3,58-3,69 (m, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,37-3,40 (m, 2H, CH₂), 3,12-3,25 (m, 2H, CH₂), 2,51 (q, 2H, CH₂), 2,38 (s, 3H, CH₃)

MS: 531,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Exemplo 61: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil)-tiazol-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



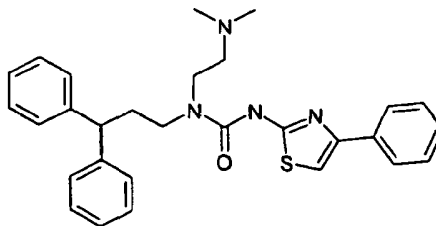
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,65 (m, 6H, 3×CH₂), 2,42 (q, 2H, CH₂), 2,00 (m, 4H, 2×CH₂), 1,60 (m, 2H, CH₂)

MS: 525,5⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,29 (alumina, heptano/AcOEt 9/1)

Exemplo 62: 1-(2-dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



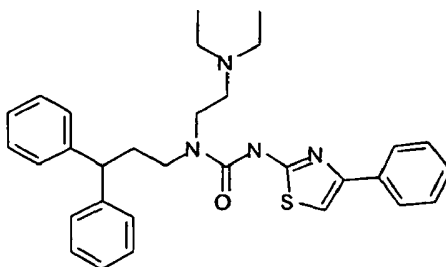
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,48 (m, 2H, CH_2), 3,37 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 2H, CH_2), 2,48 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2,42 (q, 2H, CH_2)

MS: 485,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 483,4⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Rf = 0,20 (sílica, heptano/AcOEt 9/1)

Exemplo 63: 1-(2-dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



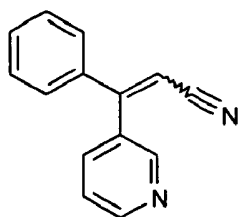
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,93 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,75 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,45 (q, 2H, CH_2), 1,21 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)

MS: 513,5⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 511,5⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻

Rf= 0,80 (alumina, CH_2Cl_2 /AcOEt 1/1)

Exemplo 64: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

Fase a): 3-fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

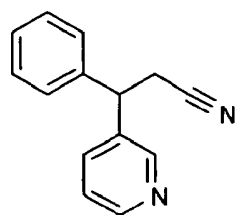


O anterior foi preparado de acordo com o método descrito acima sob "Síntese de ácidos 3, 1".

MS: 207,04⁺ (M+H)⁺, 248,08⁺ (M+H+CH₃CN)⁺

Rf = 0,44 e 0,37, 2 estereoisômeros (alumina, heptano/AcOEt 4/1)

Fase b): fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo

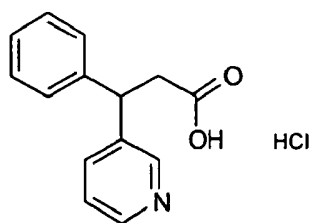


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,50 (m, 2H, H aromático), 7,58 (d, 1H, H aromático), 7,38 (t, 2H, H aromático), 7,34-7,22 (m, 4H, H aromático), 4,43 (t, 1H, CH), 3,09 (d, 2H, CH₂)

MS: 209,04⁺ (M+H)⁺, 250,08⁺ (M+H+CH₃CN)⁺

Rf= 0,12 (sílica, heptano/AcOEt 1/1)

Fase c): cloridrato do ácido 3-fenil-3-piridin-3-il-propiónico



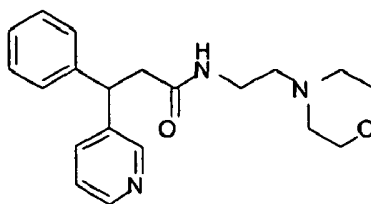
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (m, 1H, H aromático); 8,64 (m, 1H, H aromático); 8,42 (m, 1H, H aromático); 7,87 (m, 1H, H aromático); 7,34 (m, 1H, H aromático); 7,24 (m, 1H, H aromático); 4,77 (m, 1H, CH); 3,27 (dd, 1H, CH_2); 3,20 (dd, 1H, CH_2).

MS: 228,04⁺ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$)⁺

Rf = 0,23 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Fase d): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionamida

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



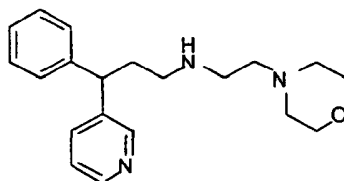
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,50 (m, 1H, H aromático), 8,48-8,38 (m, 1H, H aromático), 7,55 (d, 1H, H aromático), 7,34-7,27 (t, 2H, H aromático), 7,26-7,17 (m, 4H, H aromático), 6,12-6,00 (m, 1H, NH), 4,63 (t, 1H, CH), 3,68-3,59 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,22 (q, 2H, CH_2), 2,93 (d, 2H, CH_2), 2,37-2,26 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$)

MS: 340,08⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Rf= 0,29 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Fase e): (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-amina

O Método B, via a), foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



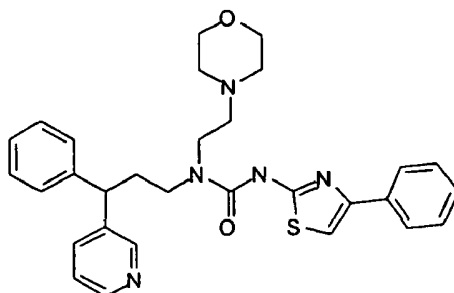
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,58 (s, 1H, H aromático); 8,39 (d, 1H, H aromático); 7,71 (d, 1H, H aromático); 7,40-7,23 (m, 5H, H aromático); 7,20 (t, 1H, H aromático); 4,21 (t, 1H, CH); 3,68-3,52 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 2,63 (t, 2H, CH_2); 2,55 (t, 2H, CH_2); 2,46-2,33 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$); 2,32-2,21 (m, 2H, CH_2).

MS: 228,04⁺ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$)⁺

Rf= 0,44 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Fase f): 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



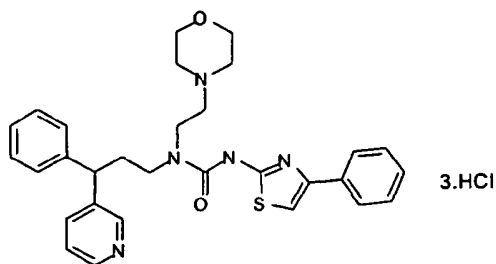
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,63 (s, 1H, H aromático), 8,41 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,45-7,27 (m, 9H, H aromático), 7,22 (t, 1H, H aromático), 4,14 (t, 1H, CH), 4,08-4,02 (m, 4H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 3,41 (t, 2H, CH_2), 2,77-2,68 (m, 6H, CH_2), 2,47 (q, 2H, CH_2)

MS: 528,28⁺ (M+H)⁺

Rf = 0,44 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Exemplo 65: tricloridrato de 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método G foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula



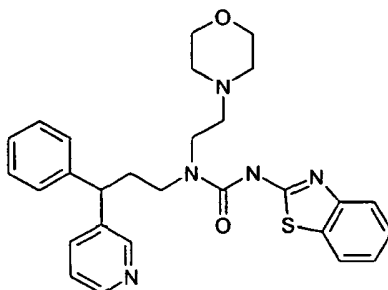
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96-8,89 (m, 1H, H aromático), 8,68 (d, 2H, H aromático), 8,01 (t, 1H, H aromático), 7,79 (d, 2H, H aromático), 7,51-7,34 (m, 8H, H aromático), 7,27 (t, 1H, H aromático), 4,64-4,50 (m, 1H, CH), 4,10-3,98 (m, 2H, CH_2), 3,96-3,55 (m, 8H, 4x CH_2), 3,40-3,33 (m, 2H, CH_2), 3,23-3,11 (m, 2H, CH_2), 2,73-2,52 (m, 2H, CH_2)

MS: 528,29⁺ (M+H-3HCl)⁺

Rf= 0,4 (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Exemplo 66: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-ureia

Um método análogo ao do Exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



TLC: R_f: 0,45 (eluente: diclorometano/MeOH: 90/10)

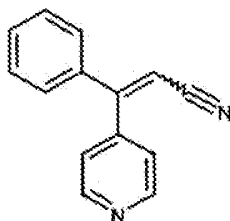
MS: m/z = 502,17 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,43-2,55 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,80 (m, 6H, CH₂), 3,42 (t, 2H, CH₂), 3,53-3,63 (m, 2H, CH₂), 3,90-4,07 (m, 4H, CH₂), 4,15 (t, 1H, CH), 7,18-7,25 (m, 2H, H aromático), 7,26-7,47 (m, 6H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático), 8,41 (d, 1H, H aromático), 8,63 (s, 1H, H aromático)

Exemplo 67: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-ureia

O método de preparação do exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

Fase a): 3-fenil-3-piridin-4-il-acrilonitrilo



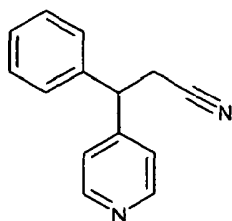
(iso1/iso2) (proporção: 3/2)

TLC (sobre placa de alumínio): Rf: 0,30 (iso 1) e 0,25 (iso 2) (eluente: diclorometano/heptano: 1/1)

MS: $m/z = 207,07 [M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, acetona d_6): 1 iso 1 ppm 6,34 (s, 1H, CH), 7,38-7,56 (m, 7H, H aromático), 8,76 (d, 2H, H aromático)

RMN de 1H (400 MHz, acetona d_6): 1 iso 2 ppm 6,36 (s, 1H, CH), 7,34 (d, 2H, H aromático), 7,44-7,49 (m, 2H, H aromático), 7,54-7,59 (m, 3H, H aromático), 8,67 (d, 2H, H aromático)



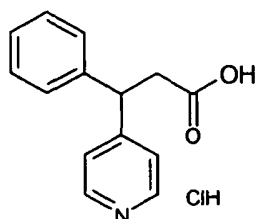
3-fenil-3-piridin-4-il-propionitrilo

TLC: Rf: 0,13 (eluente: heptano/AcOEt: 1/1)

MS: $m/z = 209,04 [M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 3,07 (d, 2H, CH_2), 4,37 (t, 1H, H aromático), 7,16-7,26 (m, 4H, H aromático), 7,30-7,43 (m, 3H, H aromático), 8,53-8,68 (m, 2H, H aromático)

Fase b): cloridrato do ácido 3-fenil-3-piridin-4-il-propiónico

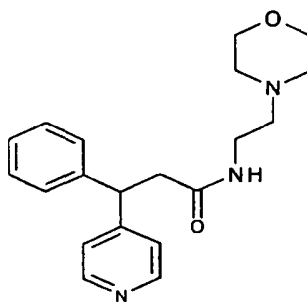


TLC: Rf: 0,25 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

MS: m/z = 228,07 [M+H-HCl]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): ppm 3,21 (dd, 1H, CH₂), 3,39 (dd, 1H, CH₂), 4,84 (dd, 1H, CH), 7,24-7,31 (m, 1H, H aromático), 7,33-7,43 (m, 4H, H aromático), 8,10 (d, 2H, H aromático), 8,69-8,79 (m, 2H, H aromático)

Fase d): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-4-il-propionamida

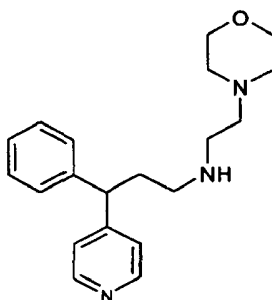


TLC: Rf: 0,23 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

MS: m/z = 340,18 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,26 (t, 2H, CH₂), 2,27-2,34 (m, 4H, CH₂), 2,88-3,05 (m, 2H, CH₂), 3,20 (q, 2H, CH₂), 3,51-3,60 (m, 4H, CH₂), 4,60 (t, 1H, CH), 7,05-7,16 (m, 1H, NH), 7,18-7,24 (m, 1H, H aromático), 7,26-7,34 (m, 6H, H aromático), 8,45 (d, 2H, H aromático)

Fase e): (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-amina

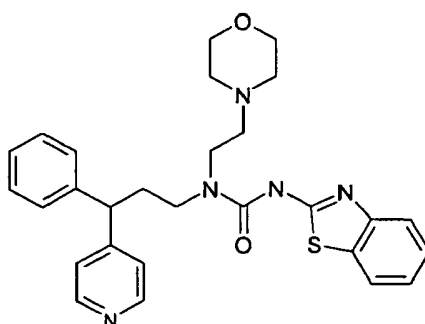


TLC: Rf: 0,45 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 80/20/0,5)

MS: m/z = 326,20 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 2,26 (q, 2H, CH₂), 2,35-2,50 (m, 6H, CH₂), 2,57 (t, 2H, CH₂), 2,65 (t, 2H, CH₂), 3,65-3,76 (m, 4H, CH₂), 4,02 (t, 1H, CH), 7,13-7,36 (m, 7H, H aromático), 8,49 (d, 2H, H aromático)

Fase f): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-ureia



TLC: Rf: 0,51 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

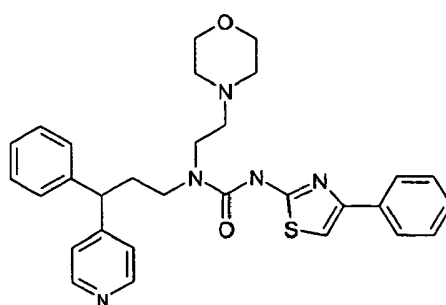
MS: m/z = 502,20 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,46 (q, 2H, CH₂), 2,58-2,78 (m, 6H, CH₂), 3,40 (t, 2H, CH₂), 3,52-3,58 (m, 2H, CH₂), 3,88-4,04 (m, 4H, CH₂), 4,11 (t, 1H, CH), 7,18-7,27 (m, 2H, H aromático), 7,30-7,45 (m, 7H, H aromático),

7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático), 8,44-8,53 (m, 2H, H aromático)

Exemplo 68: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O método de preparação do exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



TLC: Rf: 0,51 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

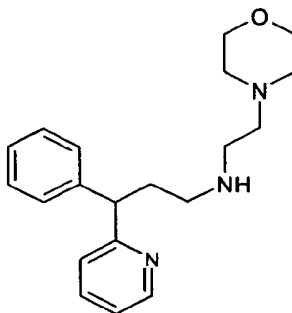
MS: m/z = 528,21 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,46 (q, 2H, CH₂), 2,62-2,78 (m, 6H, CH₂), 3,39 (t, 2H, CH₂), 3,50-3,57 (m, 2H, CH₂), 3,96-4,08 (m, 4H, CH₂), 4,10 (t, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 11H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático), 8,48 (d, 2H, H aromático)

Exemplo 69: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-ureia

O método de preparação do exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

Fase a): (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-2-il-propil)-amina

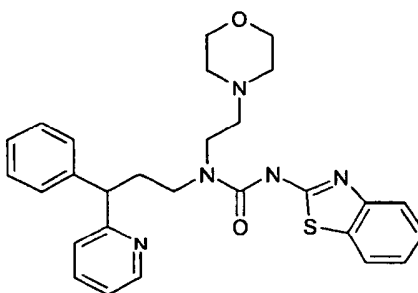


TLC: Rf: 0,48 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 80/20/0,5)

MS: m/z = 326,23 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 2,26-2,36 (m, 2H, CH₂), 2,38-2,46 (m, 4H, CH₂), 2,48 (t, 2H, CH₂), 2,61 (t, 2H, CH₂), 2,68 (t, 2H, CH₂), 3,64-3,76 (m, 4H, CH₂), 4,19 (t, 1H, CH), 7,07-7,24 (m, 3H, H aromático), 7,26-7,38 (m, 4H, H aromático), 7,56 (t, 1H, H aromático), 8,57 (d, 1H, H aromático)

Fase b): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-ureia



TLC: Rf: 0,56 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

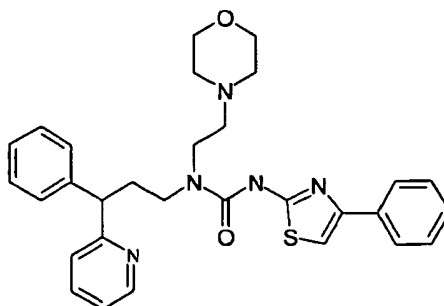
MS: m/z = 502,02 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,35-2,48 (m, 2H, CH₂), 2,52-2,77 (m, 6H, CH₂), 3,37-3,52 (m, 2H, CH₂), 3,52-3,60 (m, 2H, CH₂), 3,77-4,06 (m, 4H, CH₂), 4,20-4,32 (m,

1H, CH), 7,16-7,45 (m, 10H, H aromático), 7,63-7,78 (m, 2H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático), 8,45-8,75 (m, 1H, NH)

Exemplo 70: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O método de preparação do exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



TLC: Rf: 0,63 (eluente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

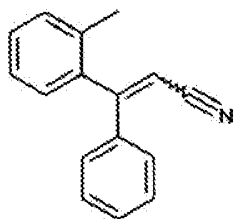
MS: m/z = 527,87 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,33-2,46 (m, 2H, CH₂), 2,48-2,78 (m, 6H, CH₂), 3,33-3,49 (m, 2H, CH₂), 3,49-3,57 (m, 2H, CH₂), 3,81-4,13 (m, 4H, CH₂), 4,18-4,32 (m, 1H, CH), 7,15-7,51 (m, 12H, H aromático), 7,63-7,76 (m, 1H, H aromático), 7,93-8,05 (m, 2H, H aromático), 8,40-8,80 (m, 1H, NH)

Exemplo 71: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-ureia

Fase a): 3-fenil-3-o-tolil-acrilonitrilo

O procedimento do Exemplo 64 foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



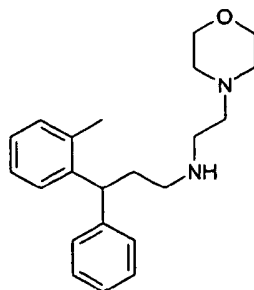
(mistura iso1/iso2) (proporção: 1/6)

TLC: Rf: 0,42 (iso 1) e 0,32 (iso 2) (eluente: heptano/AcOEt: 4/1)

MS: passo de ionização

Fase b): 2-(morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-amina

Após redução da função nitrilo a aldeído, o método C foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



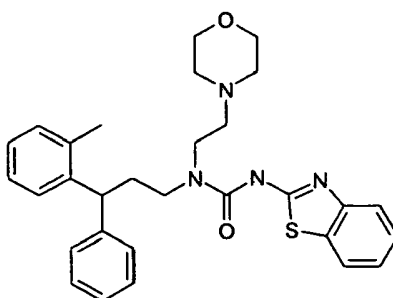
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,16 (q, 2H, CH_2), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,30-2,37 (m, 4H, CH_2), 2,38 (t, 2H, CH_2), 2,50-2,57 (m, 2H, CH_2), 2,59 (t, 2H, CH_2), 3,59-3,67 (m, 4H, CH_2), 4,14 (t, 1H, CH), 7,03-7,23 (m, 8H, H aromático), 7,29 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 339,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,69 (eluente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 80/20/0,5)

Fase c): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



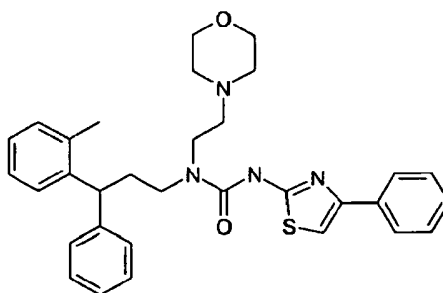
TLC: Rf: 0,28 (eluente: diclorometano/Et₂O 90/10)

MS: m/z = 514,86 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,35-2,46 (m, 2H, CH₂), 2,62-2,76 (m, 6H, CH₂), 3,35-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,55 (q, 2H, CH₂), 3,90-4,05 (m, 4H, CH₂), 4,30 (t, 1H, CH), 7,08-7,40 (m, 10H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático)

Exemplo 72: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-ureia

O Método F, como descrito no Exemplo 1, foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



TLC: Rf: 0,56 (eluente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

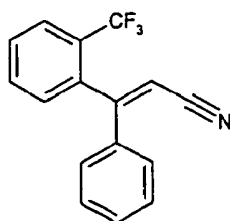
MS: m/z = 540,88 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,33-2,45 (m, 2H, CH₂), 2,61-2,76 (m, 6H, CH₂), 3,33-3,46 (m, 2H, CH₂), 3,52 (q, 2H, CH₂), 3,95-4,13 (m, 4H, CH₂), 4,28 (t, 1H, CH), 7,08-7,35 (m, 10H, H aromático), 7,36-7,43 (m, 2H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 1H, H aromático)

Exemplo 73: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-ureia

Foi utilizado o processo descrito no Exemplo 1.

Fase a): 3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo



(1 isómero Z ou E)

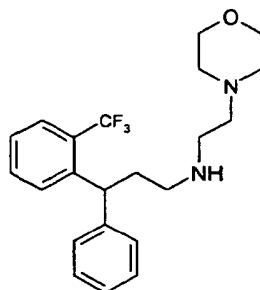
O anterior foi preparado de acordo com o método descrito acima sob "Síntese de ácidos 3, 1".

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 6,09 (s, 1H, CH), 7,26 (d, 2H, H aromático), 7,34-7,47 (m, 4H, H aromático), 7,63 (t, 1H, H aromático), 7,72 (t, 1H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 273,21 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,32 (eluente: heptano/AcOEt: 4/1)

Fase b): (2-morfolin-4-il-etil)-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-amina



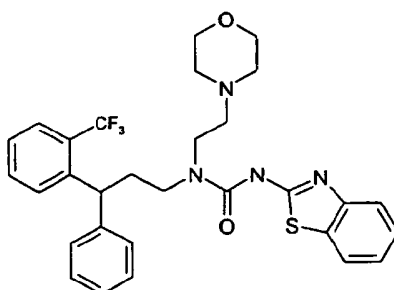
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,22-2,33 (m, 1H, CH), 2,35-2,45 (m, 5H, CH_2+CH), 2,48 (t, 2H, CH_2), 2,57 (triplete de dupletos, 1H, CH), 2,67-2,78 (m, 3H, CH_2+CH), 3,63-3,74 (m, 4H, CH_2), 4,49 (t, 1H, CH), 7,21 (t, 1H, H aromático), 7,25-7,37 (m, 5H, H aromático), 7,48 (d, 2H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 393,22$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,39 (eluente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 90/10/0,5)

Fase c): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,33-2,45 (m, 1H, CH), 2,50-2,61 (m, 1H, CH), 2,62-2,82 (m, 6H, CH_2), 3,24-3,34

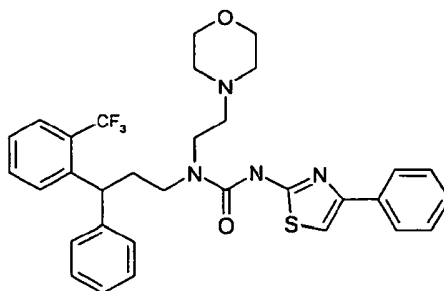
(m, 1H, CH), 3,47-3,63 (m, 3H, CH₂+CH), 3,89-4,05 (m, 4H, CH₂), 4,51 (t, 1H, CH), 7,18-7,26 (m, 2H, H aromático), 7,30-7,39 (m, 3H, H aromático), 7,41-7,48 (m, 3H, H aromático), 7,61-7,69 (m, 2H, H aromático), 7,70-7,77 (m, 2H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático).

MS: m/z = 569,11 [M+H]⁺

TLC: R_f: 0,48 (eluente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

Exemplo 74: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-ureia

O Método F, como descrito no Exemplo 3, foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



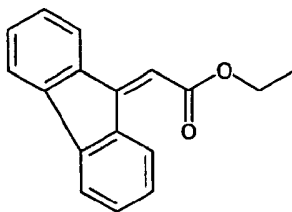
RMN de ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,33-2,44 (m, 1H, CH), 2,49-2,60 (m, 1H, CH), 2,63-2,82 (m, 6H, H aromático), 3,22-3,32 (m, 1H, CH), 3,46-3,57 (m, 3H, CH₂+CH), 3,97-4,13 (m, 4H, CH₂), 4,50 (t, 1H, CH), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,26-7,48 (m, 9H, H aromático), 7,66 (t, 1H, H aromático), 7,70-7,77 (m, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático)

MS: m/z = 595,11 [M+H]⁺

TLC: R_f: 0,73 (eluente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

Exemplo 75: 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

Fase a): Éster etílico do ácido fluoren-9-ilideno-acético



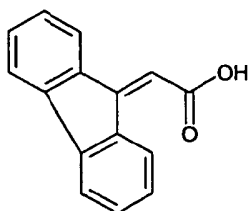
O composto acima foi sintetizado de acordo com o processo descrito acima sob "Síntese de amidas insaturadas 6, 5".

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 1,42 (t, 3H, CH_3), 4,37 (q, 2H, CH_2), 6,77 (s, 1H, H alceno), 7,24-7,47 (m, 7H, H aromático), 7,60-7,72 (m, 3H, H aromático), 8,92 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 251,05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,81 (eluente: DCM)

Fase b): Éster etílico do ácido fluoren-9-ilideno-acético



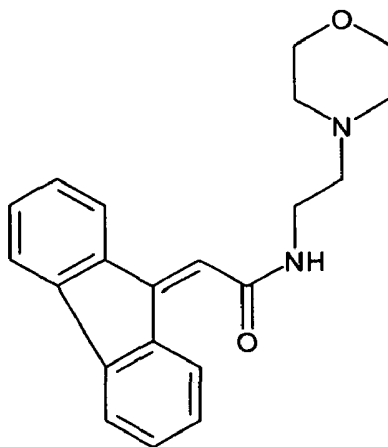
RMN de ^1H (400 MHz, MeOD): ppm 6,87 (s, 1H, H alceno), 7,26-7,33 (m, 2H, H aromático), 7,39-7,46 (m, 2H, H aromático), 7,71 (t, 2H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 8,76 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 221,18$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

TLC: R_f : 0,31 (eluente: DCM/MeOH: 9/1)

Fase c): 2-fluoren-9-ilideno-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

O Método B, via ba foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



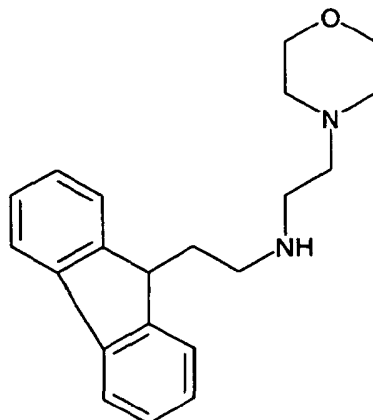
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,44-2,55 (m, 4H, CH_2), 2,60 (t, 2H, CH_2), 3,58 (q, 2H, CH_2), 3,66-3,77 (m, 4H, CH_2), 6,44-6,57 (m, 1H, NH), 6,78 (s, 1H, H alceno), 7,28 (t, 2H, H aromático), 7,40 (t, 2H, H aromático), 7,67 (d, 3H, H aromático), 8,60 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 335,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,46 (eluente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 90/10/0,5)

Fase d): [2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

O Método B, via ba foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



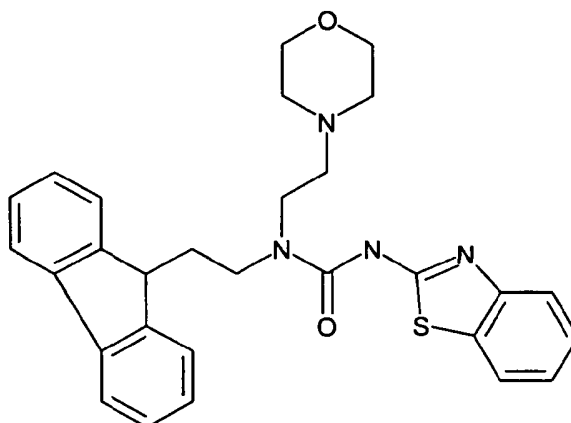
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,30 (q, 2H, CH_2), 2,34-2,40 (m, 4H, CH_2), 2,41 (t, 2H, CH_2), 2,50 (t, 2H, CH_2), 2,61 (t, 2H, CH_2), 3,63-3,70 (m, 4H, CH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 7,32 (t, 2H, H aromático), 7,39 (t, 2H, H aromático), 7,54 (d, 2H, H aromático), 7,77 (d, 2H, H aromático)

MS: m/z = 323,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,38 (eluente: diclorometano/MeOH: 90/10)

Fase e): 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o composto em epígrafe de fórmula:



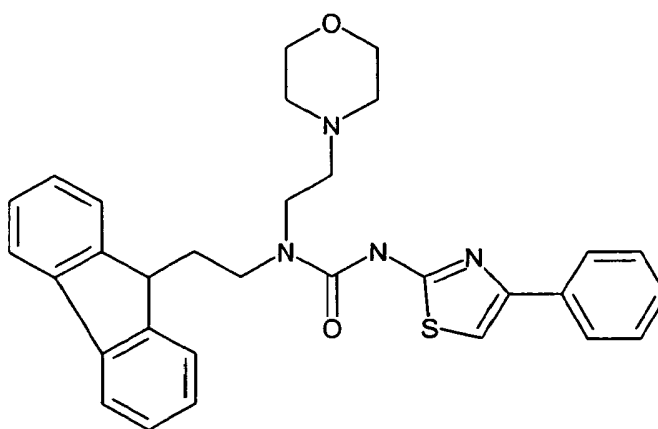
RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,38 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,80 (m, 6H, CH_2), 3,36 (t, 2H, CH_2), 3,48-3,56 (m, 2H, CH_2), 3,88-4,05 (m, 4H, CH_2), 4,12 (t, 1H, CH), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,31-7,46 (m, 5H, H aromático), 7,64 (d, 1H, H aromático), 7,74 (d, 2H, H aromático), 7,79-7,92 (m, 3H, H aromático).

MS: $m/z = 499,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,25 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

Exemplo 76: 1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F foi utilizado de um modo semelhante ao descrito no Exemplo 75, para preparar o composto em epígrafe de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,35 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,80 (m, 6H, CH_2), 3,35 (t, 2H, CH_2), 3,44-3,56 (m, 2H, CH_2), 3,92-4,18 (m, 5H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 7,23-7,49 (m, 8H, H aromático), 7,73 (d, 2H, H aromático), 7,88 (d, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático).

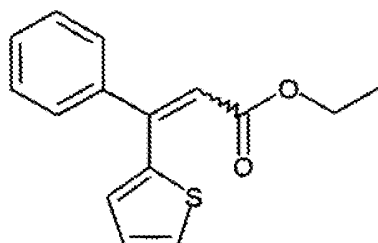
MS: $m/z = 525,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,50 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

Exemplo 77: 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-ureia

O composto em epígrafe foi preparado de um modo semelhante ao descrito no Exemplo 75.

Fase a): éster etílico do ácido 3-fenil-3-tiofen-2-il-acrílico



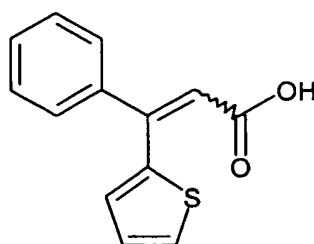
(mistura de 2 isômeros Z e E) (proporção: 1/1)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 1,12 (t, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3), 4,05 (q, 2H, CH_2), 4,18 (q, 2H, CH_2), 6,22 (s, 1H, CH alceno), 6,43 (s, 1H, CH alceno), 6,88 (d, 1H, H aromático), 6,99 (t, 1H, H aromático), 7,08 (t, 1H, H aromático), 7,19 (d, 1H, H aromático), 7,27-7,33 (m, 2H, H aromático), 7,35-7,49 (m, 10H, H aromático)

MS: $m/z = 259,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: $R_f = 0,64$ (suporte: alumina, eluente: heptano/DCM: 2/1)

Fase b): ácido 3-fenil-3-tiofen-2-il-acrílico



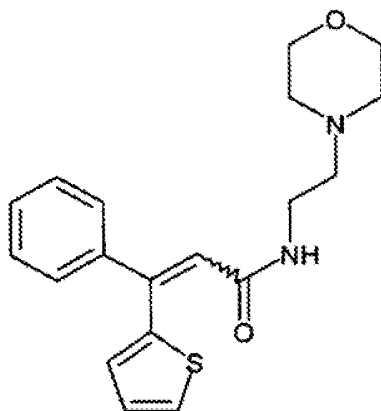
(mistura de 2 isômeros Z e E) (proporção: 1/1)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 6,17 (s, 1H, H alceno), 6,41 (s, 1H, H alceno), 6,90 (d, 1H, Har), 7,00 (t, 1H, Har), 7,08 (t, 1H, Har), 7,25 (d, 1H, H aromático), 7,27-7,34 (m, 2H, H aromático), 7,35-7,45 (m, 9H, H aromático), 7,48 (d, 1H, H aromático).

MS: $m/z = 229,17$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

TLC: R_f : 0,46 (**iso 1**) e 0,53 (**iso 2**) (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Fase c): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-tiofen-2-il-acrilamida



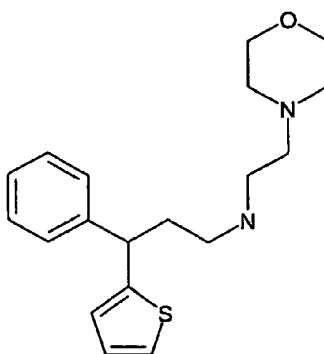
(mistura de 2 isômeros Z e E) (proporção: 1/1)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,19 (t, 2H, CH_2), 2,20-2,27 (m, 4H, CH_2), 2,28-2,40 (m, 6H, CH_2), 3,21 (q, 2H, CH_2), 3,33 (q, 2H, CH_2), 3,56-3,68 (m, 8H, CH_2), 5,61-5,73 (m, 1H, NH), 6,01-6,13 (m, 1H, NH), 6,32 (s, 1H, CH alceno), 6,47 (s, 1H, CH alceno), 6,80 (d, 1H, H aromático), 6,97 (t, 1H, H aromático), 7,07 (t, 1H, H aromático), 7,16 (d, 1H, H aromático), 7,30-7,50 (m, 12H, H aromático).

MS: $m/z = 343,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,44 (eluente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Fase d): (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-amina



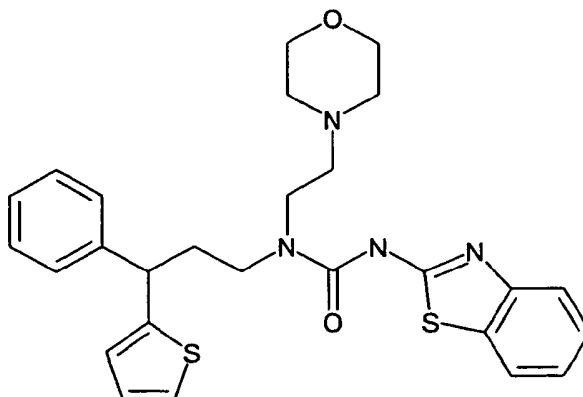
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 2,18-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,39-2,50 (m, 6H, CH₂), 2,56-2,70 (m, 4H, CH₂), 3,71 (t, 4H, CH₂), 4,25 (t, 1H, CH), 6,84 (d, 1H, H aromático), 6,92 (t, 1H, H aromático), 7,15 (d, 1H, H aromático), 7,19-7,35 (m, 4H, H aromático).

MS: m/z = 331,14 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,37 (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Fase e): 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-ureia

De um modo semelhante ao descrito no Exemplo 75, o Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



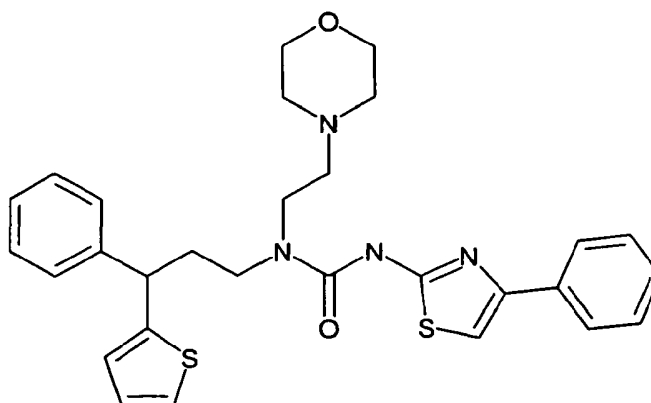
RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,37-2,54 (m, 2H, CH_2), 2,57-2,79 (m, 6H, CH_2), 3,32-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,53-3,58 (m, 2H, CH_2), 3,87-4,07 (m, 4H, CH_2), 4,33 (t, 1H, CH), 7,46 (t, 1H, H aromático), 7,04 (s, 1H, H aromático), 7,18-7,44 (m, 8H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático).

MS: $m/z = 507,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,29 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Exemplo 78: 1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-ureia

De modo semelhante ao do Exemplo 77, o Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,37-2,53 (m, 2H, CH_2), 2,64-2,84 (m, 6H, CH_2), 3,31-3,49 (m, 2H, CH_2), 3,51-3,57 (m, 2H, CH_2), 3,97-4,14 (m, 4H, CH_2), 4,33 (t, 1H, CH), 6,96 (t, 1H, H aromático), 7,03 (s, 1H, H aromático), 7,19-7,45 (m, 10H, H aromático), 7,96 (d, 2H, H aromático).

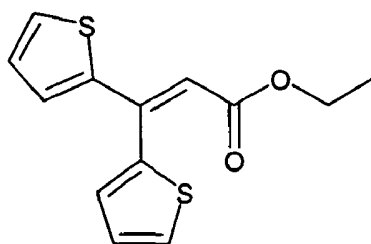
MS: $m/z = 533,12$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,53 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Exemplo 79: 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

Foi utilizado um procedimento semelhante ao do Exemplo 75 para preparar o composto em epígrafe.

Fase a): éster etílico do ácido 3,3-di-tiofen-2-il-acrílico

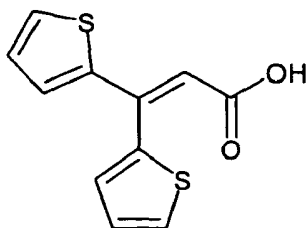


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 1,20 (t, 3H, CH_3), 4,12 (q, 2H, CH_2), 6,42 (s, 1H, CH alceno), 7,02 (t, 1H, H aromático), 7,07-7,13 (m, 2H, H aromático), 7,14-7,18 (m, 1H, H aromático), 7,38 (d, 1H, H aromático), 7,46 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 265,00$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,61 (suporte: alumina, eluente: heptano/ AcOEt : 8/1)

Fase b): ácido 3,3-di-tiofen-2-il-acrílico

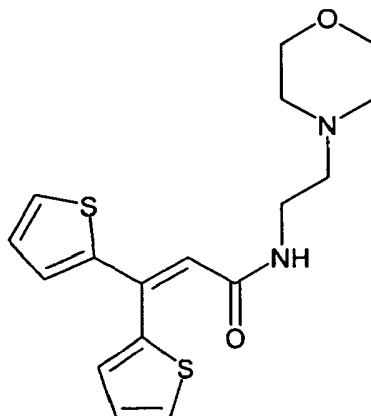


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 6,38 (s, 1H, H alceno), 7,05 (t, 1H, H aromático), 7,08-7,16 (m, 2H, H aromático), 7,18-7,22 (m, 1H, H aromático), 7,43 (d, 1H, H aromático), 7,48 (d, 1H, H aromático).

MS: $m/z = 235,11$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

TLC: Rf: 0,41 (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Fase c): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-di-tiofen-2-il-acrilamida

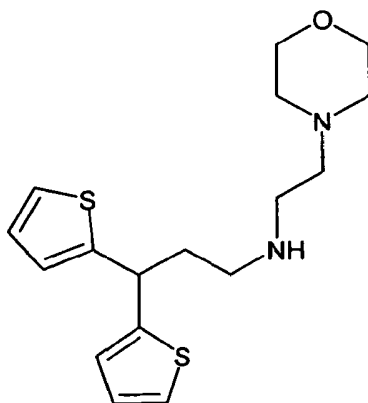


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,24-2,36 (m, 6H, CH_2), 3,28 (q, 2H, CH_2), 3,64 (t, 4H, CH_2), 5,92-6,04 (m, 1H, NH), 6,48 (s, 1H, H alceno), 6,98-7,03 (m, 2H, H aromático), 7,11 (t, 1H, H aromático), 7,21 (d, 1H, H aromático), 7,34 (d, 1H, H aromático), 7,46 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 349,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,43 (eluente: diclorometano/MeOH: 90/10)

Fase d): (3,3-di-tiofen-2-il-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



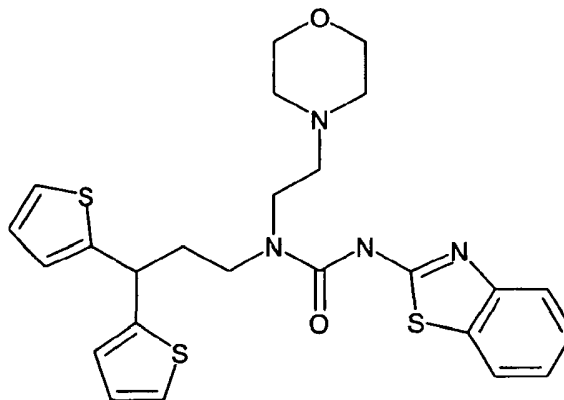
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,33 (q, 2H, CH_2), 2,38-2,46 (m, 4H, CH_2), 2,48 (t, 2H, CH_2), 2,68 (q, 4H, CH_2), 3,71 (t, 4H, CH_2), 4,61 (t, 1H, CH), 6,89-6,96 (m, 4H, H aromático), 7,17 (d, 2H, H aromático).

MS: m/z = 337,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,39 (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Fase e): 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



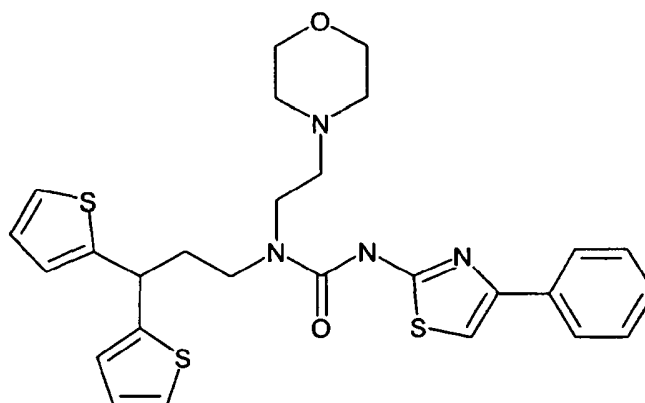
RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,46 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,87 (m, 6H, CH_2), 3,47 (t, 2H, CH_2), 3,57 (t, 2H, CH_2), 3,88-4,09 (m, 4H, CH_2), 4,68 (t, 1H, CH), 6,96-7,00 (m, 2H, H aromático), 7,07 (s, 2H, H aromático), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,32 (d, 2H, H aromático), 7,36 (t, 1H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 513,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,52 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Exemplo 80: 1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F, de um modo semelhante ao do Exemplo 79, foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,46 (q, 2H, CH_2), 2,65-2,84 (m, 6H, CH_2), 3,45 (t, 2H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 3,99-4,13 (m, 4H, CH_2), 4,68 (t, 1H, CH), 6,94-7,00 (m, 2H, H aromático), 7,07 (s, 2H, H aromático), 7,25-7,35 (m, 4H, H aromático), 7,41 (t, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático).

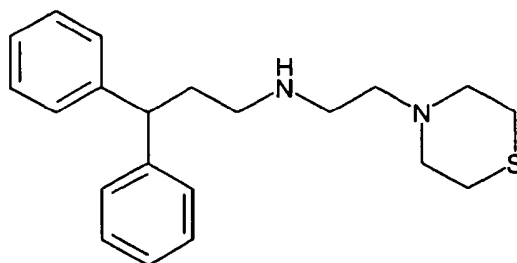
MS: $m/z = 539,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,74 (eluente: diclorometano/Et20: 9/1)

Exemplo 81: 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-ureia

Fase a): (3,3-difenil-propil)-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-amina

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



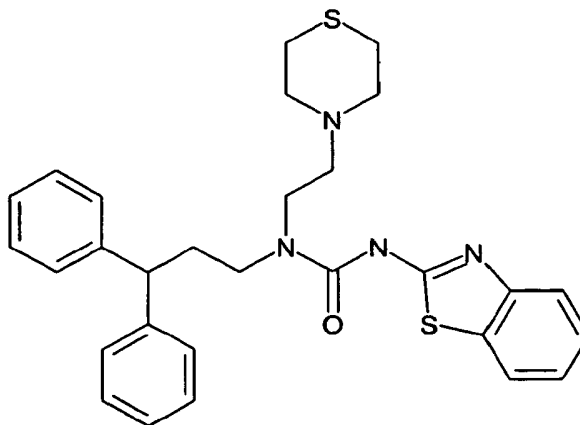
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): ppm 2,20 (q, 2H, CH_2), 2,40 (t, 2H, CH_2), 2,46-2,64 (m, 12H, CH_2), 3,92 (t, 1H, CH), 7,06-7,24 (m, 10H, H aromático)

MS: $m/z = 341,25$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,30 (eluente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Fase b): 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



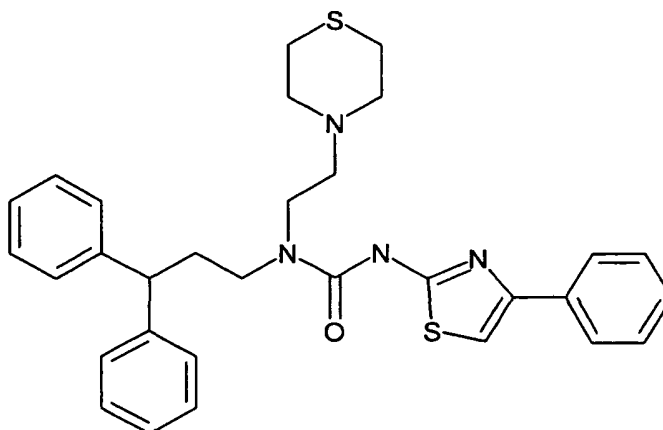
RMN de ^1H (300 MHz, acetona d_6): ppm 2,44 (q, 2H, CH_2), 2,74 (t, 2H, CH_2), 2,92-2,99 (m, 4H, CH_2), 3,01-3,08 (m, 4H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 3,54 (t, 2H, CH_2), 4,07 (t, 1H, CH), 7,15-7,43 (m, 12H, H aromático), 7,63 (d, 1H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 517,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: $R_f = 0,61$ (eluente: diclorometano/ Et_2O : 95/5)

Exemplo 82: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F, de um modo semelhante ao do Exemplo 81, foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



RMN de ^1H (400 MHz, dmsO d_6): ppm 2,22-2,37 (m, 2H, CH_2), 2,54-2,65 (m, 2H, CH_2), 2,75-2,90 (m, 4H, CH_2), 2,90-3,09 (m, 4H, CH_2), 3,16-3,29 (m, 2H, CH_2), 3,34-3,49 (m, 2H, CH_2), 3,98 (t, 1H, CH), 7,12-7,22 (m, 2H, H aromático), 7,23-7,44 (m, 11H, H aromático), 7,48 (s, 1H, H aromático), 7,90-8,02 (m, 2H, H aromático)

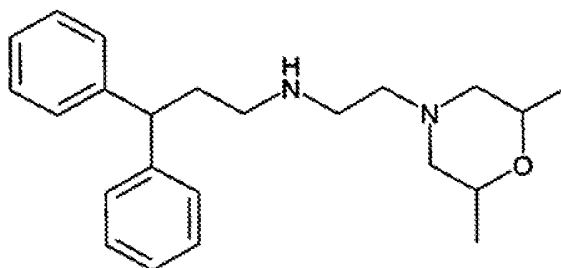
MS: $m/z = 543,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: R_f : 0,78 (eluente: diclorometano/ Et_2O : 95/5)

Exemplo 83: 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

Fase a): [2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-(3,3-difenil-propil)-amina

O Método B foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



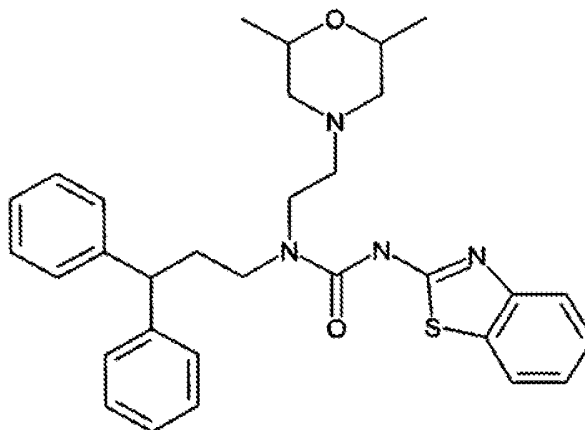
(mistura de isómeros)

MS: $m/z = 353,29$ $[M+H]^+$

TLC: $R_f: 0,28$ (eluente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Fase b): 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



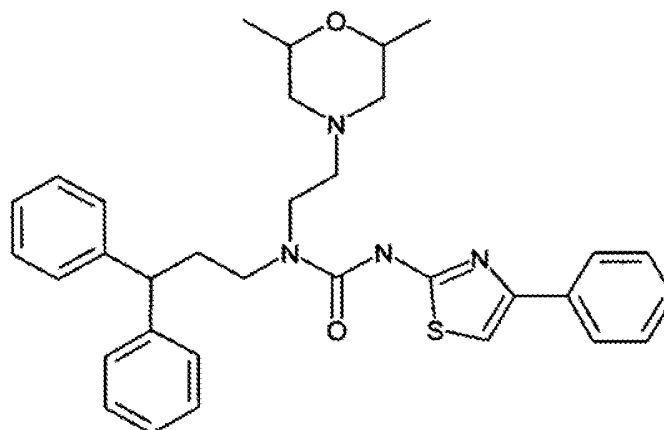
(mistura de isómeros)

MS: $m/z = 529,15$ $[M+H]^+$

TLC: $R_f: 0,45$ (eluente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

Exemplo 84: 1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-ureia

O Método F, de um modo semelhante ao do Exemplo 83, foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



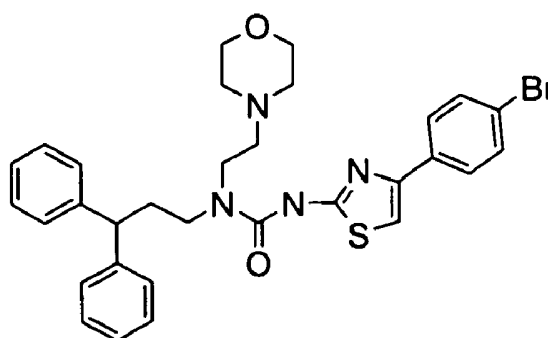
(mistura de isómeros)

MS: $m/z = 555,19$ $[M+H]^+$

TLC: $R_f: 0,66$ (eluente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

Exemplo 85: 3-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-ureia

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:

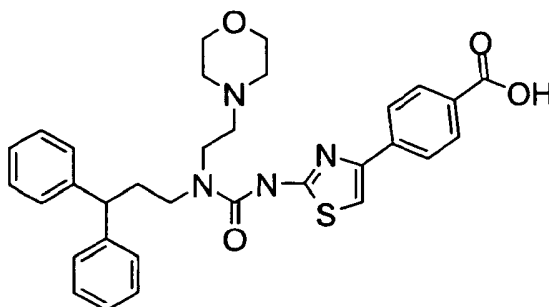


RMN de 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$): ppm 2,32 (q, 2H, CH_2), 2,45-2,62 (m, 6H, CH_2), 3,20-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,38-3,48 (m, 2H, CH_2), 3,70-3,90 (m, 4H, CH_2), 3,99 (t, 1H, CH), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,25-7,40 (m, 8H, H aromático), 7,54 (s, 1H, H aromático), 7,61 (d, 2H, H aromático), 7,84 (d, 2H, H aromático)

MS: $m/z = 605,15, 607,16 [M+H]^+$

TLC: $R_f: 0,42$ (eluente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Exemplo 86: ácido 4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-tiazol-4-il}-benzóico



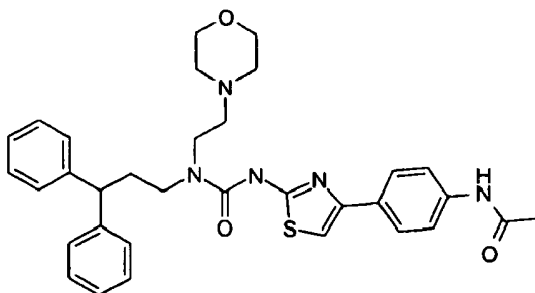
RMN de 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$): ppm 2,31 (q, 2H, CH_2), 2,47-2,60 (m, 6H, CH_2), 3,20-3,50 (m, 4H, CH_2), 3,75-3,90 (m, 4H, CH_2), 3,99 (t, 1H, CH), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,25-7,39 (m, 8H, H aromático), 7,64 (s, 1H, H aromático), 7,92-8,02 (m, 4H, H aromático)

MS: $m/z = 571,22 [M+H]^+$

TLC: $R_f: 0,29$ (eluente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Exemplo 87: N-(4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-[4-tiazol-4-il)-fenil)-acetamida

O Método F foi utilizado para preparar o produto acima de fórmula:



Excipiente, suficiente para 1 g

Detalhes do excipiente: amido, talco, estearato de magnésio.

Também foram preparadas soluções injetáveis a partir dos produtos salificados.

Exemplo 90:

Foram preparados comprimidos, que continham

Produto do exemplo 17 50 mg

Excipiente, suficiente para 1 g

Detalhes do excipiente: amido, talco, estearato de magnésio.

Exemplo 91: Atividade biológica

- Preparação de células da paratireoide

As glândulas paratireoideas foram recolhidas de bezerros que tinham sido abatidos num matadouro público da região de Paris (Meaux): as glândulas foram retiradas muito rapidamente após o abate, desengorduradas, lavadas com álcool a 70 °C (10 s), em seguida lavadas repetidamente com tampão de PBS + antibióticos (4 °C).

As paratireoides foram transportadas para o laboratório num tampão PCB contendo (mM) NaCl, 126; KCl, 4; MgCl₂, 1; hepes, 20; glucose, 5,6; CaCl₂, 1,25 pH 7,4.

As glândulas foram cortadas em pequenos cubos de aproximadamente 1 a 2 mm com tesouras finas. As células da paratireoide foram obtidas após digestão com colagenase A (1 mg/mL) e DNase (20 µg/mL) em solução em meio de HAM

F12/DMEM (1:1) contendo penicilina (10 unidades/mL), estreptomicina (10 µg/mL), gentamicina (4 µg/mL). A digestão foi realizada enquanto agitava numa estufa a 37 °C, 5% de CO₂ durante 75 min. Após dissociação, o sobrenadante foi recuperado e filtrado sobre um pano de nylon de malha 100 µm.

O filtrado foi em seguida centrifugado a 120 g, o resíduo foi ressuspensão e lavado duas vezes em algum meio, em seguida incubado durante uma noite a 37 °C, 5 % de CO₂ em algum meio adicional com ITS-1 (insulina, transferrina, selênio, BSA e ácido linolénico) a 1 %.

No dia seguinte, as células foram recuperadas, centrifugadas, contadas e ressuspensas em PCB, 2 % de BSA no qual o MgCl₂ foi substituído por (mM) K₂HPO₄, 0,7; KH₂PO₄, 0,7; MgSO₄, 1. As células (1 a 2.10⁶/mL) foram em seguida carregadas com 1 µM de indo-1 AM durante 30 min a 37 °C. As células foram centrifugadas e ressuspensas no mesmo tampão sem Indo-1 durante 20 min. As células foram subsequentemente enxaguadas em PCB CaCl₂ 0,5 mM e 0,5 % de BSA, em seguida centrifugadas. O resíduo foi ressuspensão numa proporção de 10.10⁶ células/mL no mesmo PCB. À medida que o cálcio era medido, eles foram diluídos 5 vezes em PCB cálcio 0,5 mM pré-aquecido a 37 °C.

- Medição do cálcio intracelular por espectralfluorimetria

A fluorescência das células carregadas com Indo1-AM foi medida a 37 °C num espectralfluorímetro (PTI) a um comprimento de onda de excitação de 350 nm e dois comprimentos de onda de emissão a 400 nm (para medir o cálcio ligado) e 480 nm (para medir o cálcio livre). A proporção de fluorescência indicou o nível de cálcio

intracelular. A concentração de cálcio intracelular foi calculada depois de medir a fluorescência máxima (F_{max}) com digitonina a 75 μM , a fluorescência mínima (F_{min}) com EGTA a 12 mM e uma constante de dissociação de 224 nM.

Medição do cálcio intracelular por imagiologia

As glândulas paratireoideas foram preparadas e digeridas do modo descrito acima. As células (2.105) foram obrigadas a aderir às lamelas de vidro, em seguida incubadas durante uma noite a 37 °C, 5 % de CO₂ em algum meio adicional com ITS-1 (insulina, transferrina, selênio, BSA e ácido linolênico) a 1%.

No dia seguinte, as lamelas foram enxaguadas duas vezes em PCB, 2 % de BSA no qual o MgCl₂ foi substituído por (mM) K₂HPO₄, 0,7; KH₂PO₄, 0,7; MgSO₄, 1 e em seguida carregadas com 1 μM de Indo-1 AM durante 30 min a 37 °C. As lamelas foram em seguida enxaguadas e incubadas no mesmo tampão sem Indo-1 durante 20 min. As células foram em seguida enxaguadas em PCB CaCl₂ 0,5 mM antes da medição da fluorescência.

A fluorescência foi medida utilizando um sistema de imagiologia Aquacomos (Hamamatsu) acoplado a um microscópio invertido TE300 (NIKON). A fluorescência foi detetada utilizando uma câmara CCD intensificada (C3077-Hamamatsu).

A relação entre as imagens obtidas a 400 nM e a 480 nM (excitação 360 nM) foi utilizada para calcular as concentrações de cálcio intracelular utilizando a constante de dissociação do Indo (224 nM) e depois de medir a F_{min} e a F_{max} .

- Avaliação *in vivo* dos compostos da presente invenção:

I- Medição de PTH em ratazanas intactas

Depois de jejuar durante 16 horas, algumas ratazanas machos (Sprague-Dawley, 250-300 g, Charles River France ou CERJ) receberam uma administração oral dos compostos a serem testados ou do seu veículo.

Decorridos 30 min ou 2 h após este bolus, os animais foram abatidos por decapitação utilizando uma guilhotina.

O sangue arterial e venoso foi recolhido a 4 °C e centrifugado frio, em seguida os soros foram congelados a -20 °C.

Depois de descongelar, o nível de PTH no soro (1-34 + 1-84) foi medido por um ensaio de radioimunologia (kit IRMA, ratazana, Immutopics).

Os resultados são mostrados no quadro abaixo.

N° do Exemplo	Dose (mg/kg)	% de redução de PTH ao tempo t, relativamente ao grupo não tratado
2	30	-93% aos 30min
40 a	10	-71% às 2h
51 a	10	-78% às 2h
54 a	10	-78% às 2h
57 a	10	-86% às 2h

II- Ratazanas com insuficiência renal crónica

Foi induzida insuficiência renal crônica (CRF) em ratazanas machos (220-250 g, Sprague-Dawley, CERJ) por ablação de 5/6 da massa renal total.

Após anestesia (Imalgene 1000), as ratazanas foram submetidas a exérese do rim direito e ablação de ambas as extremidades do rim esquerdo, representando aproximadamente 2/3 do órgão). A incisão foi cauterizada por aplicação de gelo seco. Para compensar a perda de volume de sangue, os animais receberam uma injeção intravenosa de soro fisiológico.

Dois dias após a cirurgia e durante o remanescente do ensaio, as ratazanas foram alimentadas com uma dieta padrão (UAR ou Safe) e beberam água enriquecida com fosfato (1,2%) Volvic à vontade. A cirurgia foi realizada no fornecedor ou no laboratório.

Dez dias após a nefrectomia, os animais que estiverem em jejum durante 16 horas entraram no ensaio.

Os compostos a serem testados ou o seu veículo foram administrados por via oral 30 min antes do abate.

O sangue arterial e venoso estava a 4 °C após decapitação utilizando uma guilhotina e foi centrifugado frio. Os soros foram congelados a -20 °C.

Depois de descongelar, o nível de PTH no soro (1-34 + 1-84) foi medido por um ensaio de radioimunologia (kit IRMA, ratazana, Immutopics).

Os resultados obtidos aos 30 minutos são mostrados no quadro abaixo.

Nº do Exemplo	Dose (mg/kg)	% de redução de PTH aos 30 min relativamente ao grupo não tratado
2	10	-84%
8	10	-80%
17	10	-90%
36	10	-98%
44	10	-88%
25	10	-74%
28	10	-91%
47	30	-96%
31	10	-85%
60	10	-87%

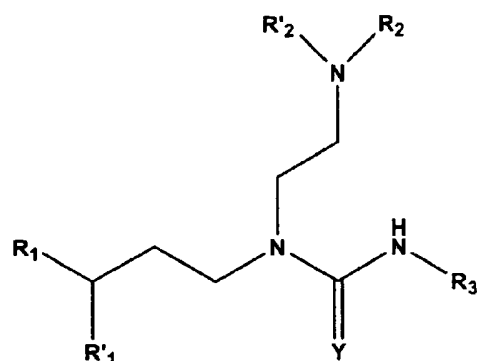
Os resultados obtidos às 2 horas são mostrados no quadro abaixo.

Nº do Exemplo	Dose (mg/kg)	% de redução de PTH às 2 h relativamente ao grupo não tratado
8	10	-90%
57 a	10	-93%

Lisboa, 17 de Maio de 2012

REIVINDICAÇÕES

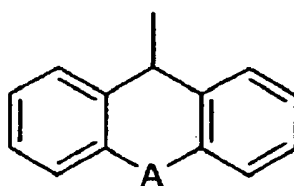
1. Composto de fórmula (I):



em que:

Y é oxigénio ou enxofre;

R_1 e R'_1 são iguais ou diferentes, e, cada, representa um grupo arilo, um grupo heteroarilo, ou R_1 e R'_1 , em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura de anel fundido de fórmula:



na qual A representa uma ligação simples, um grupo metileno, um grupo dimetileno, oxigénio, azoto ou enxofre, estando o referido enxofre opcionalmente nas formas de sulfóxido ou sulfona,

em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente

substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo **c**

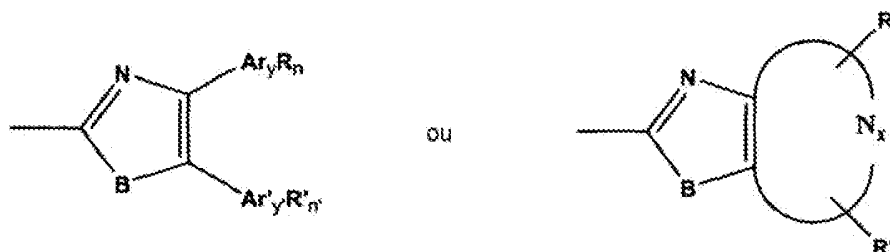
em que o grupo **c** consiste de: átomos de halogéneo, grupos hidroxilo, carboxilo, alquilo lineares e ramificados, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alcenilo e alcinilo; grupos alcoxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; hidroxicarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alcoxicarbonilalquilo; alcoxicarbonilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; -NO₂; grupos alquilsulfonilo opcionalmente nas formas de sulfóxido ou sulfona; em que qualquer componente alquilo tem desde 1 a 6 átomos de carbono, e quaisquer componentes alcenilo ou alcinilo têm desde 2 a 6 átomos de carbono,

e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente,

R₂ e R'₂, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada: um átomo de hidrogénio ; um grupo alquilo linear ou ramificado contendo desde 1 a 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído com pelo menos um átomo de halogéneo, grupo hidroxilo ou alcoxilo contendo desde 1 a 6 átomos de carbono; um grupo alquilaminoalquilo ou dialquilaminoalquilo em que cada grupo alquilo contém desde 1 a 6 átomos de carbono,

ou R₂ e R'₂, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclo saturado ou insaturado contendo 0, 1 ou 2 heteroátomos adicionais e possuindo 5, 6 ou 7 átomos endocíclicos, estando o referido heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo 'c' definido acima,

e em que, quando existe mais do que um substituinte, o referido substituinte é igual ou diferente,
 R_3 representa um grupo de fórmula:



no qual B representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, x é 0, 1 ou 2, y e y' são iguais ou diferentes, e cada é 0 ou 1, Ar e Ar' são iguais ou diferentes e, cada, representa um grupo arilo ou heteroarilo, n e n' são iguais ou diferentes, e cada é 1, quando o y ou y' com o qual está associado é 0, ou é igual ao número de posições que podem estar substituídas no Ar ou Ar' associado quando o referido y ou y' é 1, o anel fundido contendo N_x é um anel heteroarilo de cinco ou seis membros, e em que R e R' , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio ou um substituinte selecionado do grupo **a**,

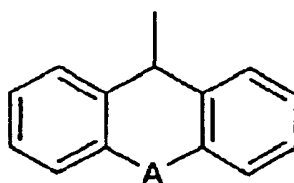
em que o grupo **a** consiste de: átomos de halogéneo; grupos hidroxilo; carboxilo; grupos aldeído; alquilo lineares e ramificados, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, hidroxialcenilo, hidroxialcinilo, haloalquilo, haloalcenilo e haloalcinilo; grupos alcóxido lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; grupos aralcoxilo; grupos ariloxilo; alcóxicarbonilo; aralcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcóxicarbonilalquilo; aralcoxycarbonilalquilo; ariloxycarbonilalquilo; perfluoroalquilo;

perfluoroalcoxilo; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino e diacilamino; grupos alcóxicarbonilamino, aralcóxicarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino e arilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxilo, aralquilaminocarboniloxilo e arilaminocarboniloxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino ou diacilamino; CONH₂; grupos alquil-, aralquil- e aril-amido; alquiltio, ariltio e aralquiltio e as formas oxidadas de sulfóxido e sulfona dos mesmos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo e aralquilsulfonilo; sulfonamida, alquilsulfonamida, haloalquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida e di(arilsulfonil)amino; e grupos heterociclilo saturados e insaturados, sendo os referidos grupos heterociclilo mono- ou bi-cíclicos e estando opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes, seleccionados do grupo **b**, em que o grupo **b** consiste de: átomos de halogéneo; grupos hidroxilo; carboxilo; grupos aldeído; alquilo lineares e ramificados, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, hidroxialcenilo, hidroxialcinilo, haloalquilo, haloalcenilo e haloalcinilo; grupos alcoxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; alcóxicarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcóxicarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxilo; -CN; acilo;

grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino e diacilamino; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino ou diacilamino; CONH_2 ; grupos alquilamido; alquiltio e as formas oxidadas de sulfóxido e sulfona dos mesmos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo; e grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino

em que, nos grupos **a** e **b**, quaisquer componentes alquilo contêm desde 1 a 6 átomos de carbono, e quaisquer componentes alcenilo ou alcinilo contêm desde 2 a 6 átomos de carbono, e estão opcionalmente substituídos com pelo menos um átomo de halogéneo ou grupo hidroxilo, e em que qualquer componente arilo é opcionalmente um grupo heteroarilo, e sais e ésteres do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é oxigénio.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R_1 e R'_1 são iguais ou diferentes, e, cada, representa um grupo arilo monocíclico, um grupo heteroarilo monocíclico, ou R_1 e R'_1 , em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma estrutura de anel fundido de fórmula:



na qual A é como definido na reivindicação 1,

em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo 'c' como definido na reivindicação 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R_1 e R'_1 representam, cada, um radical fenilo, piridinilo ou tienilo, ou R_1 e R'_1 representam uma estrutura de anel fundido como definida na reivindicação 1, em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído como definido na reivindicação 1.
5. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo **c'**: átomos de flúor e cloro, grupos hidroxilo, alquilo lineares e ramificados, alquiltio, hidroxialquilo e fluoroalquilo; grupos alcóxido lineares e ramificados; trifluorometilo; trifluorometóxido; -CN; grupos alquilcarbonilo; grupos alquilsulfonilo, e qualquer componente alquilo tem desde 1 a 4 átomos de carbono, e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente.
6. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que cada um de R_1 e R'_1 , ou a referida estrutura de anel fundido formada por esse meio, está opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: átomos de flúor e cloro, grupos hidroxilo, grupos alcóxido lineares ou

ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, grupos alquilo lineares ou ramificados contendo desde 1 a 5 átomos de carbono, grupos trifluorometilo e trifluorometoxilo, e grupos -CN, e em que, quando existe mais do que um substituinte, então cada um dos referidos substituintes é igual ou diferente.

7. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que cada um de R_1 e R'_1 representa um grupo fenilo, piridinilo ou tienilo, opcionalmente substituído.
8. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um heterociclo saturado contendo 5, 6 ou 7 átomos endocíclicos, estando o referido heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo '**c**' definido na reivindicação 1.
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que R_2 e R'_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam, cada, um grupo metilo ou etilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo ou piperidinilo, opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: átomos de cloro, grupos hidroxilo, grupos trifluorometilo, grupos alcóxido, grupos hidroxialquilo e grupos alquilo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo de: grupos trifluorometilo e grupos alquilo.
11. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo morfolinilo.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R_2 e R'_2 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo tiomorfolinilo.
13. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R_3 representa um grupo de fórmula:

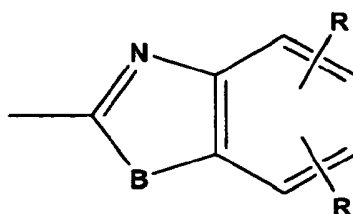


em que Ar , Ar' , n , n' , x , y , y' , R , e R' são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R_3 representa um grupo tiazolilo e pelo menos um y é 0.
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que um de Ar_y e $Ar'_{y'}$ é um grupo arilo ou heteroarilo

selecionado do grupo consistindo de: fenilo, naftilo, heteroarilos monocíclicos e heteroarilos bicíclicos.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que um de Ar_y e Ar'_y é selecionado do grupo consistindo de: grupos fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo e piridazinilo.
17. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que não mais do que dois de cada um de R e R' nos grupos Ar_yR_n e $Ar'_yR'_n$, quando um ou ambos de y e y' é igual a 1, é selecionado dos referidos substituintes **a**.
18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que R_3 representa um grupo de fórmula:



em que B, R e R' são como definidos na reivindicação 1.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que B é um átomo de enxofre.
20. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que cada R e R' é selecionado de hidrogénio e substituintes **a'**: átomos de flúor; átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; grupos aldeído; grupos alquilo, hidroxialquilo e

fluoroalquilo lineares e ramificados; grupos alcóxilo lineares e ramificados; grupos tioalquilo lineares e ramificados; grupos alcóxicarbonilo; grupos benzilcarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcóxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometóxilo; grupos -CN; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino e diacilamino; grupos alcóxicarbonilamino, alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarbonilóxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino ou diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio; alquilsulfóxido; grupos sulfonilo e alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida e di(trifluorometilsulfonil)amino; alquilcarbonilalquilo; e grupos heterociclilo monocíclicos saturados, estando os referidos grupos heterociclilo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes, selecionados do grupo **b** como definido na reivindicação 1.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que cada R e R' é selecionado de hidrogénio e substituintes **a**: átomos de cloro; grupos hidróxilo; grupos carboxilo; alquilo lineares e ramificados, hidroxialquilo; grupos alcóxilo lineares e ramificados; grupos alcóxicarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcóxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometóxilo; grupos -CN; grupos amino, alquilamino e dialquilamino; grupos

alcoxicarbonilamino, alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxilo; grupos alquilo substituídos com um grupo amino, alquilamino ou dialquilamino; CONH₂; alquilcarbonilalquilo; alquiltio; grupos sulfonilo e alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida e di(trifluorometilsulfonil)amino; grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes, selecionados do grupo **b** como definido na reivindicação 1.

22. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que os substituintes **b** são selecionados de substituintes **b'** consistindo de: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos alquilo, hidroxialquilo e alcoxilo lineares e ramificados; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxilo; grupos -CN; grupos amino, alquilamino e dialquilamino; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo; e grupos sulfonamida, alquilsulfonamida e di(alquilsulfonil)amino.
23. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que cada R e R' é selecionado de hidrogénio e o grupo consistindo de substituintes **a''** como definido na reivindicação 22, e em que quaisquer grupos pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo e tiomorfolinilo não estão adicionalmente substituídos.

24. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que qualquer componente alquilo, alcenilo ou alcinilo não tem mais do que 4 átomos de carbono.
25. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que qualquer substituinte alquilsulfonilo é um substituinte metilsulfonilo.
26. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de:

3-(6-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,
 3-(4-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-oxazol-2-ilfenil)ureia e o seu dicloridrato,
 3-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-ureia e o seu dicloridrato,
 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-p-toliltiazol-2-il)ureia e o seu dicloridrato,
 éster etílico do ácido 5-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]tiazol-4-il}-isoxazole-3-carboxílico e o seu dicloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-tiazol-2-il]ureia e o seu tricloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-tiazol-2-il]ureia,

3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-ureia e o seu dicloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(4-piridin-2-iltiazol-2-il)ureia,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(4-piridin-3-iltiazol-3-il)ureia e o seu tricloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-benzoxazol-6-il)tiazol-2-il]ureia,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-(fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)ureia e o seu cloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-(fluorofenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)ureia,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(5-metilfuran-2-il)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletíl)ureia e o seu dicloridrato,

N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletíl)ureido]tiazol-4-il-fenil})metanossulfonamida e o seu dicloridrato,

3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-ureia,

1-(2-morfolin-4-iletíl)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)ureia,

N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletíl)ureido]-[4-tiazol-4-il}fenil)-acetamida,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletíl)ureia e o seu dicloridrato,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metanossulfonilfenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)ureia e o seu dicloridrato
 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletetil)ureia e o seu dicloridrato,
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-tiomorfolin-4-iletetil)ureia,
 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-iletetil)ureia,
 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)ureia,
 1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-ureia,
 1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletetil)-3-(4-feniltiazol-2-il)ureia, e
 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-moipholin-4-iletetil)ureia.

27. Utilização de um composto de acordo com qualquer reivindicação anterior em terapia.
28. Composição farmacêuticamente aceitável compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26.
29. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças ou distúrbios relacionados com comportamento fisiológico anormal de recetores de iões inorgânicos e em particular do recetor de cálcio.
30. Utilização de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado por** o recetor de cálcio ser expressado

na paratireoide, na tireoide, nas células ósseas, nas células renais, no pulmão, no cérebro, na glândula pituitária, no hipotálamo, nas células gastrointestinais, nas células do pâncreas, nas células da pele, nas células do sistema nervoso central ou periférico e nas células do músculo liso.

31. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de cancros, em particular da paratireoide e do aparelho digestivo.
32. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas.
33. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças do metabolismo ósseo e articular, em particular osteoporose, osteopenia e doença de Paget, artrite reumatoide e osteoartrite.
34. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de homeostasia de cálcio anormal.
35. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de hiperplasia e adenoma da paratireoide.

36. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de má absorção intestinal.
37. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de litíase biliar e litíase renal.
38. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de hiperparatireoidismo.
39. Utilização de acordo com a reivindicação 38, **caracterizada por** se observar hiperparatireoidismo secundário no evento de insuficiência renal.
40. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de redução do nível de cálcio ionizado no soro durante o tratamento de hipercalcemia.
41. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças cardiovasculares e mais particularmente hipertensão.

Lisboa, 17 de Maio de 2012