

(11) Número de Publicação: **PT 1487828 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 413/12 (2007.10) **C07D 271/06** (2007.10)

C07D 307/34 (2007.10) **C07D 231/12** (2007.10)

C07D 257/04 (2007.10) **C07D 253/06** (2007.10)

C07D 333/38 (2007.10) **A61P 29/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.03.27**

(30) Prioridade(s): **2002.03.28 GB 0207434**
2003.01.24 GB 0301608

(43) Data de publicação do pedido: **2004.12.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.11.05**
003/2009

(73) Titular(es):

GLAXO GROUP LIMITED

GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY

AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN

GB

(72) Inventor(es):

COLIN DAVID ELDRED

GB

RACHAEL ANN ANCLIFF

GB

CAROLINE MARY COOK

GB

PAUL MARTIN GORE

GB

LEE ANDREW HARRISON

GB

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE MORFOLINIL-UREIA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE MORFOLINIL-UREIA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS"

Esta invenção refere-se a novos compostos, processos para a sua preparação, formulações farmacêuticas que os contêm e a sua utilização em terapia.

A inflamação é uma resposta primária à lesão no tecido ou invasão microbiana e é caracterizada por adesão leucocitária ao endotélio, diapedese e activação no interior do tecido. A activação leucocitária pode resultar na formação de espécies tóxicas do oxigénio (tal como anião superóxido) e a libertação de produtos granulares (tais como, peroxidases e proteases). Os leucócitos em circulação incluem neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos. Diferentes formas de inflamação envolvem diferentes tipos de leucócitos infiltrados, sendo o perfil particular regulado pelo perfil de expressão de molécula de adesão, citocina e factor quimotáctico no interior do tecido.

A função primária dos leucócitos é defender o hospedeiro dos organismos invasores, tais como bactérias e parasitas. Assim que o tecido é danificado ou infectado, ocorrem uma série de acontecimentos que provocam o recrutamento local de leucócitos da circulação para o tecido afectado. O recrutamento de leucócitos é controlado de modo a permitir a destruição ordenada e fagocitose das células mortas ou estranhas, seguida por reparação do tecido e resolução do infiltrado inflamatório. No

entanto, nos estados inflamatórios crónicos, o recrutamento é muitas vezes inapropriado, a resolução não é adequadamente controlada e a reacção inflamatória provoca a destruição do tecido. Existe uma evidência crescente que a inflamação brônquica que é característica da asma, representa uma forma especializada de imunidade mediada por células, na qual os produtos das citocinas, tais como IL-4 e IL-5, libertados pelos linfócitos T-auxiliares 2 (Th2), organizam a acumulação e activação dos granulócitos, em particular os eosinófilos e, a uma extensão menor, os basófilos. Embora a libertação das proteínas básicas citotóxicas, mediadores pró-inflamatórios e radicais do oxigénio, os eosinófilos geram lesão da mucosa e iniciam mecanismos que estão subjacentes à hiper-reactividade brônquica. Deste modo, é provável que o bloqueio do recrutamento e activação das células Th2 e eosinófilos possuam propriedades anti-inflamatórias na asma. Além disso, os eosinófilos têm sido implicados noutros tipos de doenças, tais como rinite, eczema, síndrome do intestino irritável e infecções parasitárias.

As quimocinas são uma grande família de pequenas proteínas que estão envolvidas no tráfico e recrutamento de leucócitos (para revisão ver Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)). São libertadas por várias células e actuam de modo a atrair e activar vários tipos de células, incluindo eosinófilos, basófilos, neutrófilos, necrófagos, linfócitos T e B. Existem duas grandes famílias de quimocinas, quimocinas CXC-(α) e CC-(β), classificadas de acordo com o espaçamento entre dois resíduos de cisteína conservados perto do terminal amino das proteínas quimocinas. As quimocinas ligam-se a receptores da superfície celular específicos que pertencem à família das proteínas de sete domínios transmembranares associados à proteína G (para revisão, ver Luster, 1998). A activação dos

receptores da quimocina resulta, entre outras respostas, num aumento no cálcio intracelular, alterações na forma da célula, aumento da expressão das moléculas de adesão celular, desgranulação e promoção da migração celular (quimiotaxia).

Até à data, foram identificados vários receptores da quimocina CC e de importância particular para a presente invenção é o receptor 3 da quimocina CC (CCR-3) que é predominantemente expresso em eosinófilos e também em basófilos, mastócitos e células Th2. Sabe-se que as quimocinas que actuam no CCR-3, tais como RANTES, MCP-3 e MCP-4, recrutam e activam eosinófilos. De particular interesse são eotaxina e eotaxina-2 que se ligam especificamente ao CCR-3. A localização e função das quimocinas CCR-3 indicam que estas desempenham uma função central no desenvolvimento de doenças alérgicas, tal como asma. Assim, o CCR-3 é especificamente expresso em todos os tipos celulares principais envolvidos nas respostas alérgicas inflamatórias. As quimocinas que actuam no CCR-3 são formadas em resposta ao estímulo inflamatório e actuam de modo a recrutar estes tipos celulares para os locais de inflamação, onde provocam a sua activação (e. g., Griffiths *et al.*, *J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994), Lloyd *et al.*, *J. Exp. Med.*, 191, 265-273 (2000)). Além disso, os anticorpos monoclonais anti-CCR-3 inibem completamente a interacção da eotaxina com eosinófilos (Heath, H. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 99 (2), 178-184 (1997)), enquanto um anticorpo para a quimocina específica de CCR-3, eotaxina, reduz a hiperactividade brônquica e a eosinofilia pulmonar num modelo animal de asma (Gonzalo *et al.*, *J. Exp. Med.*, 188, 157-167 (1998). Assim, muitas linhas de evidência indicam que é muito provável que os antagonistas no receptor CCR-3 sejam de utilização terapêutica para o tratamento de uma gama de estados inflamatórios.

Além da função central em distúrbios inflamatórios, as quimocinas e seus receptores desempenham também uma função na doença infecciosa. Os citomegalovírus, vírus do herpes e vírus da varicela em mamíferos, expressam homólogos do receptor da quimocina que podem ser activados por quimocinas CC humanas, tais como receptores RANTES e MCP-3 (para revisão ver Wells e Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748, 1997). Além disso, os receptores da quimocina humana, tais como CXCR-4, CCR-5 e CCR-3, podem actuar como co-receptores para a infecção de células de mamíferos por micróbios, tal como vírus da imunodeficiência humana (VIH). Assim, os antagonistas do receptor da quimocina, incluindo os antagonistas de CCR-3, podem ser úteis no bloqueio da infecção das células que expressam CCR-3 pelo VIH ou na prevenção da manipulação de respostas celulares imunitárias pelos vírus, tal como citomegalovírus.

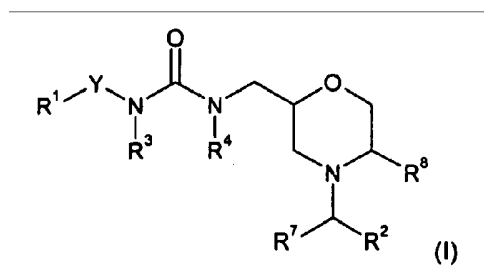
A publicação do Pedido de Patente Internacional número WO 01/24786 (Shionogi & Co. Ltd.) revela determinados derivados arilo e heteroarilo, para tratar diabetes. O documento WO 00/69830 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies) revela determinados compostos diazacíclicos e bibliotecas que os contêm, para rastreio biológico. O documento WO 00/18767 (Neurogen Corporation) revela determinados derivados de piperazina como antagonistas do receptor D4 da dopamina. A Patente dos Estados Unidos 6031097 e documento WO 99/21848 (Neurogen Corporation) revelam determinados derivados de aminoisoquinolina como ligandos do receptor da dopamina. O documento WO 99/06384 (Recordati Industria Chimica) revela derivados de piperazina úteis para o tratamento da disfunção neuromuscular do tracto urinário inferior. O documento WO 98/56771 (Schering Aktiengesellschaft) revela determinados derivados de piperazina como agentes anti-inflamatórios. O

documento WO 97/47601 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) revela determinados compostos heterocíclicos fundidos como agentes de bloqueio do receptor D da dopamina. O documento WO 96/39386 (Schering Corporation) revela determinados derivados da piperidina como antagonistas da neurocinina. O documento WO 96/02534 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH) revela certas tiopiridinas de piperazina úteis para o controlo da bactéria helicobacter. O documento WO 95/32196 (Merck Sharp & Dohme Limited) revela determinados derivados de piperazina, piperidina e tetra-hidropiridina, como antagonistas da D-alfa 5-HT₁. A Patente dos Estados Unidos 5389635 (E.I. Du Pont de Nemours and Company) revela determinados imidazoles substituídos como antagonistas da angiotensina-II. A publicação do Pedido de Patente Europeia número 0306440 (Schering Aktiengesellschaft) revela determinados derivados imidazole como agentes cardiovasculares. O Pedido de Patente Internacional Co-pendente WO 02/26723 (Glaxo Group Ltd) revela determinados compostos contendo ureia, como antagonistas do CCR-3 e sua utilização em terapia para o tratamento de doenças inflamatórias. A Patente dos Estados Unidos 5919776 (Merck & Co.) revela aminoquinolinas como moduladores dos receptores da quimocina. O pedido de patente japonesa JP04/208267A (Mitsui Petrochemicals Ltd) revela compostos ciclo-heptimidazole como tendo antagonismo para o receptor 5-HT₃.

Verificou-se agora a existência de um novo grupo de compostos que são antagonistas de CCR-3. Estes compostos bloqueiam a migração/quimiotaxia dos eosinófilos e, assim, possuem propriedades anti-inflamatórias. Estes compostos são, por isso, de potencial benefício terapêutico, especialmente ao proporcionar protecção dos danos tecidulares induzidos por eosinófilos, basófilos, mastócitos e células Th₂, em doenças

onde estão implicados tais tipos celulares, particularmente, doenças alérgicas, incluindo, mas não limitado a asma brônquica, rinite alérgica e dermatite atópica.

Assim, de acordo com um aspecto da invenção, são proporcionados compostos de fórmula (I):



em que:

R¹ representa 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(N,N-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilaminometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-2-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(N-pirrolidinacarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-metoxicarboniloxazol-2-ilo, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-(N-pirrolidinacarbonil)oxazol-2-ilo, 4-iso-propilaminocarboniloxazol-2-ilo, 1-metilcarbonilpirazol-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 5-aminocarbonilpiridin-3-ilo,

4-aminopirimidin-5-ilo, 4_hidroxi-2-metilpirimidin-5-ilo,
 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-
 ilo, 1-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo,
 2-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo,
 1-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo,
 1-etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo,
 5-trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-
 ilo, 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-
 ilo, 1-iso-butiltetrazol-5-ilo, 4-(iso-propilaminocarbo-
 nil)tiofen-2-ilo, 4-(metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo,
 4-(etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(isopropil)tetrazol-
 5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo,
 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo,
 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxicarbonil-1,2,4-
 oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-
 ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 5-(5-metilisoxazol-3-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo,
 5-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-
 oxadiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo,
 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(isopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 5-(etilaminocarbonilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo,
 3-(ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(isopropil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 1-iso-propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-
 triazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-
 ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-(iso-propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)furan-5-ilo,
 2-(metilaminocarbonil)furan-5-ilo,

2-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(*iso*-propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, pirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo, 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 3-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-(etilaminocarbo-nil)furan-5-ilo, 3-(*isopropilaminocarbonil*)furan-5-ilo, 3-(etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(etilaminocarbo-nil)isoxazol-5-ilo, 3-(dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(*iso*-propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-(etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(*isopropilaminocarbonil*)tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, 2-(etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-(*iso*-propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-(etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(*iso*-propilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(carboxi)tiofen-4-ilo, 2-metoxicarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(metoxicarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-(etoxicarbonil)furan-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo, benzofuran-3-ilo, benzimidazol-2-ilo ou 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-5-ilo;

Y representa $-(CR_{na}R_{nb})_n^-$;

R_{na} e R_{nb} são cada, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

n é um número inteiro desde 0 a 5;

R^2 representa arilo não substituído ou substituído ou heteroarilo não substituído ou substituído;

R³ e R⁴ representam, cada, hidrogénio;

R⁷ representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

R⁸ representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

e os seus sais ou solvatos;

com a condição de que os seguintes compostos são excluídos;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(6-metoxipiridin-3-ilo)metil]ureia;

5-({[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilo]metil}amino)carbonil]-amino)metil)nicotinamida;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-5-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-4-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(5-metilisoxazol-3-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(tien-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-tien-2-iletel)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(3-metoxiisotiazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-ilo)metil]ureia;

2-({[({[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}amino)carbonil]-amino}-metil)-4-metil-1,3-tiazole-5-carboxilato de metilo;

N-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-{[4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilo]metil}ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-ilo}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-furilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-ilo]metil}-N'-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-il]metil}ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-ilo)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-{[3-(4-metoxifenil)-isoxazol-5-ilo]metil}ureia, e;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(pirazin-2-ilmetil)ureia.

De um modo adequado, R_{na} e R_{nb} são ambos hidrogénio.

De um modo adequado, n é 0, 1 ou 2.

De um modo preferido, n é 1 ou 2.

Quando R^2 é arilo, os exemplos incluem fenilo.

Quando R^2 é arilo substituído, os substituintes adequados incluem ciano, per-haloalquiloC₁₋₆, amido, halo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆carbonilo, mono- e di-(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo, alcoxiC₁₋₆, nitro, alquilC₁₋₆sulfonilo, hidroxilo, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆tio, mono- e di-(alquilC₁₋₆)amino e alquilC₁₋₆carbonilamino.

Quando R^2 é heteroarilo, os exemplos incluem tiofenilo.

Quando R^2 é heteroarilo substituído, os substituintes adequados incluem ciano, per-haloalquiloC₁₋₆, amido, halo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆carbonilo, mono- e di-(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo, alcoxiC₁₋₆, nitro, alquilC₁₋₆sulfonilo, hidroxilo, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆tio, mono- e di-(alquilC₁₋₆)amino e alquilC₁₋₆carbonilamino.

De um modo adequado, R^2 é não substituído ou fenilo substituído ou tiofenilo não substituído ou substituído.

Quando R^2 é fenilo substituído, os substituintes adequados incluem halo, especialmente, cloro ou fluoro.

Quando R^2 é tiofenilo substituído, os substituintes adequados incluem halo, especialmente, fluoro.

De um modo mais adequado, R^2 é fenilo substituído com cloro ou fluoro ou R^2 é tiofenilo substituído com cloro.

De um modo preferido, R^2 é 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorotiofen-5-ilo ou 4-fluorofenilo.

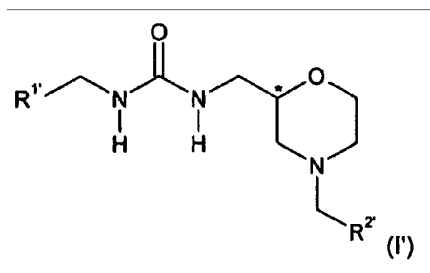
De um modo adequado, R^7 é hidrogénio ou metilo.

De um modo mais adequado, R^7 é hidrogénio.

De um modo adequado, R^8 é hidrogénio ou metilo

De um modo mais adequado, R^8 é hidrogénio.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (I')



em que;

$R^{1'}$ é heteroarilo não substituído ou substituído e;

$R^{2'}$ é fenilo substituído com halo.

De um modo adequado, $R^{1'}$ é furanilo não substituído ou substituído, pirazolilo não substituído ou substituído, tetrazolilo não substituído ou substituído, triazolilo não substituído ou substituído, oxadiazolilo não substituído ou substituído, pirazinilo não substituído ou substituído, tiazolilo não substituído ou substituído, tiofenilo não substituído ou substituído ou isoxazolilo não substituído ou substituído.

De um modo preferido, R^{1'} é 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo, 5-trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo, 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-ilo, 1-isso-butiltetrazol-5-ilo, 4-(isopropilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-(metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-(etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(iso-propil)tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxycarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-metilisoxazol-3-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(isso-propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(etilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-(ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(isopropil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-isso-propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-triazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(isso-propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxycarbonil)furan-5-ilo, 2-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(iso-propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, pirazol-

3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo, 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo,
 2-metiltetrazol-5-ilo, 3-(metilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(isopropilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(metilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 3-(etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 3-(dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 3-(iso-propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 4-(metilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etilaminocarbonil)tiazol-
 2-ilo, 4-(dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo,
 4-(isopropilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil)tiazol-
 2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, 2-(metilaminocarbonil)tiofen-5-
 ilo, 2-(etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo,
 2-(isso-propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo,
 2-(metilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(etilaminocarbonil)tiofen-
 4-ilo, 2-(isopropilaminocarbonil)tiofen-4-ilo,
 2-(metoxicarbonil)tiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo,
 2-(metoxicarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo,
 3-(etoxicarbonil)furan-5-ilo ou 3-carboxifuran-5-ilo.

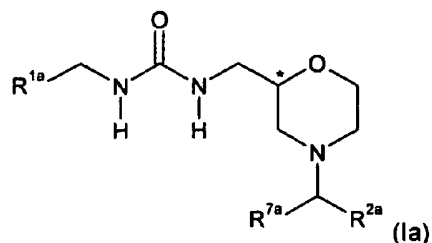
De um modo adequado, $R^{2'}$ é fenilo substituído com cloro ou fluoro ou tiofenilo substituído com cloro.

De um modo preferido, $R^{2'}$ é 2-clorotiofen-5-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo ou 3-cloro-4-fluorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por '*' é (S).

Consequentemente, a descrição proporciona um composto de fórmula (I') ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ia)



em que;

R^{1a} é tetrazolilo ligado em C não substituído ou substituído;

R^{2a} é fenilo substituído, e;

R^{7a} é hidrogénio ou alquiloC₁₋₆.

Os substituintes adequados para tetrazolilo ligado a C são alquiloC₁₋₆, alcóxiC₁₋₆carbonilalquiloC₁₋₆, cicloalquilC₃₋₈alquiloC₁₋₆ ou cianoalquiloC₁₋₆.

De um modo adequado, R^{1a} is 2-*iso*-propiltetrazol-5-ilo, 1-*iso*-propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo, 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-*iso*-butiltetrazol-5-ilo ou 1-*iso*-butiltetrazol-5-ilo.

Os substituintes adequados para fenilo são halo, de um modo adequado, fluoro e cloro.

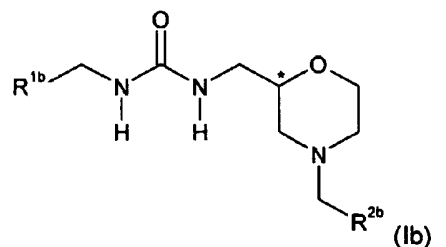
De um modo adequado, R^{2a} é 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo ou 3,4-difluorofenilo.

De um modo adequado, R^{7a} é hidrogénio ou metilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por "*" é S ou RS.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ib)



em que;

R^{1b} é triazolilo não substituído ou substituído, e;

R^{2b} é fenilo substituído.

Os substituintes adequados para triazolilo são alquilo C_{1-6} , amino e formamido.

De um modo adequado, R^{1b} é 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo ou 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo.

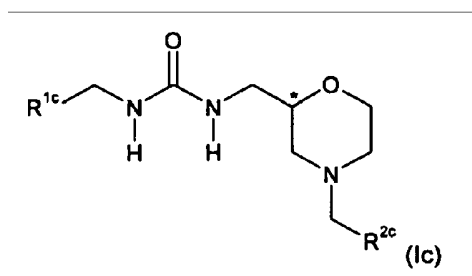
Os substituintes adequados para fenilo são halo, de um modo adequado, cloro.

De um modo adequado, R^{2a} é 3,4-diclorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por "*" é S.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ib) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ic)



em que;

R^{1c} é oxadiazolino não substituído ou substituído, e;

R^{2c} é fenilo substituído.

Os substituintes adequados para oxadiazolilo são alquiloC₁₋₆; alcoxiC₁₋₆carbonilo; (mono- e di-alquiloC₁₋₆)aminocarbonilo; isoxazolilo substituído, em que os substituintes adequados são alquiloC₁₋₆, de um modo preferido, metilo; heterociclilcarbonilo, de um modo adequado, pirrolidinilcarbonilo; heterociclilalquiloC₁₋₆, de um modo adequado, morfolin-4-ilmetilo; e cicloalquilC₃₋₈aminocarbonilo.

De um modo adequado, R^{1c} é 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxicarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-metilisoxazol-3-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-isopropilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-ciclopropilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(N-metil-N-iso-propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-iso-propil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-metileno, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(N,N-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo ou 2-etilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo.

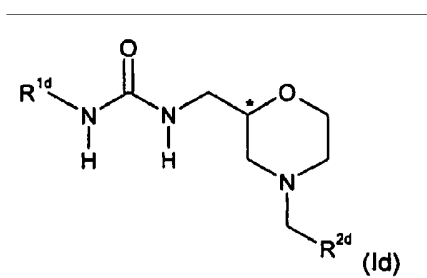
Os substituintes adequados para fenilo são halo, de um modo adequado, fluoro e cloro.

De um modo adequado, R^{2c} é 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo ou 3-cloro-4-fluorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com "*" é S.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ic) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Id)



em que;

R^{1d} é pirazinilo não substituído ou pirazolilo não substituído ou substituído, imidazolilo não substituído ou substituído, piridinilo não substituído ou substituído, pirimidinilo substituído, em que as referidas porções pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo e pirimidinilo podem, opcionalmente, estar ligadas ao resíduo do composto de fórmula (Id) através de um ligando metileno ou etileno, e;

R^{2d} é fenilo substituído.

Os substituintes adequados para pirazolilo são alquiloC₁₋₈.

De um modo adequado, R^{1d} é pirazin-2-ilmetileno, 1-metilpirazol-4-ilmetileno, 1-metilpirazol-3-ilmetileno,

pirazol-3-ilmetileno, 3-metilpirazol-5-ilmetileno, imidazol-2-ilmetileno, 1-metilimidazol-5-ilmetileno, imidazol-4-etileno, 1-metilcarbonilpirazol-3-ilmetileno, piridina-4-etileno, piridina-2-etileno, piridina-3-etileno, 3-aminocarbonilpiridin-5-ilmetileno, 4-aminopirimidina-5-ilmetileno, 2-metil-4-hidroxipirimidin-5-ilmetileno, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridina-2-ilmetileno ou piridin-3-ilmetileno.

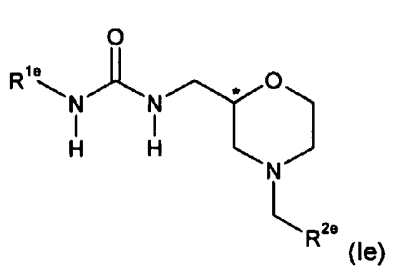
Os substituintes adequados para fenilo são halo, de um modo adequado, cloro.

De um modo adequado, R^{2d} é 3,4-diclorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por "*" é S ou RS.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Id) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ie)



em que;

R^{1e} é isoxazolilo substituído ou tiazolilo substituído ou oxazolilo substituído, em que os referidos grupos

isoxazolilo, tiazolilo e oxazolilo podem estar, opcionalmente, ligados ao resíduo do composto de fórmula (Ie) por um ligando de metileno e;

R^{2e} é fenilo substituído ou tiofenilo substituído.

Os substituintes adequados para isoxazolilo são heterociclicarbonilo, fenilo, cicloalquilC₃₋₈alquilC₁₋₆aminocarbonilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆carbonilo e (mono- e di-alquilC₁₋₆)aminocarbonilo.

Os substituintes adequados para tiazolilo são carboxilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo e (mono- e di-alquilC₁₋₆)aminocarbonilo.

Os substituintes adequados para oxazolilo são heterociclicarbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, (mono- e di-alquilC₁₋₆)aminocarbonilo e cicloalquilC₃₋₈alquilC₁₋₆aminocarbonilo.

De um modo adequado, R^{1e} é 3-metilisoxazol-5-ilmetileno, 5-metilisoxazol-3-ilmetileno, 3-etoxicarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-metilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-etilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-(N,N-dimetilamino)carbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-*isso*-propilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 4-metilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-etilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-(N,N-dimetilamino)carboniltiazol-2-ilmetileno, 4-*isso*-propilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-etoxicarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-carboxitiazol-2-ilmetileno, 3-ciclopropilmetilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-(N-pirrolidinilcarbonil)isoxazol-5-ilmetileno,

4-metoxicarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-(N-pirrolidinilcarbonil)oxazol-2-ilmetileno, 4-*isso*-propilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo ou 5-metil-3-feniloxazol-4-ilmetileno.

Os substituintes adequados para fenilo são cloro e fluoro.

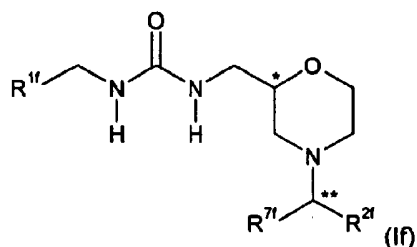
O substituinte adequado para tiofenilo é o cloro.

De um modo adequado, R^{2e} é 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo ou 2-clorotiofen-5-ilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por "*" é RS ou S.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ie) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (If)



em que;

R^{1f} é furanilo não substituído ou substituído ou tiofenilo substituído;

R^{2f} é fenilo substituído e;

R^{7f} é hidrogénio ou alquiloC₁₋₆.

Os substituintes adequados para furanilo são heteroarilo não substituído, de um modo adequado, ozadiazolilo, heteroarilo substituído com alquiloC₁₋₆, de um modo adequado, oxadiazolilo ou triazolilo substituído com metilo; carboxilo; alcoxiC₁₋₆carbonilo; e (mono- e di-alquilC₁₋₆)aminocarbonilo.

Os substituintes adequados para tiofenilo são (mono- e di-alquilC₁₋₆)aminocarbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo e carboxilo.

De um modo adequado, R^{1f} é 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-5-ilo, furan-2-ilmetileno, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 2-carboxifuran-5-ilo, 2-etoxycarbonilfuran-5-ilo, 2-metilaminocarbonilfuran-5-ilo, 2-etilaminocarbonilfuran-5-ilo, 2-iso-propilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-metilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-etilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-iso-propilaminocarbonilfuran-5-ilo, 2-metilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-etilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-iso-propilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-metilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-etilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-iso-propilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-metoxycarboniltiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo, 2-metoxycarboniltiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-etoxycarbonilfuran-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo,

3-*iso*-propilaminocarboniltiofen-5-ilo,
3-etilaminocarboniltiofen-5-ilo ou 3-metilaminocarboniltiofen-5-ilo.

Os substituintes adequados para fenilo são cloro e fluoro.

De um modo adequado, R^{2f} é 3,4-diclorofenilo ou 3,4-difluorofenilo.

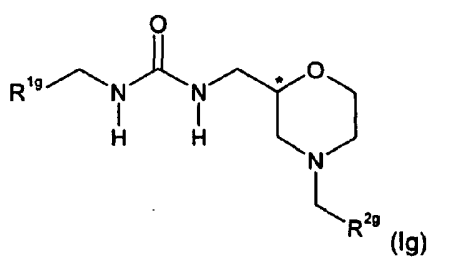
De um modo adequado, R^{7f} é hidrogénio ou metilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com "*" é RS ou S.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com "***" é RS, R ou S.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (If) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ig)



em que;

R^{1g} é tetrazolilo ligado em N não substituído ou substituído ou imidazolilo ligado em N não substituído ou substituído e;

R^{2g} é fenilo substituído.

Um substituinte adequado para tetrazolilo ligado em N é per-haloalquilo C_{1-6} .

Um substituinte adequado para imidazolilo ligado em N é fenilo.

De um modo adequado, R^{1g} é 5-trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-fenilimidazol-1-ilmetileno ou imidazol-1-ilmetileno.

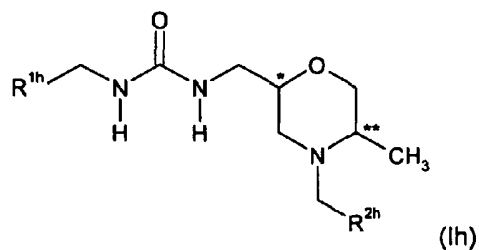
Os substituintes adequados para fenilo são halo, de um modo adequado, fluoro e cloro.

De um modo adequado, R^{2g} é 3,4-difluorofenilo ou 3,4-diclorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com "*" é S ou RS.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ig) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ih)



em que;

R^{1h} é furanilo substituído e;

R^{2h} é fenilo substituído.

Um substituinte adequado para furanilo é alquilC₁₋₆aminocarbonilo.

De um modo adequado, R^{1h} é 4-metilaminocarbonilfuran-2-ilo.

Um substituinte adequado para fenilo é cloro.

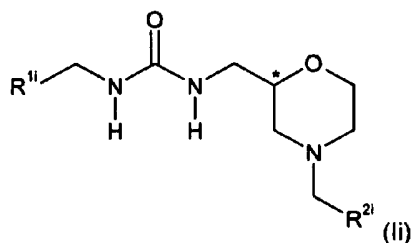
De um modo adequado, R^{2h} é 3,4-diclorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada por “*” é S ou R.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com “**” é R.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ih) ou um seu sal ou solvato.

A divulgação proporciona compostos de fórmula (Ii)



em que;

R^{1i} é benzofuranilo não substituído ou benzimidazolilo não substituído e;

R^{2g} é fenilo substituído.

De um modo adequado, R^{1i} é benzofuranilo não substituído ou benzimidazolilo não substituído.

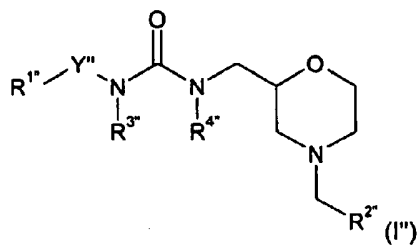
Um substituinte adequado para fenilo é cloro.

De um modo adequado, R^{2i} é 3,4-diclorofenilo.

De um modo adequado, a estereoquímica na posição marcada com "*" é RS.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto de fórmula (Ii) ou um seu sal ou solvato.

Um grupo de compostos de fórmula (I), proporcionado pela divulgação, consiste em compostos de fórmula (I''):



em que:

$R^{1''}$ representa heteroarilo substituído ou não substituído;

Y'' representa $-(CR_{na''}R_{nb''})_{n''}-$;

$R_{na''}$ e $R_{nb''}$ são, cada, independentemente, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

n'' é um número inteiro desde 1 a 5;

$R^{2''}$ representa arilo não substituído ou substituído ou heteroarilo não substituído ou substituído;

$R^{3''}$ e $R^{4''}$ representam, cada, independentemente, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

e os seus sais ou solvatos;

com a condição de que os seguintes compostos estão excluídos;

N-[[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil]-N'-(piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]ureia;

5-({[(4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}amino)carbonil]-amino}metil)nicotinamida;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-5-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-4-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(5-metilisoxazol-3-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(tien-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-tien-2-iletal)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(3-metoxiisotiazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-ilo)metil]ureia;

2-({[({[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}amino)carbonil]-amino}-metil)-4-metil-1,3-tiazole-5-carboxilato de metilo;

N-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-{[4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilo]metil}ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilo]metil}-N'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-il}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-furilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-il)metil]ureia;

N-{[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]metil}-N'-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-il]metil}ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-il)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-{[3-(4-metoxifenil)-isoxazol-5-il]metil}ureia;

Os compostos adequados da invenção são os Exemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 93, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 139, 141, 142, 146, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 169, 170, 171, 181 e 182.

Os compostos preferidos da invenção são os Exemplos 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 24, 36, 38, 43, 44, 45, 49, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 97, 99, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 153, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 169, 170, 171 e 182.

Os compostos mais preferidos da invenção são os Exemplos 2, 10, 12, 16, 19, 21, 24, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 74, 75, 97, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 153, 155, 159, 164, 169, 170, 171 e 182.

Os compostos especialmente preferidos da invenção são os Exemplos 2, 12, 16, 19, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 74, 75, 97, 111, 113, 114, 115, 116, 159, 170 e 182.

Os sais adequados dos compostos de fórmula (I) incluem sais fisiologicamente aceitáveis e sais que podem não ser fisiologicamente aceitáveis mas que podem ser úteis na preparação de compostos de fórmula (I) e dos seus sais fisiologicamente aceitáveis. Se apropriado, os sais de adição de ácido podem ser derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo, cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartaratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, pamoatos, metanossulfonatos, formatos ou trifluoroacetatos.

Exemplos de sais adequados são sais fisiologicamente aceitáveis.

Exemplos de solvatos incluem hidratos.

Determinados compostos de fórmula (I) podem conter átomos quirais e/ou ligações múltiplas e, assim, podem existir numa ou mais formas estereoisoméricas. A presente invenção engloba todos os estereoisómeros dos compostos de fórmula (I), incluindo isómeros geométricos e isómeros ópticos, como estereoisómeros individuais ou como as suas misturas, incluindo modificações racêmicas.

Geralmente é preferido que um composto de fórmula (I) esteja na forma de um enantiómero ou diastereoisómero individual.

Determinados compostos de fórmula (I) podem existir numa de várias formas tautoméricas. Será entendido que a presente invenção engloba todos os tautómeros dos compostos de fórmula (I), como tautómeros individuais ou como as suas misturas.

As referências a “arilo”, referem-se a anéis aromáticos carboxílicos monocíclicos e bicíclicos, por exemplo, naftilo e fenilo, especialmente, fenilo.

Os substituintes adequados para qualquer grupo arilo incluem 1 a 5, de um modo adequado, 1 a 3 substituintes seleccionados de uma lista consistindo de ciano, per-haloalquilo, amido, halo, alquilo, alcoxicarbonilo, mono- e di-(alquil)aminocarbonilo, alcoxilo, nitro, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxialquilo, alquiltio, mono- e -di-(alquil)amino e alquilcarbonilamino.

Referências a “heteroarilo”, referem-se a anéis aromáticos heterocíclicos monocíclicos e bicíclicos contendo 1-4 heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos de anéis aromáticos heterocíclicos incluem oxazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazinilo, tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo e pirazolilo.

Os substituintes adequados para qualquer grupo heteroarilo incluem 1 a 5, de um modo adequado, 1 a 3 substituintes seleccionados da lista consistindo de aminocarbonilo; formamido; morfolinoalquilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalquilaminocarbonilo; arilo; alcoxicarbonilalquilo; per-haloalquilo; cianoalquilo; carboxilo; $R^5R^6NC(O)-$, em que R^6 e R^6 podem, cada, independentemente, representar hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ou R^5 e R^6 podem representar um grupo $-(CH_2)_p-$, em que p é um número interior de 3 a 7 tal que, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, seja formado um anel heterocíclico com 4 a 8 membros, cujo anel heterocíclico pode conter um outro heteroátomo seleccionado de N e O;

cicloalquilaminocarbonilo; amino; alquilsulfonilamino; alquilcarbonilo; alquilo; alcoxicarbonilo; heteroarilo não substituído; heteroarilo substituído com alquilo, halo, alcoxilo ou hidroxilo; halo; alcoxilo; nitro; alquilsulfonilo; hidroxilo; alcoxialquilo; alquiltio; (mono- e dialquil)aminoalquiloC₀₋₆; e alquilcarbonilamino.

Referências a “alquilo” incluem as referências a isômeros alifáticos de cadeia linear e ramificada do alquilo correspondente, de um modo adequado, contendo até seis átomos de carbono.

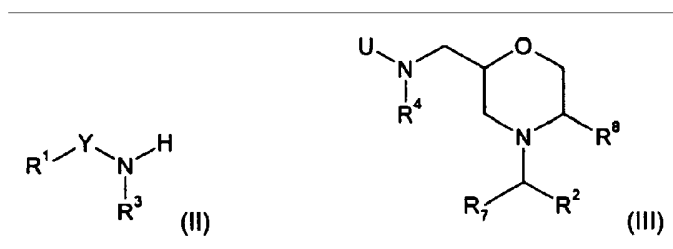
Referências a “cicloalquilo” incluem anéis alicíclicos saturados contendo, de um modo adequado, 3-8 átomos de carbono. Os substituintes adequados para qualquer grupo cicloalquilo incluem alquilo, halo e hidroxilo.

Referências a “heterociclilo” referem-se a anéis alifáticos heterocíclicos monocíclicos, contendo 2 a 6, de um modo adequado, 3 a 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem piperidinilo, morfolinilo e pirrolidinilo. Os substituintes adequados para qualquer grupo heterocíclico incluem cicloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, halo, alcoxilo, nitro, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcoxialquilo, alquiltio, mono- e di-(alquil)amino e alquilcarbonilamino.

Referências “halogéneo” ou “halo” referem-se a iodo, bromo, cloro ou fluoro, especialmente fluoro e cloro.

Os compostos de fórmula a (I) e os seus sais e solvatos, podem ser preparados através da metodologia aqui descrita posteriormente, constituindo um outro aspecto desta invenção.

Consequentemente, a invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III);



em que;

R^1 , Y, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 e R^2 são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I) e U é um grupo formador de ureia;

e, depois disso, se necessário, efectuar um ou mais dos seguintes passos opcionais:

(i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);

(ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;

(iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

Um grupo formador de ureia é um grupo que é derivado de um reagente que introduz um grupo carbonilo e um grupo de saída num composto amino. Exemplos de grupos formadores de ureia são imidazolilcarbonilo e clorocarbonilo e, quando R^4 é hidrogénio, então, pode ser utilizado o 4-nitrofenoxycarbonilo. Os reagentes a partir dos quais derivam são 1,1'-carbonildiimidazole, fosgeno e 4-nitrofenilcloroformato, respectivamente. Um grupo formador de ureia adequado é 4-nitrofenoxycarbonilo.

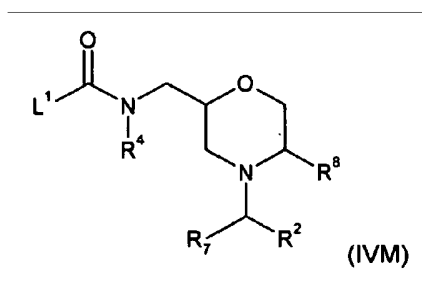
Tipicamente, o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III) num solvente adequado, tal como um solvente orgânico, e. g., N,N-dimetilformamida, são tratados com uma base adequada, tal como uma amina terciária, e. g., N,N-diisopropiletilamina, à temperatura ambiente, tal como 18-25 °C.

A invenção proporciona também um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), em que R^7 representa hidrogénio, cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (IV), em que R^7 é hidrogénio, com um composto de fórmula $R^1-Y-NCO$, em que R^1 e Y são como aqui definidos anteriormente e, depois disso, se necessário, efectuar um ou mais dos seguintes passos opcionais:

- (i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);
- (ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;
- (iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

Tipicamente, o composto de fórmula (IV), em que R^7 é hidrogénio, é feito reagir com o composto de fórmula $R^1-Y-NCO$ na presença de um solvente inerte adequado, por exemplo, diclorometano, a uma temperatura adequada, por exemplo, temperatura ambiente.

A invenção proporciona também um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (IVM)



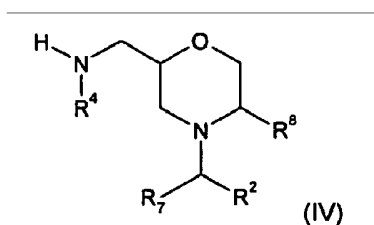
em que R^2 , R^4 , R^7 e R^8 são como aqui definidos anteriormente e L^1 é um grupo de saída ligado a uma resina, por exemplo, uma ligação a resina de poliestireno, tipicamente uma ligação a resina Merrifield, grupo 4-tiofenoxilo, com um composto de fórmula (II) e, depois disso, se necessário, efectuar um ou mais dos seguintes passos opcionais:

- (i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);
- (ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;
- (iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

Tipicamente, o composto de fórmula (IVM) é feito reagir com um composto de fórmula (II) na presença de um solvente adequado, por exemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, e aquecido, por exemplo, num forno microondas a 600 W durante um período de tempo adequado, por exemplo, 3-10 minutos. Um solvente adequado, por exemplo, diclorometano e, é depois adicionada resina de poliestireno e formilo são depois adicionados e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 12-18 horas. A suspensão é, depois, vertida numa coluna de extracção de fase sólida acídica, por exemplo, ácido sulfónico Isolute SCX, lavada com metanol e eluída com solução de amónia metanólica. O solvente é depois removido da fracção básica *in vacuo*, para proporcionar o produto. O produto é depois purificado através de meios convencionais, e. g., cromatografia em coluna, de um modo adequado, um cartucho de extracção de fase sólida de sílica.

O composto de fórmula (IVM) pode ser preparado a partir de uma resina de poliestireno adequada, através de meios convencionais, por exemplo, aqueles revelados em Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634.

Um composto de fórmula (III) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (IV);



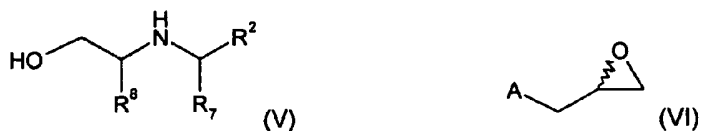
em que R^4 , R^7 , R^8 e R^2 são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I);

com um composto de fórmula U-L, em que U é um grupo formador de ureia, como aqui definido anteriormente e L é um grupo de saída. Um grupo de saída adequado é um grupo halo, tal como cloro.

A reacção entre o composto de fórmula (IV) e o composto U-L é efectuada num solvente adequado, por exemplo, diclorometano, na presença de uma base adequada, tal como uma amina terciária, por exemplo, trietilamina, a uma temperatura adequada, por exemplo, na gama de -5°C a $+5^{\circ}\text{C}$, durante um período de tempo adequado, por exemplo, 3-5 horas.

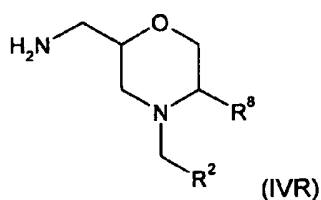
Um composto de fórmula (IV), em que R^4 e R^7 são ambos hidrogénio, pode ser preparado através da Reacção (a). Um composto de fórmula (IV), em que R^4 e R^7 são ambos hidrogénio, pode também ser preparado através da Reacção (b). Um composto de fórmula (IV), em que R^4 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} e R^7 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , pode ser preparado através da Reacção (c). O enantiómero S de um composto de fórmula (IV) pode ser preparado através da Reacção (b).

Reacção (a). Reacção do composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI)



em que R^2 , R^7 e R^8 são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I) e A é um grupo amino protegido, de um modo adequado, ftalimido, seguido pela desprotecção do grupo amino, para

proporcionar um composto de fórmula (IV), em que R^4 e R^7 são ambos hidrogénio, i. e., um composto de fórmula (IVR)



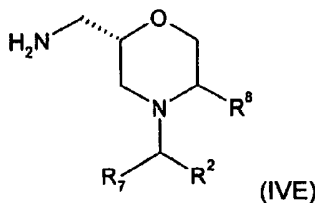
em que R^2 , R^7 e R^8 são como aqui definidos anteriormente e, resolução opcional dos enantiómeros resultantes de um composto de fórmula (IVR);

ou;

Reacção (b). Reacção de um composto de fórmula (V), como aqui definido anteriormente, com um composto de fórmula (VIA)

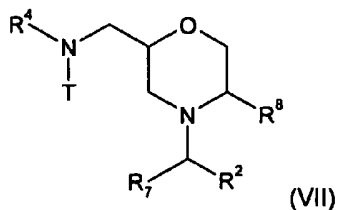


em que A é como aqui definido anteriormente para a fórmula (VI), seguido por desprotecção do grupo amino, para proporcionar o enantiómero correspondente de um composto de fórmula (IV), em que R^4 é hidrogénio, i. e., um composto de fórmula (IVE)



em que R^2 , R^7 e R^8 são como aqui definidos anteriormente.

Reacção (c). Hidrolise de um composto de fórmula (VII);



em que T é trifluoroacetilo e R^4 , R^7 , R^8 e R^2 são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I) e, opcionalmente, resolução dos enantiómeros resultantes de um composto de fórmula (IV).

Para ambas as reacções (a) e (b), a ciclização dos dióis intermediários (IVBR) e (IVBE) na reacção entre o composto de fórmula (V) e um composto de fórmula (VI) ou (VIA) é, tipicamente, efectuada sob condições de Mitsunobu, como se segue:

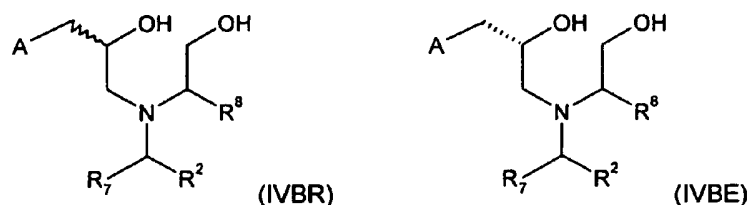
Tipicamente, uma mistura do composto de fórmula (V) e o composto de fórmula (VI) ou fórmula (VIA) num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, é agitada, de um modo adequado, durante 20-24 horas a uma temperatura adequada, de um modo adequado, temperatura de recaudal do solvente, sob uma atmosfera inerte, de um modo adequado, uma atmosfera de azoto. Adiciona-se mais solvente e a mistura é arrefecida, de um modo adequado, para 0-5 °C. É adicionada uma fosfina adequada, tal como trifenilfosfina e a mistura é agitada até todo o sólido estar dissolvido. É depois adicionado um composto azo adequado, tal

como diisopropilazodicarboxilato, durante um período de tempo, de um modo adequado, 10-15 minutos, mantendo a temperatura a $<7^{\circ}\text{C}$. A mistura é deixada a repousar durante um período de tempo, de um modo adequado, 2-3 horas, depois deixada a aquecer, de um modo adequado, para $20-25^{\circ}\text{C}$. Após mais um período de repouso, de um modo adequado, 4-6 horas, foi adicionado mais composto azo e fosfina. Após mais um período de repouso, de um modo adequado, 20-24 horas, a mistura reaccional é concentrada para perto da secura. É adicionado um álcool adequado, de um modo adequado, propan-2-ol, e o passo de concentração repetido; a adição de álcool e passo de concentração são, depois, repetidos. É depois adicionado mais álcool e a mistura é aquecida para uma temperatura, de um modo adequado, entre $65-75^{\circ}\text{C}$. Após um período adequado, de um modo adequado, 20-45 minutos, a massa espessa resultante é arrefecida, de um modo adequado, para $20-25^{\circ}\text{C}$ e, depois, deixada a repousar, de um modo adequado, durante 1,5-3 horas, tempo após o qual o produto é isolado por filtração. O leito do filtro é lavada com mais álcool e, depois, seca *in vacuo* a $35-45^{\circ}\text{C}$, para proporcionar a forma protegida do composto de fórmula (IVR) ou fórmula (IVE), respectivamente.

A remoção do grupo de protecção do produto é, tipicamente, efectuada como se segue. Uma massa espessa da forma protegida do composto de fórmula (IVR) ou fórmula (IVE), num solvente polar apropriado, de um modo adequado, água, é aquecida até uma temperatura elevada, de um modo adequado, $70-75^{\circ}\text{C}$ e, depois, tratada, gota a gota, com um ácido mineral concentrado, de um modo adequado, ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi depois aquecida até uma temperatura elevada, de um modo adequado, a temperatura de recaudal do solvente, durante um período de tempo adequado, de um modo adequado, 20-24 horas, período após o qual

a mistura reaccional foi arrefecida para 20-25 °C e, depois, tratada com um solvente apolar adequado, de um modo adequado, diclorometano. É depois adicionada, gota a gota, uma base, de um modo adequado, solução de amónia a 0,880, mantendo a temperatura entre 20-25 °C. É depois adicionado mais solvente apolar, sendo a fase aquosa separada e extraída com mais solvente apolar. A fase orgânica combinada é lavada com água e depois evaporada até à secura. Adiciona-se mais solvente apolar e é re-evaporado para proporcionar o composto de fórmula (IVR) ou fórmula (IVE).

O processo para a preparação da forma protegida do composto de fórmula (IVR) ou fórmula (IVE), descrito acima, pode também ser efectuado em duas fases, nas quais é isolado um composto intermediário de fórmula (IVBR) ou de fórmula (IVBE), respectivamente;



em que A é, como aqui definido anteriormente para as fórmulas (VI) e (VIA) e R^2 , R^7 e R^8 como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I).

Tipicamente, uma mistura do composto de fórmula (V) e um composto de fórmula (VI) ou fórmula (VIA), num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, é agitada, de um modo adequado, durante 20-24 horas a uma temperatura adequada, de um modo adequado, a temperatura de recaudal do solvente, sob uma atmosfera inerte, de um modo adequado, uma atmosfera de azoto. É

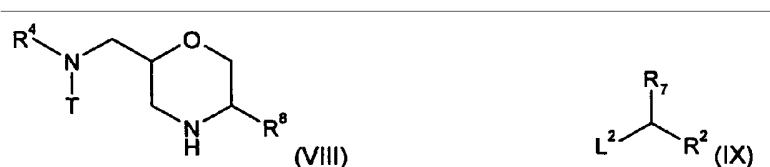
adicionado mais composto de fórmula (V) e a mistura é aquecida a uma temperatura adequada, de um modo adequado, a temperatura de recaudal do solvente, sob uma atmosfera inerte, de um modo adequado, uma atmosfera de azoto, durante um período de tempo adequado, de um modo adequado, 3-6 horas. A mistura reaccional é depois arrefecida, de um modo adequado, para 20-25 °C e o composto precipitado através de adição de um co-solvente adequado, de um modo adequado, éter diisopropílico. O composto de fórmula (IVBR) ou fórmula (IVBE), respectivamente, é isolado por filtração, lavado com mais co-solvente e seco *in vacuo*.

Pode depois ser preparada uma forma protegida do composto de fórmula (IVR) ou fórmula (IVE), a partir de um composto de fórmula (IVBR) ou fórmula (IVBE), sob condições semelhantes às da reacção entre um composto de fórmula (V) e fórmulas (VI) ou (VIA), como aqui descrito anteriormente, mas omitindo o período de recaudal anterior à adição da fosfina e compostos azo.

A reacção (c) é, tipicamente, efectuada por agitação de uma solução do composto de fórmula (VII) num solvente adequado, por exemplo, uma mistura de metanol e água, e adicionado uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio. A mistura é agitada a uma temperatura adequada, por exemplo, uma na gama de 20-25 °C, durante um tempo adequado, por exemplo, 16-20 horas, seguida por remoção do solvente orgânico *in vacuo*. É depois adicionada água e a mistura é extraída com um solvente orgânico adequado, por exemplo, acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio antes da secagem sobre um agente de secagem adequado, por exemplo, sulfato de sódio, filtração e evaporação do solvente *in vacuo*. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia flash.

A separação dos estereoisómeros do composto de fórmula (IVE) pode ser efectuada utilizando técnicas bem conhecidas pelos especialistas na técnica, por exemplo, os diastereoisómeros podem ser separados utilizando técnicas convencionais, tais como cromatografia em coluna, cromatografia líquida de elevado desempenho preparativa (HPLC) ou cristalização fraccional. Os enantiómeros podem ser resolvidos utilizando técnicas convencionais, tais como cromatografia em coluna quiral, HPLC quiral ou através de cristalização fraccional dos sais diastereoisoméricos.

Um composto de fórmula (VII) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (VIII) com um composto de fórmula (IX)



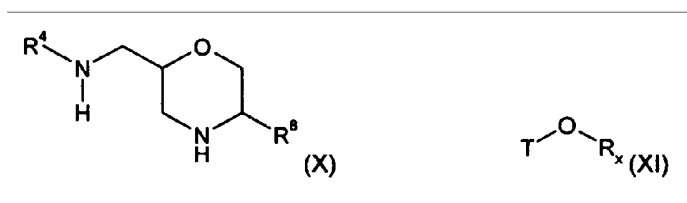
em que;

T, R⁴, R⁷, R⁸ e R² são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (VII) e L² é um grupo de saída. Um grupo de saída adequado, L² é um grupo halo, tal como cloro.

A reacção entre um composto de fórmula (VIII) e um composto de fórmula (IX) é, tipicamente, efectuada por agitação de uma solução do composto de fórmula (VIII) num solvente adequado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, sob uma atmosfera inerte, por exemplo, uma atmosfera de azoto, com a adição de uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio e um agente de activação adequado, tal como iodeto de sódio. É adicionada, gota

a gota, à mistura, uma solução de um composto de fórmula (IX) num solvente adequado, tal como N,N-dimetilformamida. A mistura é depois agitada a uma temperatura adequada, por exemplo, uma temperatura na gama de 20-25 °C, durante um período de tempo adequado, por exemplo, 16-20 horas, antes da remoção dos componentes voláteis *in vacuo*. O resíduo é particionado entre um solvente orgânico adequado, por exemplo, diclorometano e uma base aquosa saturada, por exemplo, solução aquosa saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica é depois lavada com mais base aquosa saturada e água, antes da secagem sobre um agente de secagem adequado, por exemplo, sulfato de magnésio, filtração e evaporação do solvente *in vacuo*, para proporcionar o produto em bruto. O produto em bruto é purificado por cromatografia flash.

Um composto de fórmula (VIII) pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI);

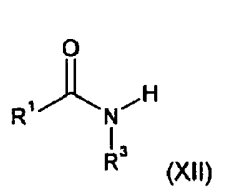


em que R⁴, R⁶ e T são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (VII) e R_x é um grupo alquilo, de um modo adequado, etilo.

A reacção entre um composto de fórmula (X) e um composto de fórmula (XI) é, tipicamente, efectuada por agitação de uma solução de um composto de fórmula (X) num solvente orgânico adequado, por exemplo, metanol, sob uma atmosfera inerte, por exemplo, uma atmosfera de azoto e, depois, adição de uma solução

de um composto de fórmula (XI) num solvente orgânico adequado, por exemplo, éter. A mistura é, depois, agitada durante um período de tempo adequado, por exemplo 20-40 minutos a uma temperatura adequada, por exemplo, uma temperatura na gama de 20-25 °C e os componentes voláteis removidos *in vacuo*. O resíduo é depois dissolvido num solvente orgânico adequado, por exemplo, metanol e os componentes voláteis removidos *in vacuo*.

Os compostos de fórmula (II), em que Y é -CH₂-, estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por redução de um composto de fórmula (XII)

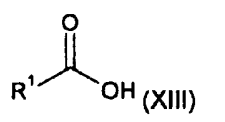


em que R¹ e R³ são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I), com um agente de redução adequado, tais como um boro-hidreto de metal alcalino ou complexo diborano-tetra-hidrofurano.

A redução de um composto de fórmula (XII) é, tipicamente, efectuada, utilizando boro-hidreto de lítio num solvente orgânico adequado, tal como uma mistura de metanol e diglima, a uma temperatura elevada, convenientemente, à temperatura de recaudal do solvente seleccionado, durante um período de tempo adequado, e. g., 1,5-3 horas.

Os compostos de fórmula (XII) podem ser compostos disponíveis comercialmente conhecidos ou os compostos de fórmula

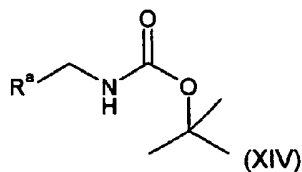
(XII) podem ser preparados por activação de um composto de fórmula (XIII), seguido pela sua aaminação;



em que R^1 é como aqui definido anteriormente para a fórmula (I). Os agentes de activação adequados são agentes que substituem o grupo hidroxilo com um grupo de saída mais instável. Um agente de activação adequado é o cloreto de tionilo. Um agente de aaminação adequado é a amónia 0,880.

A aaminação de um composto de fórmula (XIII) é, tipicamente, efectuada por aquecimento do composto de fórmula (XIII) em conjunto com cloreto de tionilo a recaudal, sob uma atmosfera inerte, tal como uma atmosfera de azoto, durante um período de tempo adequado, e. g., 1-2 horas. Após a remoção do cloreto de tionilo em excesso por evaporação, o resíduo é dissolvido num solvente adequado, tal como um solvente orgânico polar, e. g., tetra-hidrofurano e tratado com amónia 0,880 à temperatura ambiente, tal como cerca de 18-25 °C.

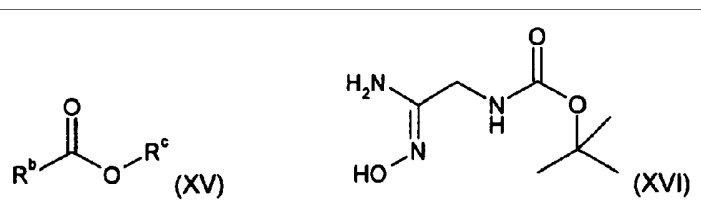
Os compostos de fórmula (II), em que R^1 é um grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo substituído na posição 5, um grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo substituído na posição 3 ou um 1,3,4-oxadiazol-5-ilo substituído na posição 2 e Y é $-\text{CH}_2-$, podem ser preparados por desprotecção de um composto de fórmula (XIV)



em que R^a é um grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo substituído na posição 5, um grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo substituído na posição 3 ou um 1,3,4-oxadiazol-5-ilo substituído na posição 2.

Tipicamente, uma solução de um composto de fórmula (XIV) é dissolvida numa solução de cloreto de hidrogénio num solvente adequado, tal como 1,4-dioxano e agitada à temperatura ambiente, tal como a cerca de 18-25 °C, durante um período de tempo adequado, tal como 1-2 horas.

Um composto de fórmula (XIV), em que R^a é 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula (XV) com o composto de fórmula (XVI)

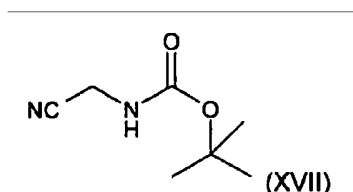


em que R^b é o substituinte desejado na posição 5 da porção 1,2,4-oxadiazol-3-ilo e R^c é alquilo C_{1-6} .

Tipicamente, um composto de fórmula (XV) e o composto de fórmula (XVI) são dissolvidos num solvente adequado, tal como um alcanol, e. g., etanol e adicionando um alcóxido de metal alcalino, e. g., etóxido de sódio. A mistura reaccional é

aquecida, de um modo conveniente, à temperatura de recaudal do solvente escolhido, sobre peneiros moleculares, durante um período de tempo apropriado, e. g., 2-3 horas.

O composto de fórmula (XVI) pode ser preparado a partir do composto de fórmula (XVII), por reacção com hidroxilamina.



Tipicamente, a reacção entre o composto de fórmula (XVII) e hidroxilamina é efectuada num solvente polar adequado, tal como uma mistura de um alcanol, e. g., etanol e água, na presença de uma base adequada, tal como um carbonato de metal alcalino, e. g., carbonato de potássio, a uma temperatura elevada, de um modo conveniente, a temperatura de recaudal do solvente escolhido, durante um período de tempo apropriado, e. g., cerca de 2 dias.

Os compostos de fórmulas (V), (VI), (VIII), (IX), compostos de fórmula (X), em que R⁸ é hidrogénio, (XI), (XII), (XIII), (XV) e (XVII) e determinados compostos das fórmulas (II) e (VII) são compostos disponíveis comercialmente conhecidos e/ou podem ser preparados por analogia com processos conhecidos, por exemplo, aqueles revelados nos textos de referência convencionais de metodologia de síntese, tal como J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a Edição (1985), Wiley Interscience. Os compostos de fórmula (X), em que R⁸ é outro que não hidrogénio, podem ser preparados utilizando os métodos revelados nos documentos WO 02/26722 e WO 02/26723.

Determinados compostos das fórmulas (III), (IVBR), (IVBE) são considerados como sendo novos.

Consequentemente, a divulgação proporciona um composto seleccionado da lista consistindo de:

Éster terc-butílico do ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-benzil)morfolin-2-ilmetil]carbâmico;

C-[(2S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-benzil)-morfolin-2-il]-metilamina;

Éster 4-nitrofenílico do ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-benzil)morfolin-2-ilmetil]carbâmico;

1-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]ureia;

Éster 4-nitrofenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbâmico;

Isómero I do éster 4-nitrofenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbâmico;

Isómero II do éster 4-nitrofenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbâmico;

Dicloridrato de C-{(2S)-4-[1-(3,4-Difluorofenil)etil]morfolin-2-il}metilamina;

Éster terc-butílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}-carbâmico;

Éster terc-butílico do ácido N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furano-3-carbonil)hidrazinocarboxílico;

Cloridrato de 1-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-hidrazinocarbonil-furan-2-ilmetil)ureia, e;

1-[4-(N'-Formil-hidrazinocarbonil)furan-2-ilmetil]-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]ureia.

Os seguintes compostos são também considerados como sendo novos e, conseqüentemente, formam um outro aspecto da divulgação:

Cloridrato de 2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etilamina;

Cloridrato de metilamida do ácido 5-aminometil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico;

Éster metílico do ácido 2-aminometiloxazole-4-carboxílico;

Metilamida do ácido 5-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)metil]furano-3-carboxílico;

Metilamida do ácido 5-aminometil-furano-3-carboxílico;

Éster terc-butílico do ácido [3-(N'-acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]carbâmico;

Éster terc-butílico do ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]carbâmico;

Metilamida do ácido 5-aminometiltiofeno-3-carboxílico;

Metilamida do ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]tiofeno-3-carboxílico, e;

Éster terc-butílico do ácido (5-metilcarbamoil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo).

A conversão mencionada acima de um composto de fórmula (I) noutro composto de fórmula (I), inclui qualquer conversão que possa ser efectuada utilizando processos convencionais, mas, em particular, as referidas conversões incluem converter um grupo R^1 noutro grupo R^1 . A conversão mencionada acima pode ser efectuada utilizando qualquer método apropriado sob condições determinadas pelos grupos particulares escolhidos. Assim, as conversões adequadas de um grupo R^1 noutro grupo R^1 incluem:

(a) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído, com um grupo alcóxicarbonilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo carboxilo; tal conversão pode ser efectuada através de um processo de hidrólise convencional apropriado, por exemplo, tratar um composto apropriadamente protegido de fórmula (I), com uma base aquosa adequada;

(b) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo carboxilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo alquilaminocarbonilo; tal conversão pode ser efectuada utilizando um processo de aminação convencional apropriado, por exemplo, tratar um composto

apropriadamente protegido de fórmula (I) com uma amina adequada, na presença de um agente de junção peptídica adequado e, se necessário, um agente de activação adequado;

(c) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo não substituído, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo alquilado; tal conversão pode ser efectuada utilizando um processo de alquilação convencional apropriado, por exemplo, tratar um composto apropriadamente protegido de fórmula (I) com um halogeneto de alquilo, na presença de uma base adequada, e;

(d) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo alcóxicarbonilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo alquilaminocarbonilo ou cicloalquilaminocarbonilo, ou um grupo N-heterociclilcarbonilo; tal conversão pode ser efectuada utilizando um processo de aminação convencional apropriado, por exemplo, tratar um composto apropriadamente protegido de (I) com uma amina.

(e) converter um grupo R^1 que representa tetrazolilo, num grupo R^1 que representa 2-mono-, di- ou tri-halometil-1,3,4-oxadiazole; tal conversão pode ser efectuada tratando um composto apropriadamente protegido de fórmula (I) com anidrido mono-, di- ou tri-haloacético.

(f) converter um grupo R^1 que representa um tetrazolilo, num grupo R^1 que representa um 1,3,4-oxadiazole de

2-(N,N-dialquilamino)metilo; tal conversão pode ser efectuada por tratamento de um composto apropriadamente protegido de fórmula (I) com um anidrido cloroacético, e tratamento posterior do derivado clorometilo resultante com uma amina secundária.

(g) converter um grupo R^1 que representa um grupo etilcarboxilato de 3-furano, num grupo R^1 que representa um 3-furan-(3-metil-1,2,4-oxadiazole; tal conversão pode ser efectuada utilizando acetamidoxima, seguido pela adição de peneiros moleculares e tratamento com uma base adequada, por exemplo, um alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sódio.

(h) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo carboxilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo oxadiazolilo; tal conversão pode ser efectuada em três passos; primeiro o grupo carboxilo é feito reagir com t-butilcarbazona na presença de 1-hidroxibenzotriazole, uma amina terciária adequada, tal como diisopropiletilamina e um agente de ligação peptídica adequado, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Em segundo, o produto do primeiro passo é feito reagir com uma solução de um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, num solvente adequado, tal como dioxano. Em terceiro, o produto do segundo passo é feito reagir com trietilortoformato na presença de uma base adequada, tais como trietilamina e peneiros moleculares. Ou, convertendo um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo carboxilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um

grupo triazolilo; tal conversão pode também ser efectuada em três passos; primeiro o grupo carboxilo é feito reagir com t-butilcarbazida na presença de 1-hidroxibenzotriazole, uma amina terciária adequada, tal como diisopropiletilamina e um agente de junção peptídica adequado, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Em segundo, o produto do primeiro passo é feito reagir com uma solução de um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, num solvente adequado, tal como dioxano. Em terceiro, ao produto do segundo passo é adicionado um imidato adequado, tal como cloridrato de acetimidato de etilo. À solução é adicionada uma base terciária, tal como trietilamina, e peneiros moleculares, tais como peneiros moleculares em pó 4 A (0,360 g). A suspensão é aquecida para recaudal durante 18-24 horas. A mistura é arrefecida e o solvente removido para proporcionar o produto em bruto.

(i) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo carboxilo, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo oxadiazolilo; tal conversão pode ser efectuada por tratamento, de um modo adequado, de um composto de fórmula (I) com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida na presença de um agente de activação adequado, tal como 1-hidroxibenzotriazole, na presença de uma base terciária adequada, tal como N,N-diisopropiletilamina, seguido por aquecimento do composto formil-hidrazinocarbonilo resultante com hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamónio num forno de microondas.

(j) converter um grupo R^1 que representa pirazolilo, num grupo R^1 que representa 1-acetilpirazolilo; tal conversão pode ser efectuada utilizando um processo de acilação convencional apropriado, por exemplo, tratamento de um composto apropriadamente protegido de fórmula (I) com um anidrido carboxílico, na presença de uma base adequada.

(k) converter um grupo R^1 que representa um grupo tetrazoílo não substituído, num grupo R^1 que representa um grupo tetrazolilo substituído com um grupo N-alquilo; tal conversão pode ser efectuada utilizando um processo de alquilação convencional apropriado, por exemplo, fazendo reagir o composto protegido, de um modo adequado, de fórmula (I) com ácido trifluoroacético, álcool terc-butílico e ácido sulfúrico concentrado. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 12-18 horas antes de ser adicionada água e a mistura baseficada por adição de uma base adequada, tal como solução de hidróxido de sódio 2 M. O produto em bruto é depois isolado através de meios convencionais, tal como extracção de fase sólida.

(l) converter um grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo amino, num grupo R^1 que representa um grupo heteroarilo substituído com um grupo formamido; tal conversão pode ser efectuada por reacção, de um modo adequado, de um composto protegido de fórmula (I) com uma solução aquosa de ácido fórmico num solvente adequado, tal como acetonitrilo, a temperatura elevada.

As conversões mencionadas acima podem ser efectuadas, quando apropriado, em qualquer dos compostos intermediários aqui mencionados.

Os grupos de protecção em qualquer uma das reacções mencionadas acima, são os utilizados de um modo convencional na técnica. Os métodos de formação e remoção de tais grupos de protecção são os métodos convencionais apropriados à molécula a ser protegida, por exemplo, aqueles métodos discutidos nos textos de referência convencionais de metodologia de síntese, tal como P J Kocienski, *Protecting Groups*, (1994), Thieme.

Para qualquer das reacções ou processos aqui descritos anteriormente, podem ser empregues métodos convencionais de aquecimento e arrefecimento, por exemplo, mantas de aquecimento eléctricas e banhos de gelo/sal, respectivamente. Podem ser utilizados métodos convencionais de purificação, por exemplo, cristalização e cromatografia em coluna, conforme necessário.

Quando apropriado, as formas isoméricas individuais dos compostos de fórmula (I) podem ser preparadas como isómeros individuais, utilizando processos convencionais, tais como a cristalização fracional dos derivados diastereoisoméricos ou cromatografia líquida de elevado desempenho quiral (HPLC quiral).

A estereoquímica absoluta dos compostos pode ser determinada utilizando métodos convencionais, tais como cristalografia de raio-X.

Os sais e solvatos dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados e isolados de acordo com processos convencionais. Os compostos da divulgação podem ser testados para actividade biológica *in vitro*, de acordo com os seguintes ensaios:

(a) Ensaio de Ligação de CCR-3

Foi utilizando um SPA (ensaio de proximidade por cintilação) de ligação por competição a CCR-3, para avaliar a afinidade dos novos compostos para o CCR-3. As membranas preparadas a partir de células K562 que expressam, de um modo estável, o CCR-3 (2,5 µg/poço), foram misturadas com 0,25 mg/poço de esferas de SPA de aglutinina de gérmen de trigo (Amersham) e incubadas em tampão de ligação (HEPES 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA a 0,5%) a 4 °C durante 1,5 h. Após incubação, foram adicionados 20 pM de [¹²⁵I] eotaxina (Amersham) e foram adicionadas concentrações crescentes do composto (1 pM a 30 µM) e incubadas numa placa de 96 poços durante 2 h a 22 °C, depois contadas num contador de placas Microbeta. O volume total do ensaio foi de 100 µL. Os dados de ligação competitiva foram analisados por ajuste dos dados com um equação logística de quatro parâmetros. Os dados são apresentados como os valores de pIC₅₀ médios (logaritmo negativo da concentração do composto que inibe a ligação da [¹²⁵I]eotaxina em 50%) de, pelo menos, duas experiências.

(b) Ensaio de Quimiotaxia de Eosinófilos.

Os compostos foram avaliados para o seu efeito inibidor na quimiotáxia de eosinófilos. Os eosinófilos foram purificados do sangue periférico humano através de esgotamento das células CD16 convencionais, utilizando uma coluna de separação de células Miltenyi e um iman Super Macs magnético, como previamente descrito (Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161:4340-6). As células foram ressuspensas em solução RPMI 1640/FCS a 10% e incubadas com calceína-AM (Sondas Moleculares) a 37 °C durante

30 min. Após incubação, os eosinófilos foram centrifugados a 400 g durante 5 min e ressuspensos em RPMI/FCS a 2,2 milhões/mL. As células foram depois incubadas na presença de concentrações crescentes dos compostos (1 pM a 30 µM) a 37 °C durante 30 min. Para as respostas de controlo, as células foram incubadas apenas com RPMI/FCS. Foi adicionado agonista de eotaxina (uma concentração de EC₈₀) à câmara inferior de uma placa de quimiotaxia de 96 poços (filtro de 5 µm: Receptor Technologies). Os eosinófilos (50 µL de 2 milhões/mL de células) foram adicionados à camara superior da placa de filtro e incubados a 37 °C durante 45 min. As restantes células no topo do filtro de quimiotaxia foram removidas e o número de eosinófilos que migrou foi quantificado por leitura da placa num leitor de placas de fluorescência. As curvas de inibição para o efeito dos compostos na quimiotaxia dos eosinófilos foram analisadas por ajuste dos dados com uma equação logística de quatro parâmetros. Os valores de pK_i funcionais (fpk_i) foram gerados utilizando a equação abaixo (Lazareno & Birdsall, 1995. Br.J.Pharmacol 109: 1110-9).

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[Agonista]}{EC_{50}}}$$

Os compostos dos Exemplos foram testados nos ensaios de ligação a CCR-3 e/ou quimiotaxia de eosinófilos (ensaios (a) e (b)). Os compostos dos Exemplos testados no ensaio de ligação ao CCR-3, possuíam, tipicamente, valores de pIC₅₀ na gama de 5,0-10,0. Os compostos dos Exemplos testados no ensaio de quimiotaxia de eosinófilos CCR-3, possuíam valores de fpKi tais como os apresentados na tabela abaixo:

Exemplo N°	fpKi
8	8,8
11	9,0
19	7,8
97	9,2
116	9,8

Exemplos de estados de doença, nos quais o composto da invenção possui efeitos anti-inflamatórios potencialmente benéficos incluem doenças do tracto respiratório, tais como bronquite (incluindo bronquite crónica), bronquiectase, asma (incluindo reacções asmáticas induzidas por alergénios), doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), fibrose cística, sinusite e rinite. Outros estados de doença relevantes incluem doenças do tracto gastrointestinal, tais como doenças inflamatórias intestinais, incluindo doença inflamatória do intestino (e. g., doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doenças inflamatórias intestinais secundárias à exposição a radiação ou exposição a alergénios.

Além disso, o composto da invenção pode ser utilizado para tratar nefrite, doenças de pele, tais como psoríase, eczema, dermatite alérgica e reacções de hipersensibilidade e doenças do sistema nervoso central que têm uma componente inflamatória (e. g., doença de Alzheimer, meningite, esclerose múltipla), demência por VIH e SIDA. Os compostos da presente invenção podem também ter utilidade no tratamento de polipose nasal, conjuntivite ou prurite.

Outros exemplos de estados da doença nos quais o composto da invenção tem efeitos potencialmente benéficos incluem

patologias cardiovasculares, tais como aterosclerose, doença vascular periférica e síndrome hipereosinofílico idiopático. Outras doenças para as quais o composto da presente invenção pode ser benéfico são outras doenças hipereosinofílicas, tal como síndrome de Churg-strauss. Adicionalmente, a eosinofilia é normalmente observada em doenças parasitárias, especialmente, infecções helmínticas e, assim, o composto da presente invenção pode ser útil no tratamento de inflamação que surge de estados hipereosinofílicos de doenças, tais como quisto hidático (*Echinococcus sp.*), infecções por ténia (*Taenia sp.*), fascíola hepática (*schistosomiasis*) e infecções por nematodos (vermes redondos), tais como: - acilóstomo (*Ancylostoma sp.*), Áscaris, estrongiloidíase, Trichinela e, particularmente, filariose linfática, incluindo *Onchocerca*, *Brugia*, *Wuchereria* (Elefantíase).

Os compostos da invenção podem ser úteis como um agente imunossupressor e, deste modo, serem úteis no tratamento de doenças auto-imunes, tais como rejeição de tecido de aloenxerto após transplante, artrite reumatóide e diabetes.

Os compostos da invenção podem também ser úteis na inibição de metastases.

As doenças de interesse principal incluem asma, COPD e doenças inflamatórias do tracto respiratório superior que envolvem rinite sazonal e perpétua.

Outras doenças também de interesse principal incluem doenças inflamatórias do tracto gastrointestinal, tal como doença inflamatória do intestino.

Será evidente para os especialistas na técnica que referências aqui ao tratamento ou terapia, estendem-se à profilaxia, bem como ao tratamento de patologias estabelecidas.

Como mencionado acima, os compostos de fórmula (I) são úteis como agentes terapêuticos.

É assim proporcionado, como um outro aspecto da invenção, um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, para utilização como um agente terapêutico activo.

Deste modo, é também proporcionado um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvate fisiologicamente aceitável, para utilização no tratamento de estados inflamatórios, e. g., asma ou rinite.

De acordo com outro aspecto da invenção, é proporcionada a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável para a preparação tratamento de um medicamento para o tratamento de estados inflamatórios, e. g., asma ou rinite.

Noutro aspecto ou num aspecto alternativo da divulgação, é proporcionado um método para o tratamento de um indivíduo humano ou animal que sofre de ou é susceptível a uma patologia inflamatória, e. g., asma ou rinite, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração, através de qualquer meio conveniente.

Deste modo, é também proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

A divulgação proporciona também um processo para preparar tal formulação farmacêutica que compreende misturar o composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, com um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser formulados para administração oral, inalada, intranasal, bucal, parentérica ou rectal, de um modo preferido, para administração oral.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta, mucilagem de amido, celulose ou polivinilpirrolidona; enchimentos, por exemplo, lactose, celulose microcristalina, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio ou sorbitol; lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, polietilenoglicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata, croscarmelose de sódio ou amido glicolato de sódio; ou agentes humidificantes, tal como laurilsulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos, ou podem ser apresentadas como um produto

seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado, antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo, xarope de sorbitol, metilcelulose, xarope de glucose/açúcar, gelatina, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsionantes, por exemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, propilenoglicol ou álcool etílico; ou conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo ou propilo ou ácido sórbico. As preparações podem conter também sais de tampão, agentes aromatizantes, corantes e/ou adoçantes (e. g., mannitol), consoante apropriado.

Para administração bucal, as composições podem apresentar a forma de comprimidos ou pastilhas formuladas de um modo convencional.

Os compostos podem também ser formulados como supositórios, e. g., contendo bases para supositório convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.

Os compostos de acordo com a invenção podem também ser formulados para administração parentérica por injeção de bolus ou infusão contínua e podem se apresentados na forma de dosagem unitária, por exemplo, como ampolas, vials, infusões de pequeno volume ou seringas pré-cheias ou em recipientes de multidose com um conservante adicionando. As composições podem apresentar formas tais como soluções, suspensões ou emulsões em veículos aquosos ou não aquosos e podem conter agentes de formulação,

tais como antioxidantes, tampões, agentes antimicrobianos e/ou agentes de ajuste de tonicidade. Alternativamente, o ingrediente activo pode estar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, e. g., água estéril livre de pirogénios, antes da utilização. A apresentação de sólido seco pode ser preparada por enchimento de um pó estéril, assepticamente, em recipientes individuais ou por enchimento de uma solução estéril, assepticamente, em cada recipiente e liofilizar.

Os compostos e composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, podem também ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos, por exemplo, agentes anti-histamínicos, agentes anticolinérgicos, agentes anti-inflamatórios, tal como corticosteróides, e. g., propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, triancinolona acetona ou budesonida; ou fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID), e. g., cromoglicato de sódio, sódio de nedocromilo, inibidores de PDE-4, antagonistas do leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores da triptase e elastase, antagonistas da beta-2 integrina e agonistas da adenosina 2a; ou agentes beta adrenérgicos, tais como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol ou terbutalina e os seus sais; ou agentes anti-infecciosos, e. g., agentes antibióticos e agentes antivirais. Será evidente que quando os compostos da presente invenção são administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, administrados normalmente pela via inalada ou intranasal que a composição farmacêutica resultante pode ser administrada pela via inalada ou intranasal.

Os compostos da invenção podem ser convenientemente administrados em quantidade de, por exemplo, 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal, de um modo preferido, 0,01 a 500 mg/kg de peso

corporal, de um modo mais preferido, 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal e a qualquer frequência apropriada, e. g., 1 a 4 vezes por dia. O regime de dosagem preciso irá, concerteza, depender de factores, tais como a indicação terapêutica, a idade e patologia do doente e a via particular de administração escolhida.

Ao longo descrição e reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto exija de outro modo, a palavra "compreender" e variações, tais como "compreende" e "compreendendo", serão entendidas como implicando a inclusão de um número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros fixos, mas não à exclusão de quaisquer outro número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros ou passos.

A invenção é ilustrada por referência, mas não está limitada de qualquer modo, aos seguintes Exemplos.

Para evitar dúvidas, a ligação livre nos grupos R^1 , como apresentado nas Tabelas, significa o ponto de ligação dos grupos R^1 ao resíduo da molécula.

Deverá ser notado que, para clareza, os compostos das Descrições e dos Exemplos são referidos pelo número, por exemplo, "Descrição 3" e "Exemplo 26". As estruturas dos compostos dos Exemplos assim referidas são apresentadas nas Tabelas 1 a 9.

Detalhes experimentais gerais

Coluna de HPLC Preparativa Automatizada Direccionada para Massa, condições e eluente

A cromatografia líquida de elevado desempenho automatizada direccionada para massa foi efectuada utilizando uma coluna LCABZ+ 5 μm (5 cm x 10 mm de diâmetro interno), empregando eluição em gradiente, utilizando dois sistemas de solventes, (A) ácido fórmico em água a 0,1% e (B) acetonitrilo a 95% e ácido fórmico em água a 0,5%, a um caudal de 8 mL min⁻¹. A espectroscopia de massa foi efectuada utilizando um Espectrometro de Massa VG Platform, com um Detector HP1100 Diode Array e Accurate Flow Splitter.

Sistema LC/MS

Foi utilizado o seguinte Sistema de Cromatografia Líquida/Espectroscopia de Massa (LC/MS):

Este sistema utilizou uma coluna ABZ+PLUS de 3 μm (3,3 cm x 4,6 mm de diâmetro interno), eluída com solventes: A - ácido fórmico a 0,1% v/v + acetato de amónio em água a 0,077% p/v; e B - acetonitrilo:água 95:5 + ácido fórmico a 0,05% v/v, a um caudal de 3 mL por minuto. Foi utilizado o seguinte protocolo de gradiente: 100% de A durante 0,7 min; mistura de A+B, perfil do gradiente 0 - 100% de B durante 3,5 min; mantendo a 100% de B durante 1,1 min; regressando a 100% de A durante 0,2 min.

O sistema LC/MS utilizou um espectrómetro de micromassa com modo de ionização por Termovaporização, permuta de ião positivo e negativo, gama de massa de 80-1000 u.m.a.

Espectro de Massa por Termovaporização

Os Espectros de Massa por Termovaporização foram determinados num espectrómetro de massa com sistema HP 5989A, termovaporização +ve, fonte de temperatura de 250 °C, temperaturas da sonda de 120 °C (vapor), 190 °C (extremidade), gama de detecção de massa de 100-850 u.m.a. Os compostos foram injectados em 10 µL de uma mistura de solventes compreendendo 65% de metanol e 35% de acetato de amónio aquoso 0,05 M, a um caudal de 0,7 mL/min.

Extracção de fase sólida (permuta iónica)

“SCX” refere-se a cartuchos de extracção de fase sólida com ácido sulfónico Isolute Flash SCX-2.

Todas as temperaturas estão em °C.

Descrições

Descrição 1: 2,2,2-Trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

A uma solução agitada de morfolin-2-ilmetilamina (3,1 g) em metanol (70 mL) sob azoto, foi adicionada uma solução etérea de etil- α,α,α -trifluoroacetato (5 mL em 20 mL de éter) que tinha sido lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e solução salina saturada e seca. A mistura foi agitada durante 30 min a 22 °C antes da remoção de todos os voláteis *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL) e os voláteis foram, novamente, removidos *in vacuo* para proporcionar o composto do título como uma espuma estaladiça branca (4,9 g).

Espectro de Massa por Termovaporização m/z 213 [MH^+].

Descrição 2: N-{[4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-2,2,2-trifluoroacetamida

A uma solução agitada da Descrição 1 (3,3 g) em N,N-dimetilformamida (50 mL) sob azoto, foi adicionado carbonato de potássio (2,46 g) e iodeto de sódio (2,12 g). À mistura foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 3,4-diclorobenzilo (2 mL) em N,N-dimetilformamida (10 mL). A mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h antes dos voláteis serem removidos *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre diclorometano (100 mL) e solução aquosa saturada de carbonato de sódio (50 mL). A fase orgânica foi subsequentemente lavada com mais solução aquosa saturada de carbonato de sódio (2 x 50 mL) e água (50 mL) antes de secagem sob sulfato de magnésio, filtração

e evaporação do solvente *in vacuo*, para proporcionar um óleo amarelo pálido. O óleo foi purificado por cromatografia flash Biotage num cartucho de sílica de 90 g, eluído com 25% de acetato de etilo em ciclo-hexano, para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (2,97 g). LC-MS: T_r de 2,63 min, Espectro de Massa m/z 371 $[MH^+]$.

Descrição 3: [4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metilamina

A uma solução agitada da Descrição 2 (2,97 g) em metanol (15 mL) e água (5 mL), foi adicionado carbonato de potássio (5,53 g). A mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h antes do metanol ser removido *in vacuo*. Foi adicionada água (25 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), antes da secagem sobre sulfato de sódio, filtração e evaporação do solvente *in vacuo* para proporcionar um óleo amarelo pálido. O óleo foi purificado por cromatografia flash Biotage num cartucho de sílica de 90 g eluído com diclorometano/etanol/solução de amónia 0,880, 75:8:1. As fracções pretendidas foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (1,85 g).

LC-MS: T_r de 1,77 min, Espectro de Massa m/z 275 $[MH^+]$.

Descrição 4: [4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metilamina
(síntese alternativa)

Uma mistura de 2-[(3,4-diclorobenzil)amino]etanol (Chem Abs N° 40172-06-3, 0,980 g) e 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (1,10 g), foi aquecida a 80 °C sob azoto durante 3 h. A massa sólida resultante foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL), depois agitada a 150 °C durante 24 h. A mistura foi tratada com água (100 mL), depois lavada com acetato de etilo (2 x 100 mL). A fase aquosa escura foi basificada para ~pH 12 utilizando hidróxido de sódio aquoso 5 M, depois extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e solução salina saturada, secos (Na₂SO₄) e concentrados sob vácuo para proporcionar o composto do título como um óleo castanho (1,02 g).

Espec. de Massa m/z 275 (MH⁺).

Descrição 5: 1-[(2S)-4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metilamina

A Descrição 3 (mistura racémica, 8 g) foi separada nos seus enantiómeros individuais por HPLC quiral preparativa. A separação foi efectuada utilizando uma coluna de 20 µm Chiralpak AD 2" x 22 cm, sistema DAC Merck self pack DAC, eluída com 95:5:0,1 (v/v) de heptano:etanol absoluto:dietilamina (caudal: 55 mL/min durante 40 min, detecção por UV a 225 nm); preparação da amostra a carregar: 400 mg de amostra em 20 mL de 3:2 (v/v) de etanol absoluto: eluente do sistema.

O composto do título (2,49 g) foi obtido como se segue: tempo de retenção da HPLC preparativa de 23,0 min.

Descrição 5: (Processo Alternativo)

Uma massa espessa da Descrição 7 (1,00 g) em água (8,5 mL) foi aquecida para 75 °C e, depois, tratada, gota a gota, com ácido sulfúrico concentrado (2,5 mL). A mistura foi depois aquecida a recaudal. Após 23 h, a mistura reaccional foi arrefecida para 22 °C e, depois, tratada com diclorometano (6 mL). Foi depois adicionada, gota a gota, uma solução de amónia 880 (7 mL), com arrefecimento. Foi adicionado mais diclorometano (10 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com mais diclorometano (10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (5 mL) e, depois, evaporada até à secura. O resíduo foi novamente dissolvido em diclorometano e o solvente novamente evaporado para proporcionar o produto como um óleo (662 mg).

Descrição 6: Sal de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metanamina com ácido D-tartárico 1:1

A Descrição 3 (0,613 g) foi dissolvida em metanol (12,3 mL). Foi adicionado ácido D-tartárico (0,335 g) e a massa espessa foi aquecida até recaudal durante 50 min. A mistura foi deixada a arrefecer para 0-5 °C e o precipitado foi isolado por filtração para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,4 g).

ee: 76% de ee

HPLC analítica quiral (coluna Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, eluente 50:50:0,1 de MeOH:EtOH:Butilamina, caudal 0,5 mL/min, detecção por UV a 220 nm), T_r de 8,9 min.

Descrição 7: 2-[4-(3,4-Diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-isoindole-1,3-diona

Uma mistura de 2-[(3,4-diclorobenzil)amino]etanol (2,038 g) e (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (2,032 g) em tetra-hidrofurano (3,3 mL) foi agitada e aquecida a recaudal sob azoto. Após 21,5 h, foi adicionado mais tetra-hidrofurano (12,5 mL) e a mistura foi arrefecida para 3 °C. Foi adicionada trifenilfosfina (2,793 g) e a mistura foi agitada até todo o sólido estar completamente dissolvido. Foi depois adicionado diisopropilazodicarboxilato (2,1 mL) durante 12 min, mantendo a temperatura a <7 °C. Após 2,25 h, a mistura foi deixada aquecer para 22 °C. Após 5,3 h, foi adicionada mais trifenilfosfina (121 mg) e diisopropilazodicarboxilato (0,09 mL). Após 22,5 h, a mistura reaccional foi concentrada até perto da secura. Foi adicionado propan-2-ol (12 mL) e a concentração foi repetida, isto foi repetido mais uma vez. Foi adicionado mais propan-2-ol (12 mL) e a mistura foi aquecida para 70 °C. Após 0,5 h, a massa espessa foi arrefecida para 22 °C e, depois, após mais 2 h, o produto foi recolhido por filtração. O leito foi lavado com propan-2-ol (2 x 4 mL) e, depois, foi seca *in vacuo* a 40 °C para proporcionar o produto (2,622 g).

Descrição 8: [4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

Foi adicionada trietilamina (0,09 mL) a uma solução da Descrição 3 (0,150 g, 0,545 mmol) em diclorometano (3 mL) com agitação a 20 °C sob azoto. A solução foi arrefecida para 0 °C e foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloroformato de 4-nitrofenilo (0,121 g) em diclorometano (1 mL). A mistura resultante foi agitada durante 4 h a 0 °C. A solução foi deixada a aquecer para 20 °C, lavada com solução salina saturada (4 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*. A purificação através de cromatografia flash Biotage em sílica gel, eluída com 35% de acetato de etilo em ciclo-hexano, proporcionou o composto do título (0,2 g).

LC-MS: T_r de 3,1 min. Espectro de Massa *m/z* 441 [MH⁺].

Descrição 9: [(2S)-4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

A Descrição 9 foi preparada de um modo análogo à Descrição 8, a partir da Descrição 5 (0,225 g) e 4-nitrofenilcloroformato (0,182 g), para proporcionar o composto do título (0,2 g).

LC-MS: T_r de 3,1 min. Espectro de Massa *m/z* 441 [MH⁺].

Descrição 10: [(2S)-4-(3,4-Difluorobenzil)morfolin-2-il]metilamina

A Descrição 10 foi preparada de um modo análogo ao da Descrição 5. O tempo de retenção da HPLC Preparativa foi de 28,3 min

Descrição 11: [(2S)-4-(3,4-Difluorobenzil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

A Descrição 11 foi preparada de um modo análogo ao da Descrição 9, a partir da Descrição 10 e 4-nitrofenilcloroformato.

T_r da LC-MS de 2,52 min. Espectro de Massa m/z 408 [MH⁺].

Descrição 12: [(2S)-4-(3-clorobenzil)morfolin-2-il]metilamina

A Descrição 12 foi preparada de um modo análogo ao da Descrição 5.

O tempo de retenção da HPLC preparativa quiral foi de 26,1 min

Descrição 13: {(2S)-4-[(5-clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il}metilamina

A Descrição 13 foi preparada de um modo análogo ao da Descrição 5.

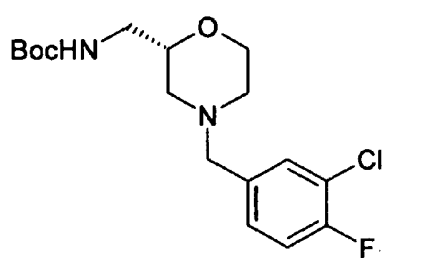
O tempo de retenção da HPLC preparativa quiral foi de 25,2 min

Descrição 14: [(2S)-4-[(5-Clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

A Descrição 14 foi preparada de um modo análogo ao da Descrição 9, a partir da Descrição 13 e 4-nitrofenilcloroformato.

T_r de LC-MS 2,58 min. Espectro de Massa m/z 412 [MH⁺].

Descrição 16: Éster terc-butílico do ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-benzil)morfolin-2-ilmetil]carbâmico

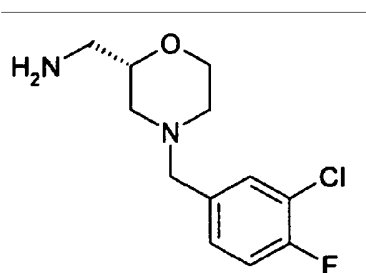


Uma solução de éster 1,1-dimetílico do ácido (R)-(2-morfolinilmetil)-carbâmico [CAS 186202-57-3] (0,26 g) em diclorometano (5 mL) foi tratada com trietilamina (0,167 mL) e

brometo de 3-cloro-4-fluorobenzilo (0,27 g). Após agitação durante 18 h, a mistura foi purificada por aplicação directa num cartucho de permuta iónica SCX (10 g), eluída com metanol, seguida por 10% de amónia 0,880/metanol. A fracção básica foi evaporada *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,37 g) como uma goma incolor.

LC-MS: T_r = 2,46 min. Espectro de Massa m/z 359 $[MH^+]$

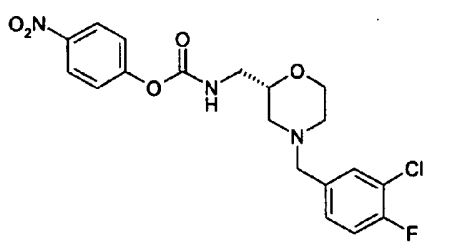
Descrição 17: C-[(2S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-benzil)-morfolin-2-il]-metilamina



Uma solução da Descrição 16 (0,36 g) em diclorometano (1 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (1 mL) e deixada a repousar durante 1 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi particionado entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso; as fases foram separadas e a fase orgânica seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente evaporado *in vácuo*, para proporcionar o composto do título (0,25 g) como uma goma incolor.

LC-MS: T_r = 0,70 min. Espectro de Massa m/z 259 $[MH^+]$

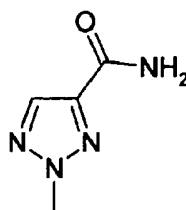
Descrição 18: Éster 4-nitro-fenílico do ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-benzil)morfolin-2-ilmetil]carbâmico



Uma solução de cloroformato de 4-nitrofenilo (0,102 g) em diclorometano anidro (5 mL) a 0 °C foi tratada, gota a gota, com uma solução da Descrição 17 (0,13 g) e trietilamina (0,070 mL) em diclorometano anidro (2 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 18 h, a mistura foi concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em sílica gel (Cartucho Varian Bond-Elut, 5 g), eluída com um gradiente de acetato de etilo/ciclo-hexano, proporcionou o composto do título (0,19 g) como um óleo incolor.

LC-MS: T_r = 2,66 min. Espectro de Massa m/z 424 $[MH^+]$

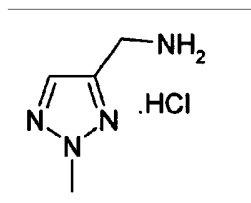
Descrição 19: Amida do ácido 2-metil-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico



O ácido 2-metil-2H-1,2,3-triazole-4-carboxílico (Bull. Soc. Chim. Fr. (1976), (11-12, Pt. 2), 1831-2) (0,127 g) foi aquecido

sob recaudal com cloreto de tionilo (2 mL), com agitação sob azoto, durante 1,75 h. O cloreto de tionilo em excesso foi evaporado *in vacuo* e o resíduo dissolvido em tetra-hidrofurano (8 mL). Foi adicionada amónia 0,880 (1 mL) à solução agitada à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura *in vacuo*, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,160 g). RMN (D_4 -MeOH) δ 8,0 (1H, CH); 4,2 (3H, CH₃).

Descrição 20: Cloridrato de C-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)metilamina

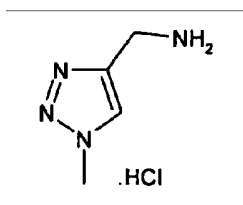


Uma solução da Descrição 19 (0,160 g) em éter bis(2-metoxietílico) (diglima, 5 mL), foi tratada com boro-hidreto de lítio (0,066 g) e aquecida para recaudal (banho de óleo a 155 °C). Foi adicionado, cuidadosamente, metanol (0,45 mL) e a mistura aquecida sob recaudal durante 2 h com agitação sob azoto. Foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amónio (0,5 mL) à mistura arrefecida e a mistura foi diluída com metanol (10 mL). A solução foi aplicada directamente num cartucho de permuta iónica Isolute SCX (10 g) (pré-eluído com metanol) e eluído com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol. A fracção de amónia em metanol foi evaporada para um volume pequeno (ca. 2 mL), acidificada com ácido clorídrico aquoso 5 N

(1 mL) e evaporada até à secura *in vacuo*, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,026 g).

RMN (D_4 -MeOH) δ 7,7 (1H, CH); 4,2 (3H, CH₃); 4,24, (2H, CH₂).

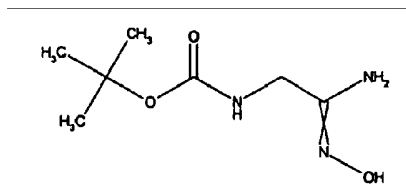
Descrição 21: Cloridreto de C-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)metilamina



Uma solução de 1-metil-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida (Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45(8), 2577-9) (0,050 g) em éter bis(2-metoxietílico) (diglima, 2 mL) foi tratada com boro-hidreto de lítio (0,0264 g) e aquecida para recaudal (banho de óleo a 155 °C). Foi adicionado, gota a gota, metanol, (0,18 mL) em duas porções após 5 min e 35 min e a mistura foi aquecida sob recaudal durante 1,5 h com agitação sob azoto. Foi adicionada, gota a gota, uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio saturado (0,2 mL) à mistura arrefecida e a mistura foi diluída com metanol (2 mL). A solução foi aplicada directamente num cartucho de permuta iónica Isolute SCX (5 g), (pré-eluído com metanol) e eluída com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol. A fracção de amónia em metanol foi evaporada para um volume pequeno (ca. 1 mL), acidificada com cloreto de hidrogénio 4 N em 1,4-dioxano (1 mL) e evaporada até à secura *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,030 g).

Espectro de Massa por Termovaporização m/z 113 [MH^+]

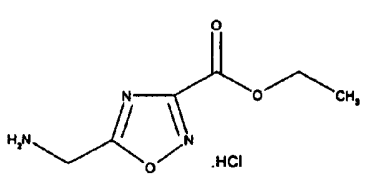
Descrição 22: Éster terc-butílico do ácido (N-hidroxicarbamimidometil)carbâmico



A uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)-2-aminoacetoneitrilo (20,0 g) em etanol absoluto (200 mL), foi adicionada uma solução de hidroxilamina (9,0 g) e carbonato de potássio (17,6 g) em água (50 mL). A solução foi aquecida para recaudal durante 2 dias. O etanol absoluto foi removido *in vacuo* e o resíduo aquoso extraído com acetato de etilo. O solvente foi parcialmente removido *in vacuo* até se formar um precipitado. A suspensão foi arrefecida e filtrada. O resíduo foi lavado com acetato de etilo para proporcionar o composto do título como um sólido branco (12,84 g).

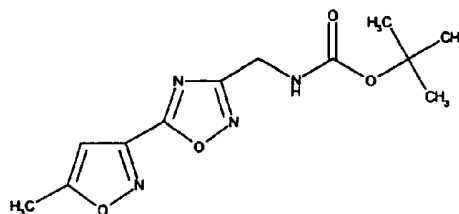
Espectro de Massa por Termovaporização m/z 190 [MH⁺].

Descrição 23: Cloridrato do éster etílico do ácido 5-aminometil-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxílico



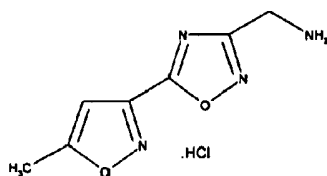
O éster 5-[[[1,1,dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]etílico do ácido 1,2,4-oxadiazole-3-carboxílico (preparado como descrito em J.Org.Chem (1995), 60 (10), 3112-20) (0,408 g) foi dissolvido em cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (10 mL) e a solução agitada a 20 °C durante 0,75 h. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido castanho claro (0,347 g). RMN de ^1H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1,32 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 4,42 (2H, q, J=7 Hz, CH₂), 4,58 (2H, s, CH₂) e 9,04 (3H, br s, NH₃⁺).

Descrição 24: Éster terc-butílico do ácido [5-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]carbâmico



A uma solução da Descrição 22 (0,373 g) e 5-metilisoxazole-3-carboxilato de etilo (0,305 g) em etanol absoluto (6 mL), foi adicionado etóxido de sódio (solução a 21% em peso em etanol, 0,186 mL). À solução foram adicionadas peneiros moleculares 4 A pré-secos (0,5 g). A suspensão foi aquecida sob recaudal durante 2,5 h. A suspensão foi filtrada e o resíduo lavado com metanol (50 mL). O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e a solução foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 2 N (25 mL), ácido clorídrico 2 N (25 mL) e água (25 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (250 g). LC/MS: T_r de 2,7 min, m/z 298 [MNH₄⁺].

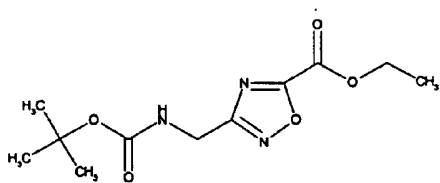
Descrição 25: Cloridreto de C-[5-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-metilamina



A Descrição 24 foi dissolvida em cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (3 mL) e a solução foi agitada a 20 °C durante 1,25 h. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,103 g).

Espectro de Massa por Termovaporização m/z 181 $[MH^+]$.

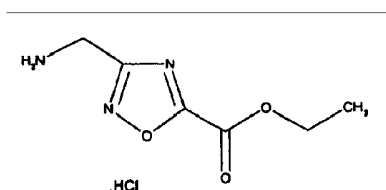
Descrição 26: Éster etílico do ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxílico



A uma solução da Descrição 22 (1,0 g) em etanol absoluto (9 mL) e etóxido de sódio (solução a 21% em peso em etanol, 0,5 mL), foi adicionado oxalato de dietilo (2,8 mL). Foram adicionadas peneiros moleculares em pó de 4 A pré-secos (2 g) e a suspensão foi aquecida sob recaudal durante 3,5 h. A suspensão foi filtrada e o resíduo lavado com etanol absoluto (20 mL). O

solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e a solução foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL), ácido clorídrico 2 N (25 mL) e água (25 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,418 g). LC/MS: T_r de 2,65 min, m/z 289 [MNH₄⁺].

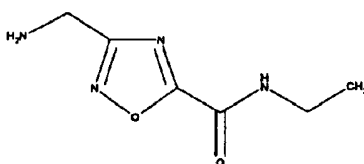
Descrição 27: Cloridrato do éster etílico do ácido 3-aminometil-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxílico



A Descrição 26 foi dissolvida em cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (6 mL) e a solução foi agitada a 20 °C durante 1,25 h. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como uma goma incolor (0,251 g).

RMN de ¹H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1,34 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 4,37 (2H, s, CH₂), 4,45 (2H, q, J=6 Hz, CH₂) e 8,84 (3H, br s, NH₃⁺).

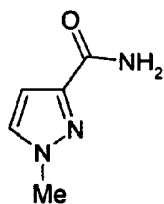
Descrição 28: Etilamida do ácido 3-aminometil-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxílico



A uma solução da Descrição 27 (0,051 g) em etanol absoluto (5 mL), foi adicionado cloridrato etilamina (0,2 g) e N,N-diisopropiletilamina (0,44 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h num frasquinho selado (ReactivialTM). A solução foi igualmente aplicada em cartuchos de permuta iónica com ácido sulfónico (Isolute SCX 2 x 10 g, pré-tratados com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol e as fracções básicas foram evaporadas *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,037 g).

RMN de ¹H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1,10 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 3,25 (2H ocultado por solvente, q, J=6 Hz, CH₂), 3,87 (2H, s, CH₂) e 9,41 (3H, br s, NH₃⁺).

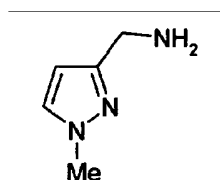
Descrição 29 (1-Metil-pirazole-3-carboxamida)
[CAS N° 89179-62-4]



Uma solução de 1-H-pirazole-3-carboxamida [CAS N°:33064-36-7] (0,1 g) em tetra-hidrofurano (10 mL) e N,N-dimetilformamida (5 mL), foi tratada com carbonato de potássio (0,12 g) e iodeto de metilo (0,062 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). A camada aquosa foi evaporada *in vacuo* e o sólido foi triturado com acetato de etilo; os extractos foram concentrados *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,08 g) como um óleo incolor contendo ca. de 10% de material de partida que não reagiu (1-H-pirazole-3-carboxamida).

LC-MS: $T_r = 0,7$ min. Espectro de Massa m/z 126 [MH⁺].

Descrição 30 (1-Metil-pirazole-3-metanamina)

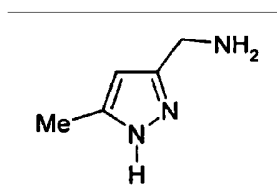


Uma solução da Descrição 29 (0,08 g) em tetra-hidrofurano anidro (5 mL) foi tratada com uma solução 1 M de complexo borano/tetra-hidrofurano em tetra-hidrofurano (3,5 mL) e a mistura foi aquecida a 65 °C durante 18 h. Sob arrefecimento, a mistura foi, cuidadosamente, arrefecida rapidamente, por adição gota a gota de metanol, seguido por ácido clorídrico 2 N. Os solventes foram removidos por evaporação e o resíduo foi basificado com trietilamina e concentrado *in vacuo*. A mistura foi dissolvida num pequeno volume de metanol e aplicada num cartucho de permuta iónica SCX com ácido sulfónico (10 g),

eluído com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol. A fracção básica foi evaporada *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,054 g) como um óleo incolor que contém também ~10% de 1 H-pirazole-3-metanamina [CAS N° 37599-58-9].

RMN de ^1H (D_4MeOH), δ 3,84 (2H, s, CH_2); 3,86 (3H, s, Me); 6,28 (1H, m, Ar); 7,53 (1H, m, Ar).

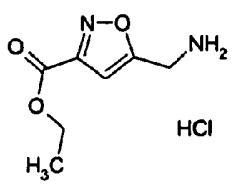
Descrição 31 (5-Metil-pirazole-3-metanamina)



A Descrição 31 foi preparada de um modo semelhante à Descrição 30, a partir de 5-metil-pirazole-3-carboxamida [CAS N° 4027-56-9] (0,09 g), para proporcionar o composto do título (0,035 g) como um sólido branco.

RMN de ^1H ($\text{D}_4\text{ MeOH}$), δ : 2,08 (3H, s, Me); 3,70 (2H, s, CH_2); 5,9 (1H, m, Ar).

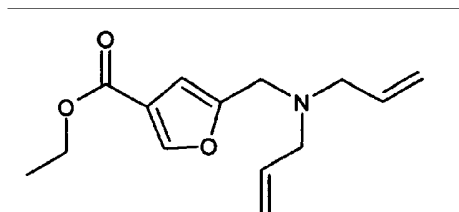
Descrição 32: Éster etílico do ácido 5-aminometil-isoxazole-3-carboxílico



A uma solução agitada de éster etílico do ácido 5-(terc-butoxicarbonilaminometil)-isoxazole-3-carboxílico (1,954 g) (documento EP 0451790) em etanol (15 mL), foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio a 4,0 M em 1,4-dioxano (23 mL). A mistura foi agitada a 20 °C durante 22 h e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título (1,128 g) como um sólido castanho pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, D6 DMSO) 8,86 δ (3H, br.s, NH_3^+) 7,05 δ (1H, s, CH) 4,41-4,33 δ (4H, q + br. q, $2\times\text{CH}_2$) 1,32 δ (3H, t, CH_3)

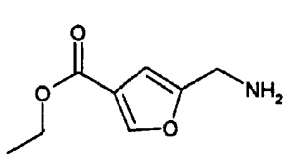
Descrição 33: Éster etílico do ácido 5-diallilaminometil-furano-3-carboxílico



A uma solução de éster etílico do ácido 5-formil-3-furanocarboxílico (preparado como descrito em Tetrahedron (1996), 52(12), 4245-56) (1,61 g) em diclorometano (20 mL), foi

adicionada dialilamina (1,18 mL). A solução foi tratada com ácido acético glacial (0,55 mL) e, depois, triacetoxiboro-hidreto de sódio (4,2 g). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 h. A suspensão foi tratada com etanol (80 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 25 min. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre acetato de etilo (200 mL) e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL) e solução salina saturada (50 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etilo (50 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol e aplicado igualmente em cartuchos de permuta iónica SCX com ácido sulfónico (10 g x 4, pré-tratados com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol; a evaporação das fracções básicas *in vacuo* proporcionou o composto do título como um óleo móvel (2,06 g). LC/MS: T_r de 1,76 min, *m/z* 250 [MH⁺].

Descrição 34: Éster etílico do ácido 5-aminometil-furano-3-carboxílico

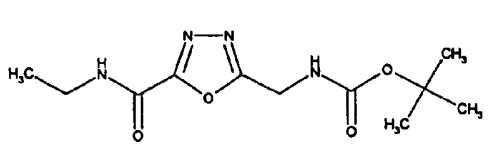


A uma solução da Descrição 33 em diclorometano (15 mL), foi adicionado ácido N,N-dimetilbarbitúrico (4,49 g). À suspensão,

foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina) de paládio (0,130 g). A mistura foi aquecida para 35 °C sob azoto durante 4 h. Foi adicionada mais uma quantidade de tetraquis(trifenilfosfina) de paládio (0,150 g) e a mistura foi aquecida durante mais 2 h. A mistura foi aplicada igualmente em cartuchos de permuta iónica SCX com ácido sulfónico (10 g x 6, pré-tratados com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol; a evaporação das fracções básicas *in vacuo*, proporcionaram um óleo laranja. A purificação do resíduo por cromatografia flash Biotage num cartucho de sílica gel de 40 g, eluído com 5% de metanol e clorofórmio, proporcionou o composto do título como um óleo amarelo (0,573 g).

Espectro de Massa por Termovaporização m/z 170 [MH⁺]

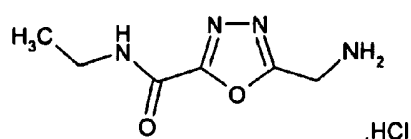
Descrição 35: Éster terc-butílico do ácido (5-etilcarbamoil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-carbâmico



A uma solução de éster etílico do ácido 5-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonylamino]metil]-1,3,4-oxadiazole-2-carboxílico (preparado como descrito em JOC (1995), 60(10), 3112-20) (0,150 g) em metanol (5 mL), foi adicionada uma solução de etilamina 2,0 M em tetra-hidrofurano (3 mL). A solução foi deixada a repousar a 20 °C durante 1,5 h. O solvente foi removido por evaporação utilizando uma corrente de azoto para proporcionar o composto do título como uma goma amarela (0,139 g).

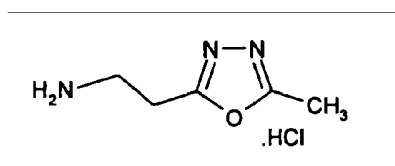
LC/MS: Tr de 2,13 min, m/z 288 $[\text{MNH}_4^+]$.

Descrição 36: Cloridrato de etilamida do ácido 5-aminometil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico



A Descrição 35 (0,133 g) foi dissolvida em cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (5 mL). A solução foi deixada a repousar a 20 °C durante 40 min. O solvente foi removido por evaporação utilizando em caudal de azoto, para proporcionar o composto do título (0,113 g). Espectro de Massa por Termovaporização m/z 188 $[\text{MNH}_4^+]$

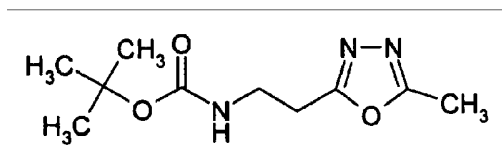
Descrição 37: Cloridrato de 2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etilamina



A Descrição 38 foi dissolvida em cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (5 mL). A solução foi agitada a 20 °C durante 1 h. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como uma goma castanha (0,348 g).

RMN de ^1H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 2,60 (3H, s), 3,20 (4H, m), 8,33 (3H, br s).

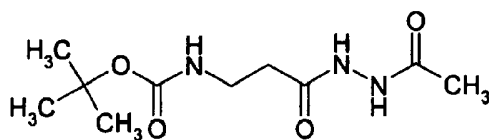
Descrição 38: Éster terc-butílico do ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etilcarbâmico



A uma solução da Descrição 39 (0,8 g) em piridina (8 mL) a 0 °C, foi adicionado cloreto de tionilo (0,36 mL). A suspensão resultante foi agitada a 0 °C durante 5 min e, depois, deixada a aquecer para 20 °C durante 8 h. Uma porção da mistura (6 mL) foi aquecida para 120 °C durante 15-20 min. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por sílica SPE (10 g) eluída com 4:1 a 0:1 de ciclo-hexano para acetato de etilo, para proporcionar o composto do título como um óleo castanho (0,387 g).

LC/MS: T_r de 2,26 min, m/z 228 $[\text{MH}^+]$.

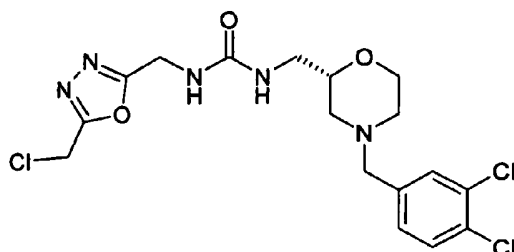
Descrição 39: Éster terc-butílico do ácido [3-(N'-acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]carbâmico



A uma suspensão de 1,1-carbonildiimidazole (2,825 g) em tetra-hidrofurano anidro (20 mL) a 0 °C, foi adicionada, em porções, N-terc-butoxicarbonil-beta-alanina (3,379 g), durante 5 min. A suspensão foi deixada a aquecer para 20 °C e agitada durante 15 min. À solução resultante foi adicionada hidrazida acética (1,32 g). A mistura foi agitada a 20 °C durante 5 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por biotage (90 g), eluída com acetato de etilo até metanol a 5% em clorofórmio, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (1,435 g).

LC/MS: T_r de 1,85 min, m/z 246 [MH⁺].

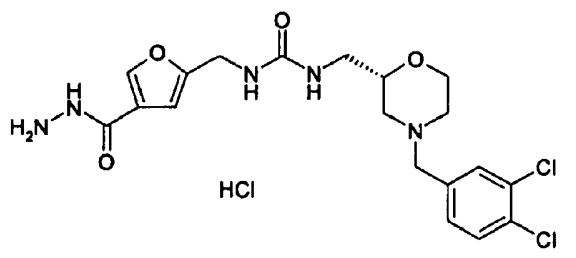
Descrição 40: 1-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]ureia



Uma mistura de cloroacético anidro (0,488 g) e Exemplo 31 (0,149 g) foi aquecida a 85 °C com um condensador de ar durante 5 h, depois deixada a repousar a 20 °C durante 18 h. O sólido castanho foi dissolvido em acetato de etilo e purificado utilizando um cartucho SPE de sílica (20 g) que foi eluído, sucessivamente, com acetato de etilo (200 mL), acetonitrilo (200 mL) e acetona (400 mL). As fracções de acetona foram concentradas *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,061 g) como uma goma castanha. LC/MS: T_r de 2,27 min

Espectro de Massa m/z 448 $[MH^+]$.

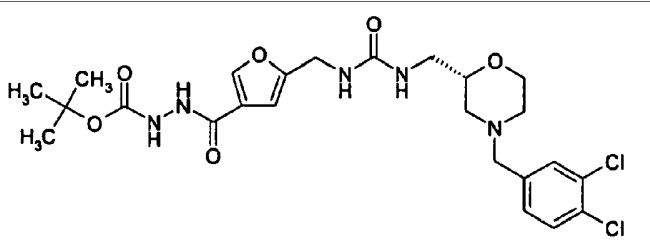
Descrição 41: Cloridrato de 1-[4-(3,4-dicloro-benzil)morofolin-2-ilmetil]-3-(4-hidrazinocarbonil-furan-2-ilmetil)ureia



À Descrição 42 (0,789 g) foi adicionado ácido clorídrico 4,0 M em dioxano (20 mL). À suspensão foi adicionado metanol (20 mL). A solução foi agitada a 20 °C durante 3 h. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,97 g).

LC/MS: T_r de 2,20 min, m/z 456 $[MH^+]$

Descrição 42: Éster terc-butílico do ácido N'-(5-{3-[4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furano-3-carbonil)hidrazinocarboxílico

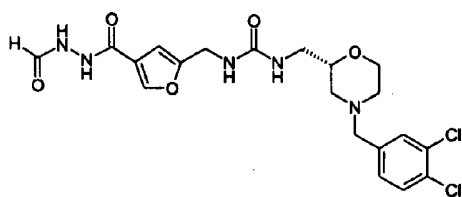


A uma solução do Exemplo 85 (0,777 g) em N,N-dimetilformamida (8 mL), foi adicionado

1-hidroxibenzotriazole (0,237 g), diisopropiletilamina (0,255 mL) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,422 g). A solução foi agitada a 20 °C durante 5-10 min e, depois, tratada com t-butilcarbazida (0,233 g). A solução foi agitada a 20 °C durante 24 h. A mistura foi aplicada igualmente em cartuchos de permuta iônica com ácido sulfúrico (Isolute SCX 10 g x 3, pré-tratados com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amônia 0,880 em metanol. O solvente foi removido *in vacuo* das fracções básicas. O resíduo foi depois purificado por sílica SPE (10 g x 2), eluída sequencialmente com ciclo-hexano:acetato de etilo 2:1, acetato de etilo, clorofórmio:metanol 20:1, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,789 g).

LC/MS T_r de 2,54 min, m/z 556 [MH⁺]

Descrição 43: 1-[4-(N'-Formil-hidrazinocarbonil)furan-2-ilmetil]-3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureia

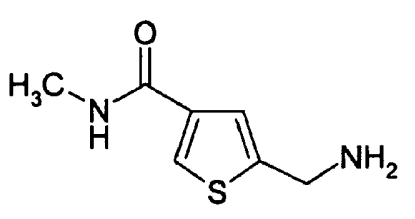


A uma solução do Exemplo 85 (0,110 g) em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado 1-hidroxibenzotriazole (0,031 g), N,N-diisopropiletilamina (0,04 mL) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,044 g). A solução foi agitada a 20 °C durante 2-3 min e, depois, tratada com formil-hidrazina (25 mg).

A solução foi deixada a repousar a 20 °C durante 7 dias. A mistura foi aplicada em cartuchos de permuta iônica com ácido sulfônico (Isolute SCX, 10 g, pré-tratados com metanol) e o cartucho foi eluído com metanol seguido por 10% de amônia 0,880 em metanol. O solvente foi removido a partir da fracção básica *in vacuo*, para proporcionar o composto do título (0,123 g).

LC/MS: T_r de 2,08 min, m/z 484 [MH⁺].

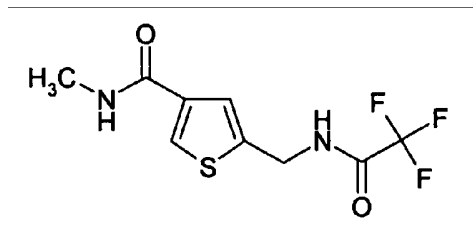
Descrição 44: Metilamida do ácido 5-aminometiltiofeno-3-carboxílico



A uma solução agitada da Descrição 45 (0,366 g) em metanol (8 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (4 mL). A solução foi deixada a repousar a 20 °C durante 3 h. A solução foi neutralizada para pH 7 utilizando ácido clorídrico aquoso 2 M. A solução neutralizada foi aplicada em cartuchos de permuta iônica com ácido sulfônico (isolute SCX, 10 x 3, pré-tratado com metanol) e os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amônia 0,880 em metanol. O solvente foi da fracção básica *in vacuo*, para proporcionar o composto do título (0,232 g).

RMN de ¹H (D₆ DMSO, 400 MHz) δ 2,75 (3H, d, J=4 Hz), 3,85 (2H, s), 7,3 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,2 (1H, q, J=4 Hz).

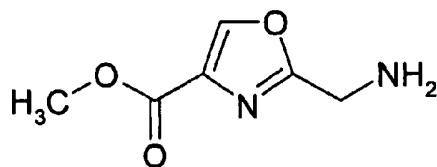
Descrição 45: Metilamida do ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]-tiofeno-3-carboxílico



A uma suspensão de N-metil-3-tiofenocarboxamida (1,12 g) (preparada de acordo com J. Org. Chem. (1976), 41 (23), 3668-74) em ácido sulfúrico aquoso concentrado (25 mL) a 0-5 °C, foi adicionada N-(hidroximetil)trifluoroacetamida (1,134 g). A suspensão foi deixada a aquecer para 20 °C e agitada durante 2 h. A mistura foi vertida em gelo (150 g) e diluída com acetato de etilo (200 mL). A mistura bifásica foi diluída com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL) e tratada com hidrogenocarbonato de sódio (21 g). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (150 mL x 2). As fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etilo (100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi pré-absorvido em sílica e purificado por biotage (90 g), eluída com ciclo-hexano:acetato de etilo, 1:1 até 0:1, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,712 g).

LC/MS: T_r de 2,32 min, m/z 267 [MH⁺].

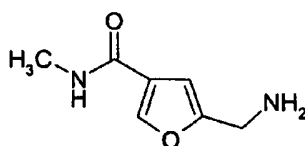
Descrição 46: Éster metílico do ácido 2-aminometiloxazole-4-carboxílico



O éster metílico do ácido 2-(benziloxicarbonilaminometil)oxazole-4-carboxílico (0,439 g) (preparado como descrito em; Journal of Peptide Science (1999), 5(9), 392-398) foi dissolvido em acetato de etilo (13 mL) e hidrogenado com agitação vigorosa a 20 °C e 1 atmosfera de pressão, utilizando catalisador de paládio a 10% em carbono (0,20 g) durante 4 horas. A mistura foi filtrada utilizando filtro de celite e o solvente foi evaporado do filtrado *in vacuo*, para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (0,197 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,20 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,71 (2H br s)

Descrição 47: Metilamida do ácido 5-aminometil-furano-3-carboxílico

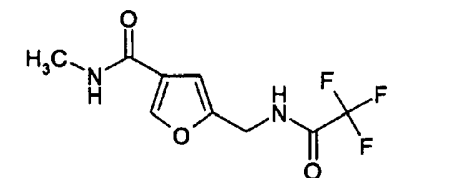


A uma solução da Descrição 48 (0,22 g) em metanol (5 mL), foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2 M (2,5 mL) a 20 °C. A

solução foi deixada a repousar a 20 °C durante 2,5 h. A solução foi acidificada, utilizando ácido clorídrico aquoso 2 M (ca 2 mL) e a mistura foi aplicada igualmente em cartuchos de permuta iônica com ácido sulfônico (Isolute SCX, 10 g x 2, pré-tratados com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por 10% de amônia 0,880 em metanol e a evaporação *in vacuo* das fracções básicas proporcionou o composto do título como um óleo amarelo (0,116 g).

RMN de ^1H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 2,70 (3H, d, J=5 Hz), 3,65 (2H, s), 6,5 (1H, s), 8,0 (1H, s), 8,1 (1H, m).

Descrição 48: Metilamida do ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]furano-3-carboxílico

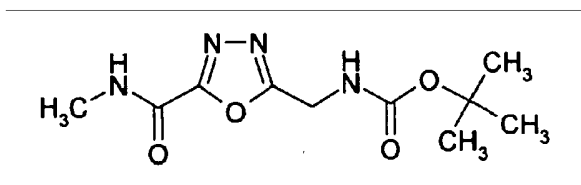


A uma suspensão de N-metil-3-furancaboxamida (0,404 g) (preparada como descrito em Synthetic Communications (1992), 22(16), 2381-92) em ácido sulfúrico aquoso concentrado (10 mL) a 0-5 °C, foi adicionada N-(hidroximetil)-trifluoroacetamida (0,483 g). A suspensão foi deixada a aquecer até 20 °C e agitada durante 1 h. A mistura foi vertida em gelo (100 g) e diluída com acetato de etilo (150 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL x 2), solução salina saturada (30 mL), seca (MgSO_4) e filtrada. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar um sólido amarelo. O resíduo foi purificado por sílica SPE

(10 g), eluído com ciclo-hexano:acetato de etilo, 4:1 até 1:3, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,286 g).

LC/MS: T_r de 1,9 min, m/z 251 $[MH^+]$

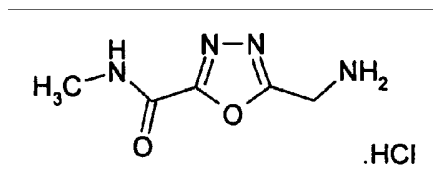
Descrição 49: Éster terc-butílico do ácido (5-metilcarbamoil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)carbâmico



Preparado de um modo análogo à Descrição 35, a partir de éster etílico do ácido 5-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazole-2-carboxílico (preparado como descrito em JOC (1995), 60(10), 3112-20) (0,150 g), utilizando metilamina 2,0 M em THF.

LC/MS: T_r de 2,01 min, m/z 257 $[MH_4^+]$.

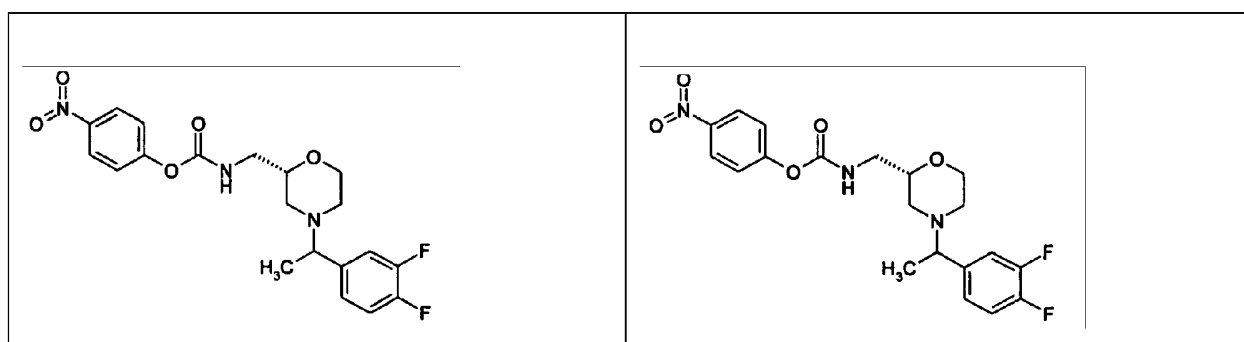
Descrição 50: Cloridrato de metilamida do ácido 5-aminometil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico



Preparado de um modo análogo à Descrição 36, a partir da Descrição 49.

RMN de ^1H (D6 DMSO, 400 MHz) δ 9,37 (1H, s), 8,99 (3H, br s), 4,48 (2H, s), 2,81 (3H, d)

Descrição 51: Isómero I do éster 4-nitro-fenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbâmico
e Descrição 52: Isómero II do éster 4-nitro-fenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbâmico

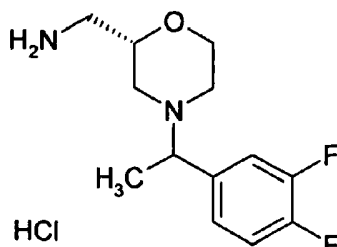


Preparado de modo semelhante aos Isómeros I e II do {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metilcarbamato 4-nitrofenilo (como descrito no documento WO 02/26723), a partir da Descrição 53.

Descrição 51; LC/MS: T_r de 2,56 min, m/z 422 [MH^+]

Descrição 52; LC/MS: T_r de 2,55 min, m/z 422 [MH^+]

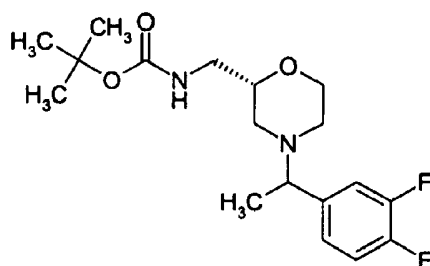
Descrição 53: Dicloridrato de C-{(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-il}metilamina



Preparado de modo semelhante ao dicloridrato de 1-{(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metanamina (como descrito no documento WO 02/26723), a partir da Descrição 54.

MS por Termovaporização, m/z 357 $[MH^+]$

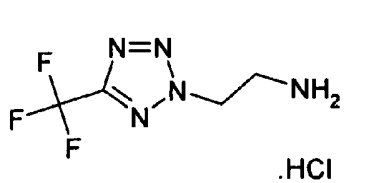
Descrição 54: Éster terc-butílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}-carbâmico



Preparado de modo semelhante ao {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (como descrito no documento WO 02/026723), utilizando (±)-4-(1-bromoetil)-1,2-difluorobenzeno.

LC/MS: T_r de 2,41 min, m/z 357 [MH⁺]

Descrição 55: Cloridrato de 2-(5-trifluorometil-tetrazol-2-il)etilamina



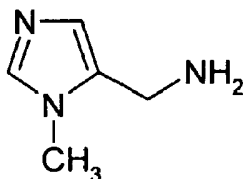
Uma solução de 2-bromoetilftalimida (2,5 g) e sal de sódio de 5-(trifluorometil)tetrazole (1,6 g) (para preparação ver Inorganic Chemistry, (1989), 28(5), 893-7) em DMF seca (35 mL), foi agitada a 100 °C durante 16 horas. A solução foi vertida em gelo e o precipitado branco filtrado, seco e recristalizado a partir de etanol/água, para proporcionar 2-[2-(5-Trifluorometil-tetrazol-2-il)-etil]-isoindole-1,3-diona (1,9 g).

Ponto de fusão de 98-99,5 °C

Uma solução de 2-[2-(5-trifluorometil-tetrazol-2-il)-etil]-isoindole-1,3-diona (1,9 g) e hidrato de hidrazina (0,28 mL) em etanol (50 mL) foi submetida a recaudal durante 15 horas e, depois, evaporado até à secura. O resíduo foi aquecido em HCl 2 N (50 mL) durante 1 hora, arrefecido, filtrado e o filtrado foi evaporado para proporcionar um sólido amarelo que foi recristalizado a partir de acetato de etilo/éter dietílico, para proporcionar o composto do título (0,90 g). Análise de C:H:N; verificado; C 22,25, H 3,42, N 30,91; esperado; C 22,08, H 3,24, N 32,19

Ponto de fusão de 145-149 °C

Descrição 56: C-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-metilamina



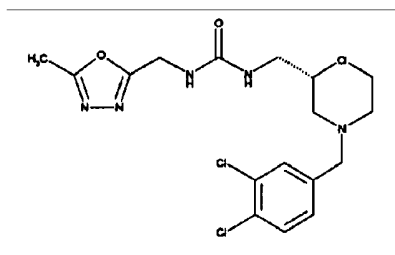
A amida do ácido 3-metil-3H-imidazole-4-carboxílico (17 g) (para preparação ver documento JP 61178968, CAN 106:33054) foi colocada num funil com equilíbrio de pressão com uma tampa de lã de algodão no fundo e foi continuamente extraída para uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (8 g) em tetra-hidrofurano (500 mL) durante 20 horas. Foi adicionada, cuidadosamente, uma mistura de água (15 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL) ao funil. O precipitado resultante foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O óleo residual foi purificado por destilação, para proporcionar o composto do título (10,6 g).

Ponto de fusão de 118 °C/0,3 mbar.

Exemplos

Método Sintético A

Exemplo 16: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)ureia

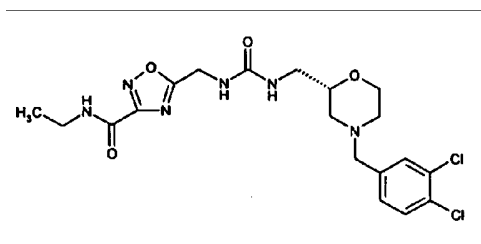


A uma solução de 5-metil-1,3,4-oxadiazole-2-metanamina (preparada como descrito na Patente DE 3801404) (0,050 g) em N,N-dimetilformamida anidra (3 mL), foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,116 mL) e Descrição 9 (0,147 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A solução foi aplicada num cartucho de permuta iónica de ácido sulfónico (Isolute SCX, 10 g, pré-tratado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol; a evaporação da fracção básica *in vacuo* proporcionou um óleo. A purificação do resíduo por cromatografia flash Biotage em sílica gel, eluída com diclorometano/etanol/solução de amónia 0,880, 100:8:1, proporcionou um óleo amarelo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL) e a solução foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 2 N (3 x 20 mL), seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo*, para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (0,094 g).

LC/MS: T_r de 2,08 min, m/z 414 [MH⁺].

Método Sintético B (interconversão)

Exemplo 9: Etilamida do ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxílico

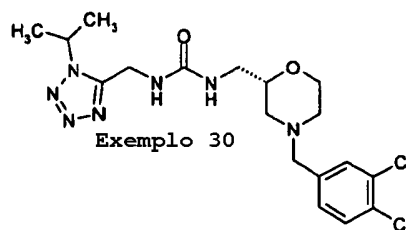
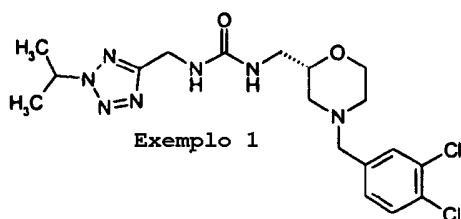


A uma solução do Exemplo 7 (0,040 g) em etanol absoluto (0,7 mL), foi adicionado cloridrato de etilamina (0,069 g) e, depois, N,N-diisopropiletilamina (0,147 mL). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h num frasquinho selado. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol e aplicado num cartucho de permuta iônica de ácido sulfônico (Isolute SCX, 5 g, pré-tratado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por 10% de amônia 0,880 em metanol; a evaporação da fracção básica *in vacuo* proporcionou o composto do título (0,038 g) como um sólido branco.

LC/MS: T_r de 2,29 min, m/z 471 $[MH^+]$.

Método Sintético C (interconversão)

Exemplo 1 [1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-ilmetil)ureia] e Exemplo 30 [1-[(2S)-4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)ureia]



A uma solução agitada do Exemplo 31 (0,050 g) em N,N-dimetilformamida (6 mL), foi adicionado carbonato de potássio (0,040 g), seguido por 2-iodopropano (0,0138 mL). A mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h antes de ser aplicada num cartucho de permuta iónica SCX de 2 g (pré-acondicionado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por solução de amónia 0,880 a 10% em metanol. A primeira fracção de amónia foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi depois purificado por cromatografia flash Biotage[™] em sílica gel, eluída com diclorometano/etanol/solução de amónia 0,880, 150:8:1. As fracções do primeiro produto eluído foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título (Exemplo 1) (0,0307 g) como um vidro incolor.

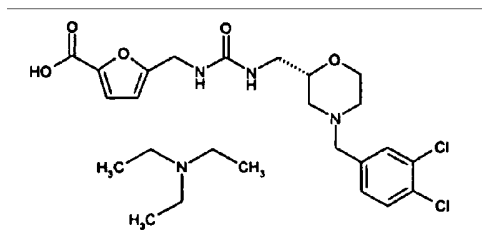
LC/MS: T_r = 2,33 min, m/z 442, 444 [MH^+]

As fracções do segundo produto eluído foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título (Exemplo 30) (0,0079 g) como um vidro incolor.

LC/MS: $T_r = 2,31$ min, m/z 442, 444 $[MH^+]$

Método Sintético D

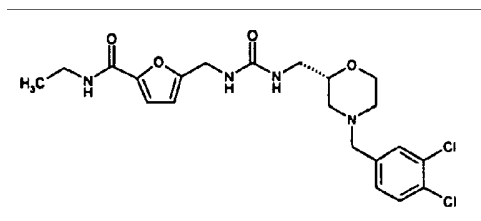
Exemplo 41: Sal de trietilamina do ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-2-carboxílico (interconversão)



A uma solução de Exemplo 42 (0,208 g) em metanol (5,5 mL) foi adicionado hidróxido de sódio 2 N (1 mL). A solução foi agitada a 20 °C durante 1,5 h. Foi adicionada mais uma quantidade de hidróxido de sódio 2 N (1 mL) e a solução foi agitada durante mais 2 h a 20 °C. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (5 mL) e acidificado para pH 1, utilizando ácido clorídrico 2 N. A suspensão foi aplicada num cartucho de permuta iónica de ácido sulfónico (Isolute SCX, 10 g, pré-tratado com água). O cartucho foi eluído com água, seguida por trietilamina a 10% em metanol; a evaporação da fracção básica *in vacuo* proporcionou o composto do título como um vidro incolor (0,195 g).

LC/MS: T_r de 2,13 min, m/z 442 $[MH^+]$.

Exemplo 44: Etilamida do ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-2-carboxílico

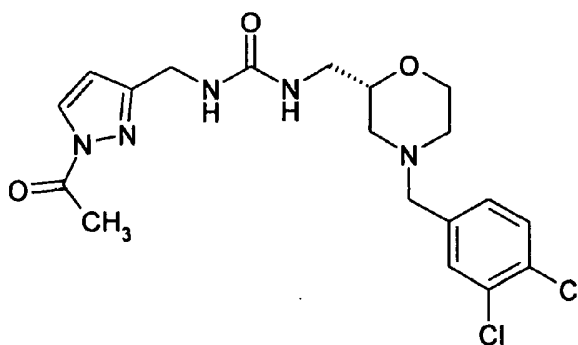


A uma solução de Exemplo 41 em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazole (0,015 g) e cloridrato de etilamina (0,042 g). À suspensão foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL) e, depois, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,02 g). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 h, foram adicionadas mais quantidades de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,030 g), cloridrato de etilamina (0,02 g) e N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL). A mistura foi agitada durante mais 3 h à temperatura ambiente. A mistura foi submetida a partição entre acetato de etilo (60 mL) e hidróxido de sódio 2 N (20 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com hidróxido de sódio 2 N (20 mL) e água (20 mL), seca (MgSO₄) e filtrada. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol e aplicado num cartucho de permuta iónica com ácido sulfónico (Isolute SCX, 1 g, pré-tratado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por 10% de amónia 0,880 em metanol. O solvente foi removido da fracção básica por evaporação sob uma corrente de azoto. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa direccionada para massa, para proporcionar o composto do título como uma goma incolor (0,0064 g).

LC/MS; T_r de 2,15 min, m/z 469 [MH⁺].

Método Sintético E (interconversão)

Exemplo 146: 1-(1-Acetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]ureia



A uma solução de Exemplo 47 (10 mg) em acetonitrilo:N,N-dimetilformamida, 4:1 (0,3 mL), foi adicionada piridina (0,1 mL) e anidrido acético (0,024 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre azoto durante 18 h. A mistura foi submetida a partição entre ácido cítrico aquoso a 10% (5 mL) e clorofórmio (5 mL) e a camada orgânica foi evaporada para proporcionar uma goma incolor (4,6 mg). A purificação através de HPLC preparativa direccionada para massa proporcionou o composto do título como uma goma (2,29 mg).

LC/MS: T_r de 2,24 min, m/z 440 $[MH^+]$

Método Sintético F

Exemplo 165 1-[4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(2-furan-2-il-etil)ureia

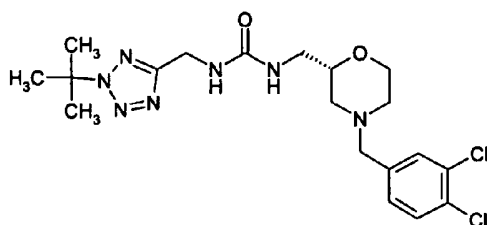
Uma suspensão de de 4-nitrofenilcarbamato de 4-{[(resina de polistireno)metil]tio}fenilo (Preparada como descrito em Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634, 1,5 g a 0,99 mmol/g) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi agitada com a Descrição 3 (0,80 g) a 22 °C durante 1 h. A resina foi filtrada, lavada com N,N-dimetilformamida (2 x), diclorometano (3 x) e N,N-dimetilformamida. A resina foi agitada novamente com N,N-dimetilformamida (15 mL) e Descrição 3 (0,80 g) a 22 °C durante 1 h antes de ser filtrada, lavada com N,N-dimetilformamida (2 x), diclorometano (3 x) e éter (2 x) e seca *in vacuo* para proporcionar a resina intermediária [4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-{[(resina de poliestireno)metil]tio}fenilo como esferas laranja. A uma amostra desta resina (50 mg) num tubo de ensaio, foi adicionada 2-furan-2-il-etilamina (0,0112 g) e 1 gota de 1-metil-2-pirrolidinona e a mistura foi colocada num forno de microondas e aquecida na potência máxima (600 W) durante 5 min. Foi adicionado diclorometano (2 mL) e resina de formilpolistireno e a mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h. A suspensão foi vertida numa coluna de extracção de fase sólida de 1 g (Isolute SCX, ácido sulfónico) que foi depois lavada com metanol antes de ser eluída com solução de amónia 0,880 a 10% em metanol. A fracção básica foi evaporada *in vacuo* para proporcionar um sólido creme que foi depois purificado por eluição através de um cartucho de extracção de fase sólida em sílica de 1 g (Varian Bondelut), eluído sequencialmente com diclorometano, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo e

metanol, para proporcionar o composto do título como um vidro amarelo pálido (0,0052 g).

LC/MS: T_r de 2,42 min, Espectro de Massa m/z 412 $[MH^+]$.

Método Sintético G (interconversão)

Exemplo 101: 1-(2-terc-Butil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]ureia



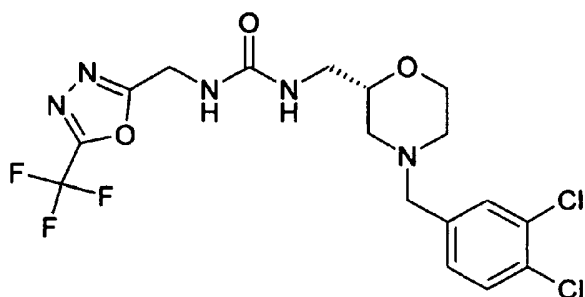
A uma solução agitada do Exemplo 31 (0,05 g) em ácido trifluoroacético (1 mL), foi adicionado álcool terc-butílico (0,019 g) e ácido sulfúrico conc. (0,05 mL). A mistura foi agitada a 22 °C, durante 16 h, antes de ser adicionada água (1 mL) e a mistura ser basificada por adição de solução de hidróxido de sódio 2 M. Foi adicionado diclorometano (5 mL) com agitação vigorosa e a mistura foi separada utilizando um cartucho com filtro hidrofóbico antes da fase orgânica ser aplicada num cartucho de permuta iônica SCX de 2 g (pré-acondicionado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por uma solução de amónia 0,880 a 10% em metanol. A primeira fracção de amónia foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi depois purificado por passagem através de um cartucho SPE (2 g, Si), eluído com vários solventes; diclorometano (2 vol), clorofórmio (2 vol), éter (2 vol),

acetato de etilo (2 vol), acetonitrilo (2 vol) acetona (2 vol) e metanol (2 vol). As fracções de acetona foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,0164 g) como um vidro incolor.

LC/MS: $T_r = 2,35$ min, m/z 456 $[MH^+]$

Método Sintético H (interconversão)

Exemplo 139: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)ureia



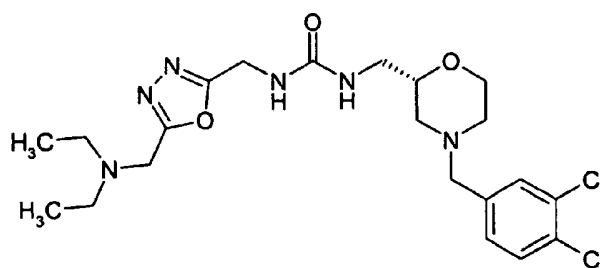
Uma suspensão do Exemplo 31 (0,050 g) em clorofórmio anidro (0,5 mL) sob azoto, foi tratada com trifluoroacético anidro (0,044 mL) e a mistura foi agitada a 20 °C durante 3 h. Foi adicionada mais uma porção de trifluoroacético anidro (0,018 mL) e a agitação continuou durante mais 50 minutos a 20 °C, tempo após o qual a solução foi ventilada até à secura e submetida a azeotropia duas vezes com metanol. O material foi purificado por HPLC auto-preparativa direccionada para massa, para proporcionar o composto do título (0,010 g) como uma película incolor límpida.

LC/MS: T_r de 2,39 min

Espectro de Massa m/z 468 [MH⁺].

Método Sintético I (interconversão)

Exemplo 141: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(5-dietilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)ureia



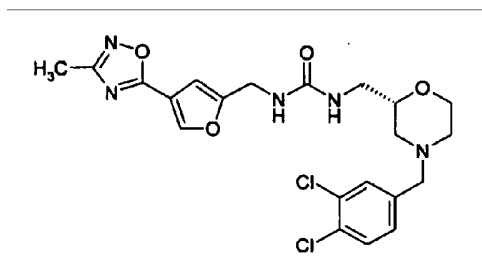
Um frasco contendo a Descrição 40 (0,015 g) foi tratado com dietilamina (0,3 mL de uma solução 2 M em tetra-hidrofurano), tetra-hidrofurano anidro (0,5 mL) e carbonato de potássio (0,006 g). A mistura foi agitada a 20 °C durante 5 dias, depois ventilar até à secura, dissolvida em metanol/acetato de etilo a 5% e purificada utilizando um cartucho SPE de sílica (1 g) que foi eluído sucessivamente com metanol/acetato de etilo a 5, 10 e 20%, para proporcionar o composto do título (0,007 g) como uma película incolor límpida.

LC/MS: T_r de 1,88 min

Espectro de Massa m/z 485 [MH⁺].

Método Sintético J (interconversão)

Exemplo 169: -1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)furan-2-ilmetil]ureia

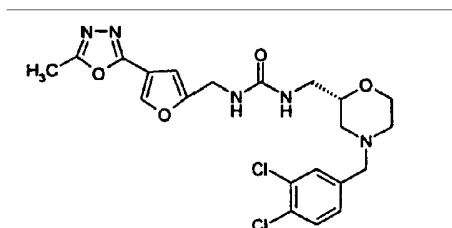


A uma solução de Exemplo 84 (0,1 g) em etanol (2 mL) foi adicionada acetamidoxima (preparada de acordo com Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29(11), 2174-83) (0,082 g). A suspensão foi tratada com peneiros moleculares em pó de 4 Å (0,360 g) e agitada durante 5 min. À suspensão foi adicionado etóxido de sódio a 21% em etanol (0,156 mL) e foi aquecida até refluxo durante 5 h. A mistura foi filtrada, utilizando um filtro hidrofóbico, e o resíduo foi lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi particionado entre acetato de etilo (50 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2 M (40 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 2 M (20 mL), solução salina saturada (20 mL) e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC auto-preparativa direcccionada para massa, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,0175 g).

LC/MS: T_r de 2,46 min, m/z 480 [MH⁺]

Método Sintético K (interconversão)

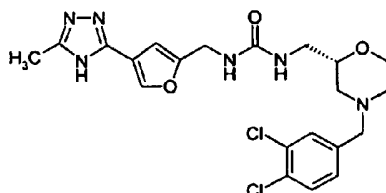
Exemplo 171: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)furan-2-ilmetil]ureia



A uma solução da Descrição 41 (0,1 g) em mistura de trietilortoformato (2 mL) e trietilamina (0,132 mL), foram adicionadas peneiros moleculares em pó 4 A (0,3 g). A suspensão foi aquecida até recaudal durante 19 h. A suspensão foi filtrada através de um filtro hidrofóbico. O resíduo foi lavado com metanol e o filtrado foi aplicado num cartucho de permuta iónica com ácido sulfónico (Isolute SCX, 10 g, pré-tratado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por amónia 0,880 a 10% em metanol e a fracção básica foi concentrada in vacuo. O resíduo foi depois purificado por sílica SPE (10 g), eluída sequencialmente com acetato de etilo, clorofórmio:metanol 20:1 e clorofórmio:metanol 10:1, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,0067 g).

LC/MS: T_r de 2,30 min, m/z 480 $[MH^+]$

Exemplo 170: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-[4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)furan-2-ilmetil]ureia

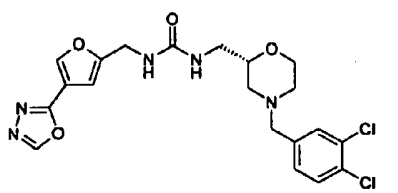


A uma solução da Descrição 41 (0,1 g) em etanol (2 mL), foi adicionado cloridrato de acetimidato de etilo (0,112 g). À solução foi adicionada trietilamina (0,6 mL) e peneiros moleculares em pó 4 A (0,360 g). A suspensão foi aquecida até recaudal durante 20 h. A mistura foi aplicada igualmente num cartucho de permuta iónica com ácido sulfónico (Isolute SCX, 10 g x 2, pré-tratado com metanol). Os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por amónia 0,880 a 10% em metanol. O solvente foi removido *in vacuo* das fracções básicas. O resíduo foi depois purificado por HPLC auto-preparativa direccionada para massa, para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo pálido (0,0235 g).

LC/MS: T_r de 2,18 min, *m/z* 479 [MH⁺]

Método Sintético L (interconversão)

Exemplo 120: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-furan-2-ilmetil)ureia

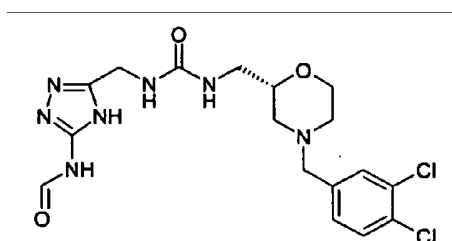


A uma suspensão da Descrição 43 (0,120 g) em tetra-hidrofurano (3 mL), foi adicionado hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamónio (0,140 g). A suspensão foi aquecida até 120 °C durante 5 min, utilizando um microondas (100 W). A mistura foi aplicada num cartucho de permuta iónica com ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, pré-tratado com metanol) e o cartucho foi eluído com metanol, seguido por amónia 0,880 a 10% em metanol. O solvente foi removido da fracção básica *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa direccionada para massa, para proporcionar o composto do título como uma goma límpida (0,007 g).

LC/MS: T_r 2,18 min, m/z 466 [MH⁺].

Método Sintético M (interconversão)

Exemplo 136: N-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-benzil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)formamida



Uma solução de Exemplo 32 (19 mg) numa mistura de acetonitrilo e água com ácido fórmico a 0,05-0,1%, foi aquecida sob uma corrente de azoto até os solventes serem removidos. O resíduo foi purificado por HPLC auto-preparativa direccionada para massa, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,0004 g).

LC/MS: T_r de 2,06 min, m/z 442 [MH⁺]

Método Sintético N

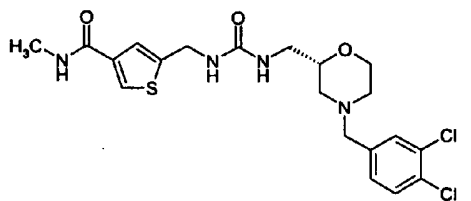
Exemplo 187: 1-[4-(3,4-Diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)ureia

A uma solução agitada da Descrição 3 (0,025 g) em diclorometano (1 mL), foi adicionado 4-isocianato-3,5-dimetilisoxazole (0,0188 g). A mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h antes de ser adicionado poliestireno de tris-(2-aminoetil)amina (Argonaut Technologies, 0,04 g @ 3,85 mmol/g). A agitação

continuou durante mais 72 h, antes da mistura ser vertida num cartucho de extracção de fase sólida de 1 g (Isolute SCX com ácido sulfónico). O cartucho foi lavado com metanol antes de ser eluído com solução de amónia 0,880 a 10% em metanol. A fracção básica foi evaporada *in vacuo* para proporcionar um sólido amarelo pálido. O sólido foi purificado por eluição através de um cartucho de extracção de fase sólida com sílica de 1 g (Varian Bondelut), eluído sequencialmente com diclorometano, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo e metanol, para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,0337 g).

LC/MS: T_r de 2,36 min, *m/z* 413 [MH⁺].

Exemplo 116: Metilamida do ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil}-tiofeno-3-carboxílico

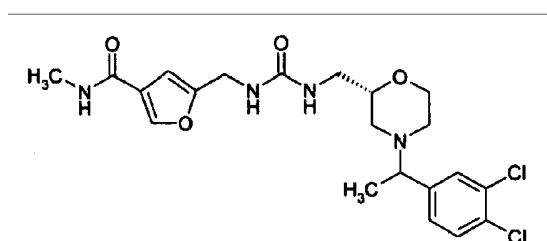


À Descrição 44 (0,232 g) foi adicionada uma solução da Descrição 9 (0,662 g) e N,N-diisopropiletilamina (0,27 mL) em N,N-dimetilformamida (10 mL). A solução foi agitada a 20 °C durante 18 h. A mistura foi submetida a partição entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sódio aquoso a 2 M (100 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com hidróxido de sódio aquoso 2 M (50 mL x 2) e solução salina saturada (50 mL x

2). Formou-se um gel na fase orgânica. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e o MgSO_4 lavado com metanol para dissolver o gel. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi aplicado em cartuchos de permuta iônica com ácido sulfônico (Isolute SCX, 10 g x 4, pré-tratados com metanol) e os cartuchos foram eluídos com metanol, seguido por amônia 0,880 a 10% em metanol. O solvente foi removido da fracção básica *in vacuo*. O resíduo foi purificado por biotage (40 g), eluído com clorofórmio: metanol, 20:1 e o solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título (0,274 g).

LC/MS: T_r de 2,31 min, m/z 471 $[\text{MH}^+]$.

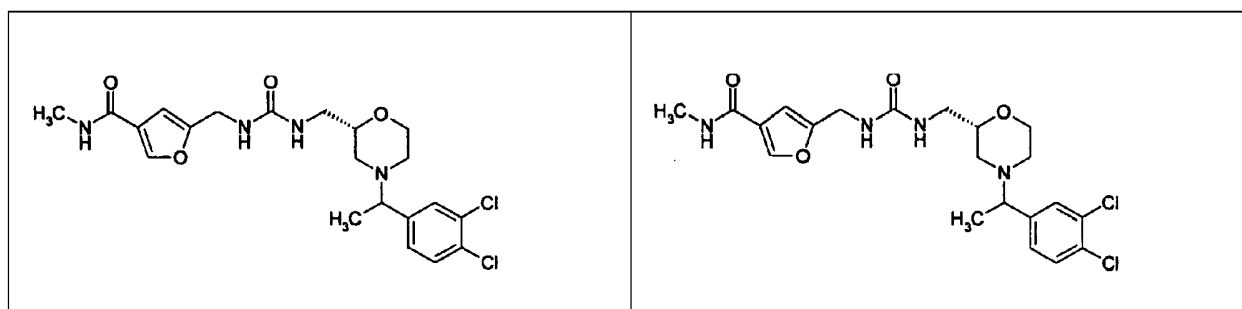
Exemplo 117: Metilamina do ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil}ureidometil)furano-3-carboxílico



Preparada de um modo semelhante ao Exemplo 16, mas utilizando a Descrição 47 e éster 4-nitro-fenílico do ácido {(2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}carbâmico (preparado como descrito no documento WO 02/26723).

LC/MS: T_r de 2,16 min, m/z 469 $[\text{MH}^+]$

Exemplo 118: Isômero I da metilamida do ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil}ureidometil)furano-3-carboxílico e Exemplo 119: Isômero 2 da metilamida do ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil}ureidometil)furano-3-carboxílico

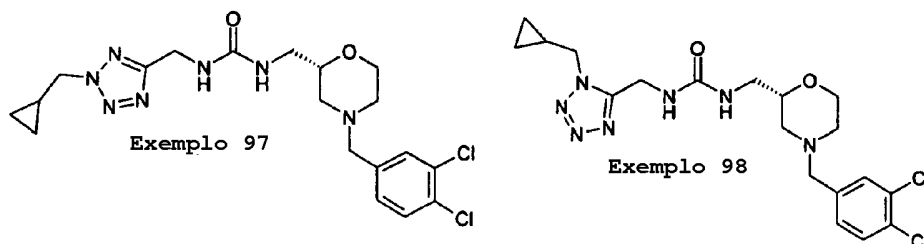


O Exemplo 117 (0,154 g) foi preparado numa coluna Diacel CHIRALPAK AD (0,46 cm x 25 cm), utilizando etanol/heptano a 15% a 1 mL/min⁻¹, comprimento de onda de 215 nm, à temperatura ambiente. Os dois isômeros têm tempos de retenção de 12,8 min e 15,0 min.

O Exemplo 118 foi obtido como um sólido branco (0,032 g);
LC/MS: T_r de 2,11 min, m/z 469 [MH⁺]

O Exemplo 119 foi obtido como um sólido branco (0,047 g);
LC/MS: T_r de 2,11 min, m/z 469 [MH⁺]

Exemplo 97: 1-(2-Ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]-ureia e Exemplo 98: 1-(1-Ciclopropilmetil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilmetil]-ureia



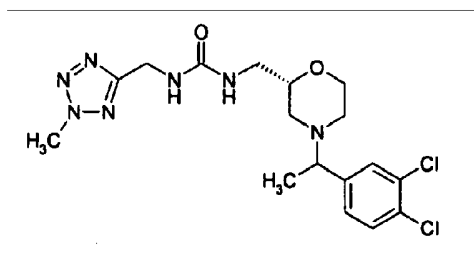
A uma solução agitada do Exemplo 31 (0,063 g) em N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado carbonato de potássio (0,050 g) seguido por (bromometil)ciclopropano (0,0166 mL) e iodeto de sódio (0,026 g). A mistura foi agitada a 22 °C durante 18 h, depois a 80 °C durante 18 h, antes de ser arrefecida e de ser aplicada num cartucho de permuta iónica SCX de 5 g (pré-acondicionado com metanol). O cartucho foi eluído com metanol, seguido por solução de amónia 0,880 a 10% em metanol. A primeira fracção de amónia foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi depois purificado por cromatografia flash Biotage™ em sílica gel, eluída com diclorometano/etanol/solução de amónia 0,880, 100:8:1. As fracções do primeiro produto eluído foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título (Exemplo 97) (0,0261 g) como um vidro incolor.

LC/MS: $T_r = 2,32$ min, m/z 454 $[MH^+]$

As fracções do segundo produto eluído foram combinadas e o solvente foi evaporado *in vacuo*, para proporcionar o composto do título (Exemplo 98) (0,016 g) como um vidro incolor.

LC/MS: $T_r = 2,30$ min, m/z 454 $[MH^+]$

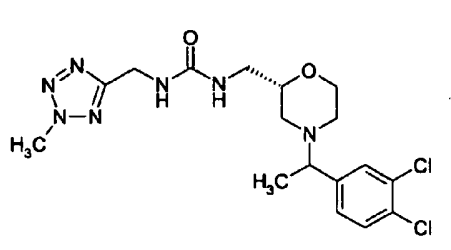
Exemplo 91: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-Diclorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)ureia



Preparada de modo semelhante ao Exemplo 16, mas utilizando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina e Isómero I do {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metilcarbamato de 4-nitrofenilo (preparado como descrito no documento WO 02/26723).

LC/MS: T_r de 2,22 min, m/z 428 $[MH^+]$

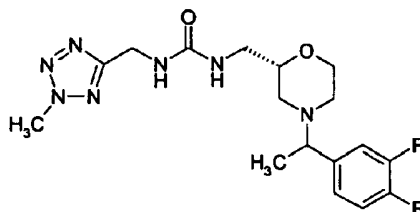
Exemplo 93: 1-((2S)-4-[1-(3,4-Diclorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)ureia



Preparada de modo semelhante ao Exemplo 16, mas utilizando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina e Isómero II do {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metilcarbamato de 4-nitrofenilo (preparado como descrito no documento WO 02/26723).

LC/MS: T_r de 2,21 min, m/z 428 [MH⁺]

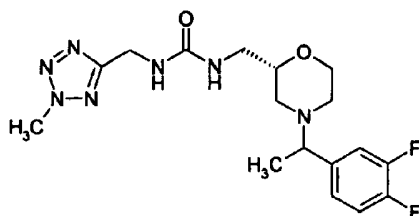
Exemplo 92: 1-((2S)-4-[1-(3,4-Difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)ureia



Preparada de um modo semelhante ao Exemplo 16, mas utilizando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina e Descrição 51.

LC/MS: T_r de 1,94 min, m/z 396 [MH⁺]

Exemplo 94: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-Difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)ureia

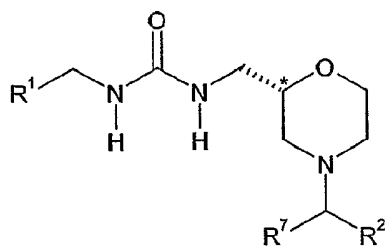


Preparada de um modo semelhante ao Exemplo 16, mas utilizando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina e Descrição 52.

LC/MS: T_r de 1,91 min, m/z 396 [MH⁺]

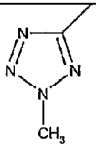
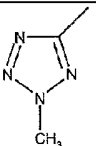
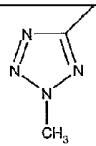
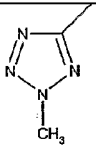
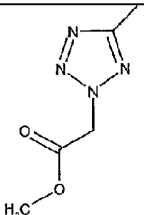
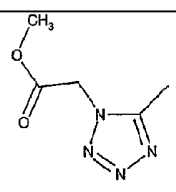
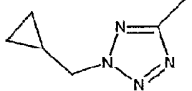
Os outros exemplos nas seguintes Tabelas, foram preparados de acordo com ou por analogia aos métodos aqui descritos anteriormente

Tabela 1



Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
1	C		3,4-di-ClPh	H	S	442,352	442
30	C		3,4-di-ClPh	H	S	442,352	442
31	A		3,4-di-ClPh	H	S	400,27	400
51	A		3-Cl,4-FPh	H	S	397,84	398
88	A		3,4-di-ClPh	H	RS	400,27	400
89	A		3,4-di-ClPh	H	RS	414,30	414
90	A		3,4-di-FPh	H	S	381,39	382

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	R ³	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
91	A		3,4-di-ClPh	Me (R ou S)	S	428,33	428
92	A		3,4-di-FPh	Me (R ou S)	S	395,42	396
93	A		3,4-di-ClPh	Me (R ou S)	S	428,33	428
94	A		3,4-di-FPh	Me (R ou S)	S	395,42	396
95	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	472,33	472
96	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	472,33	472
97	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	454,36	454

(Continuação)

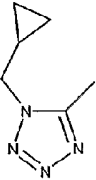
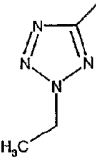
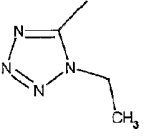
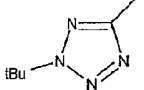
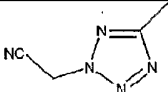
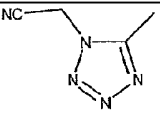
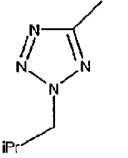
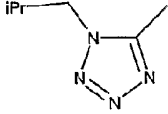
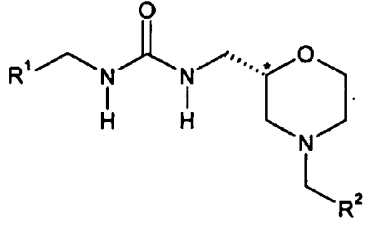
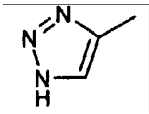
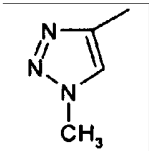
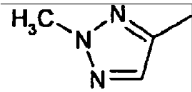
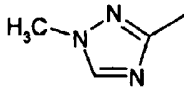
Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
98	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	454,36	454
99	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	428,33	428
100	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	428,33	428
101	A+G		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456
104	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	439,31	439
105	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	439,31	439
106	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456
107	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456

Tabela 2

						
Ex. N°	Método Sintético	R¹	R²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H]⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
2*	A		3,4-di-ClPh	S	399,28	399
3*	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413
4	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413
5	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413

(Continuação)

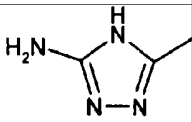
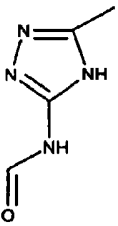
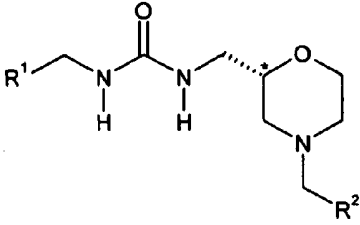
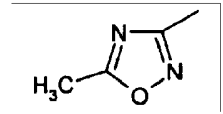
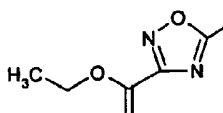
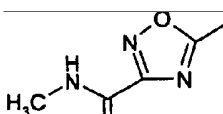
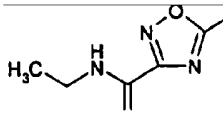
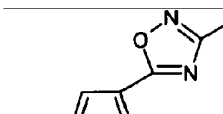
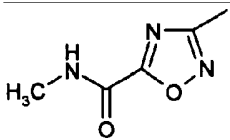
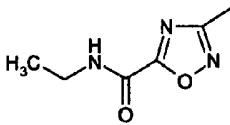
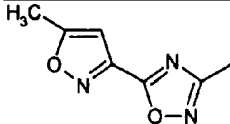
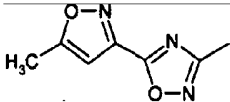
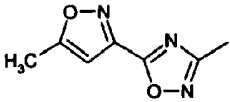
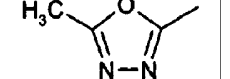
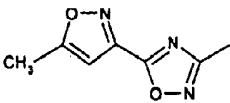
Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero com a menor massa a não ser que seja indicado o contrário
32	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414
136	A+M		3,4-diClPh	S	442,31	442

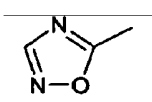
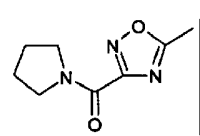
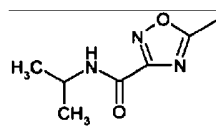
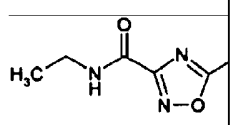
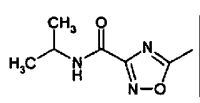
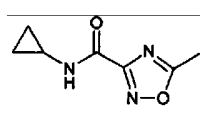
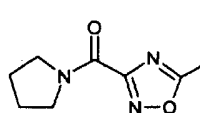
Tabela 3

						
Ex. N°	Método Sintético	R¹	R²	Estereo química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
6	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414
7	A		3,4-di-ClPh	S	472,33	472
8	B		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
9	B		3,4-di-ClPh	S	471,35	471
10	A		3,4-di-ClPh	S	481,34	481

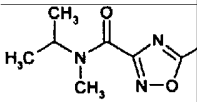
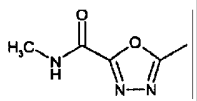
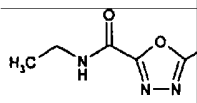
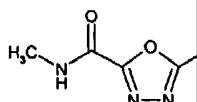
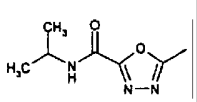
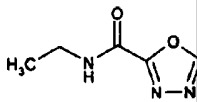
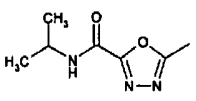
(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	Estereo química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
11	A		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
12	A		3,4-di-ClPh	S	471,35	471
13	A		3,4-di-FPh	S	448,43	449
14	A		3-ClPh	S	446,90	447
15	A		4-FPh	S	430,44	431
16	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414
21	A		3-Cl-4-FPh	S	464,89	465

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
22	A		3,4-di-ClPh	S	400,27	400
23	B		3,4-di-ClPh	S	497,39	497
24	B		3,4-di-ClPh	S	485,37	485
25	B		3,4-di-FPh	S	438,44	439
26	B		3,4-di-FPh	S	452,47	453
27	B		3,4-di-FPh	S	450,45	451
28	B		3,4-di-FPh	S	464,48	465

(Continuação)

Ex. N ^o	Método Sintético	R ¹	R ²	Estereoq. na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
29*	B		3,4-di-FPh	S	466,49	467
35	A		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
36	A		3,4-di-ClPh	S	471,35	471
37	A		3,4-di-FPh	S	424,41	425
38*	A		3,4-di-ClPh	S	485,37	485
39*	A		3,4-di-FPh	S	438,43	439
40*	A		3,4-di-FPh	S	452,46	453

(Continuação)

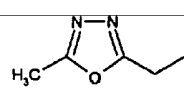
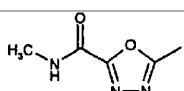
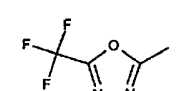
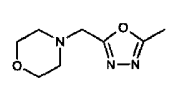
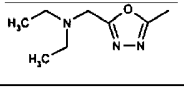
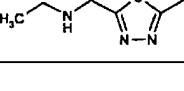
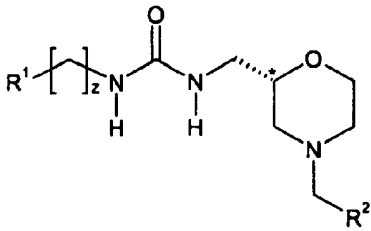
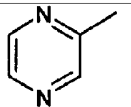
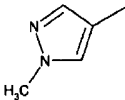
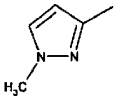
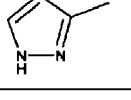
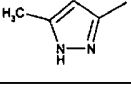
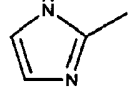
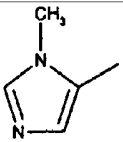
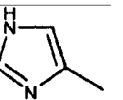
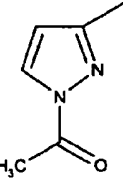
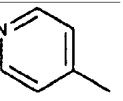
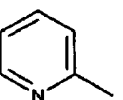
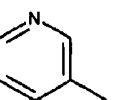
Ex. Nº	Método Sintético	R ¹	R ²	Estereo- química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
137	A		3,4-diClPh	S	428,32	428
138	A+B		3,4-diClPh	S	457,32	457
139	A+H		3,4-diClPh	S	468,27	468
140	A+I		3,4-diClPh	S	499,40	499
141	A+I		3,4-diClPh	S	485,42	485
142	A+I		3,4-diClPh	S	457,36	457

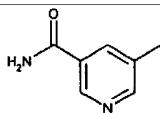
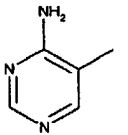
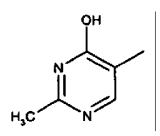
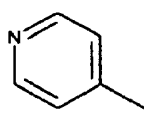
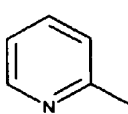
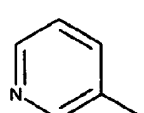
Tabela 4

							
Ex. N°	Método Sintético	R¹	Z	R²	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H]⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
17	A		1	3,4-di-ClPh	S	410,31	410
34	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412
46	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412
47	A		1	3,4-di-ClPh	S	398,30	398
48	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412
143	A		1	3,4-di-ClPh	RS	398,30	398

(Continuação)

Ex. Nº	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereo- química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
144	A		1	3,4-diClPh	RS	412,32	412
145	A		2	3,4-diClPh	S	412,32	412
146	A+E		1	3,4-diClPh	S	440,33	440
147	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423
148	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423
149	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423

(Continuação)

Ex. N ^o	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereo-química na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
150	A		1	3,4-diClPh	S	452,34	452
151	A		1	3,4-diClPh	RS	425,32	425
152	A		1	3,4-diClPh	RS	440,33	440
189	A (a temp. elevada)		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395
190	A (a temp. elevada)		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395
191	A		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395

(Continuação)

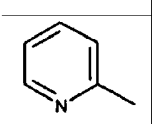
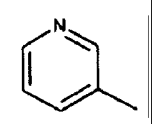
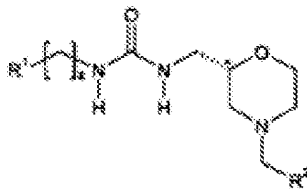
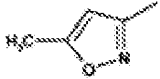
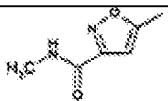
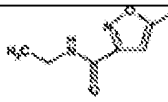
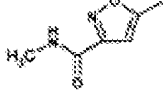
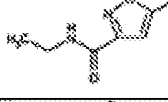
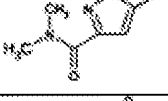
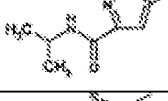
Ex. Nº	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoqu ímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado. (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
192	F		2	3,4-diClPh	RS	423, 35	423
193	F		2	3,4-diClPh	RS	423, 35	423

Tabela 5

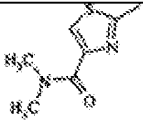
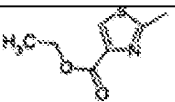
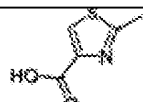
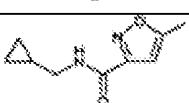
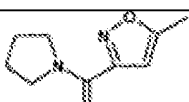
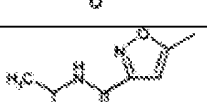


Ex. N°	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
18	A		1	3,4-di-ClPh	S	413,31	413
19	A		1	3,4-di-FPh	S	380,40	381
20	A		1	3,4-di-ClPh	S	413,31	413
33	A		1	3,4-di-FPh	S	380,40	381
49	A		1	3,4-di-FPh	S	438,44	439
50	A		1	3,4-di-ClPh	S	471,34	471
52	A		1	3-Cl, 4-FPh	S	396,85	397
53	A		1	3-Cl, 4-FPh	S	396,85	397

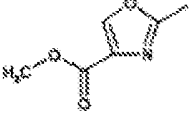
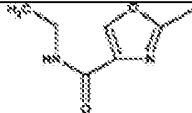
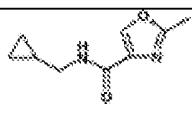
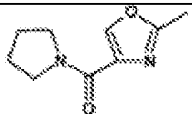
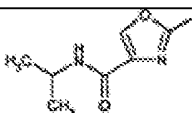
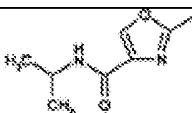
(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
54	A		1	2-cloro-tiofenil-5-ilo	S	384,89	385
61	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	456,33	456
62	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	470,36	470
63	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	470,36	470
64	A+B		1	3,4-di-FPh	S	423,42	424
65	A+B		1	3,4-di-FPh	S	437,45	438
66	A+B		1	3,4-di-FPh	S	437,45	438
67	A+B		1	3,4-di-FPh	S	451,48	452
68	A+D		1	3,4-di-FPh	S	439,48	440

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero com a menor massa salvo indicação em contrário
69	A+D		1	3,4-di-FPh	S	453,51	454
70	A+D		1	3,4-di-FPh	S	453,51	454
71	A+D		1	3,4-di-FPh	S	467,54	468
72	A		1	3,4-di-FPh	S	454,50	455
73	A+D		1	3,4-di-FPh	S	426,44	427
153	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	496,40	496
154	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	496,40	496
155	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	484,39	484
156	A		1	3,4-di-FPh	S	424,41	425

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
157	A		1	3,4-di-ClPh	S	457,32	457
158	A+B		1	3,4-di-FPh	S	437,45	438
159	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	470,36	470
160	A+B		1	3,4-di-FPh	S	463,49	464
161	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	456,33	457
162	A+B		1	3,4-di-FPh	S	463,49	464
163	A+B		1	3,4-di-FPh	S	451,48	452
164	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	484,39	484

(Continuação)

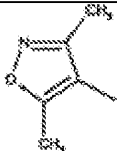
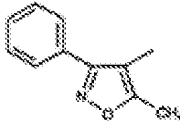
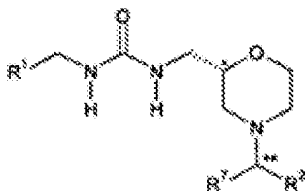
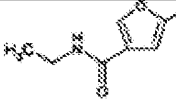
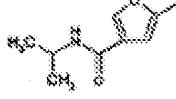
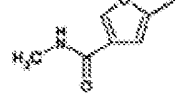
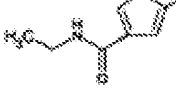
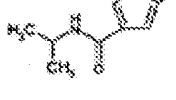
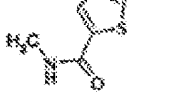
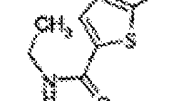
Ex. Nº	Método Sintético	R ¹	Z	R ²	Estereoquímica na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isómero com a menor massa salvo indicação em contrário
187	N		0	3,4-di- ClPh	RS	413,31	413
188	A		1	3,4-di- ClPh	RS	489,41	489

Tabela 6

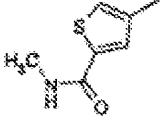
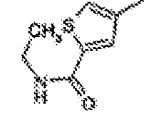
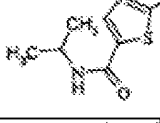
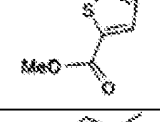
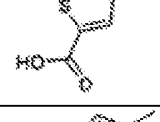
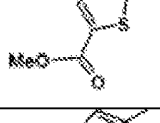
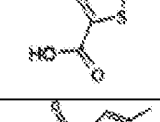
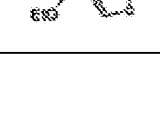


Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Este-reoq. na posição (*)	Este-reoq. na posição (**)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
41* *	D		3,4-di-ClPh	H	S	–	442,30	442
42	A		3,4-di-ClPh	H	S	–	470,36	470
43	D		3,4-di-ClPh	H	S	–	455,35	455
44	D		3,4-di-ClPh	H	S	–	469,37	469
45	D		3,4-di-ClPh	H	S	–	483,40	483
55	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	455,35	455

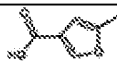
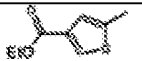
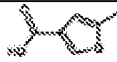
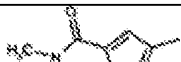
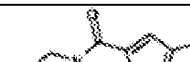
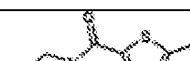
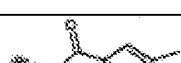
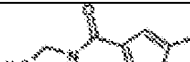
(Continuação)

Ex. N ^o	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Este- reoq. na posi- ção (*)	Este- reoq. na posi- ção (**)	Peso Mol. Calcula do (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
56	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	469,37	469
57	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	483,40	483
58	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	422,43	423
59	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	436,46	437
60	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	450,49	451
74	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	438,52	439
75	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	452,52	453
76	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	466,54	467

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R1	R2	R7	Este reoq na posição (*)	Este reoq. na posição (**)	Peso Mol. Calcu-lado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
77	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	438,52	439
78	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	452,52	453
79	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	466,54	467
80	A		3,4-di-FPh	H	S	–	439,48	440
81	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	425,45	426
82	A		3,4-di-FPh	H	S	–	439,48	440
83	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	425,45	426
84	A		3,4-di-ClPh	H	S	–	470,35	470

(Continuação)

Ex. N°	Método Sintético	R1	R2	R7	Este- reoq. na posi- ção (*)	Este- reoq. na posi- ção (**)	Peso Mol. Calcu- lado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
85	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	442,30	442
86	A		3,4-di-FPh	H	S	–	437,44	438
87	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	409,39	410
108	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	471,41	471
109	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	471,41	471
110	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	485,44	485
111	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	485,44	485
112	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	466,55	467
113	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	452,53	453
114	A+D		3,4-di-FPh	H	S	–	438,50	439

(Continuação)

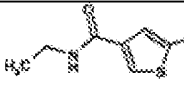
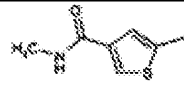
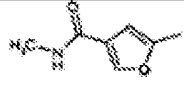
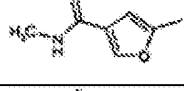
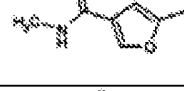
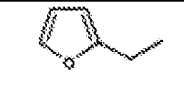
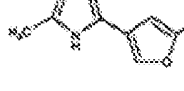
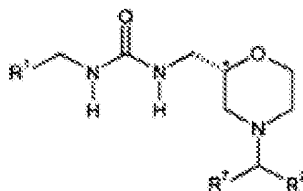
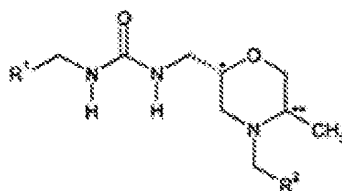
Ex. N ^o	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Este- reoq. na posi- ção (*)	Este- reoq. na posi- ção (**)	Peso Mol. Calcu- lado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
115	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	485,44	485
116	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	–	471,41	471
117	A+D		3,4-di-ClPh	Me	S	RS	469,37	469
118	A+D		3,4-di-ClPh	Me	S	R ou S	469,37	469
119	A+D		3,4-di-ClPh	Me	S	S ou R	469,37	469
120	A+D+ L		3,4-di-ClPh	H	S	–	466,33	466
165	F		3,4-di-ClPh	H	RS	–	412,32	412
169	A+J		3,4-di-ClPh	H	S	–	480,35	480
170	A+D+ K		3,4-di-ClPh	H	S	–	479,37	479
171	A+D+ K		3,4-di-ClPh	H	S	–	480,35	480

Tabela 7



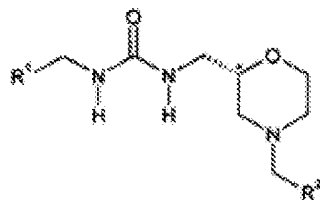
Ex. N°	Método Sintético	R ¹	R ²	R ⁷	Estereoq. na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
102	A		3,4-di-FPh	H	S	449,39	450
103	A		3,4-di-ClPh	H	S	482,30	482
185	F		3,4-di-ClPh	H	RS	488,42	488
186	F		3,4-di-ClPh	H	RS	412,32	412

Tabela 8



Ex. N°	Método Sintético	R¹	R²	Estereoq. na posição (*)	Estereoq. na posição (**)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H]⁺ do isômero de menor massa salvo indicação em contrário
181	A		3,4-di-ClPh	R	R	469,37	469
182	A		3,4-di-ClPh	S	R	469,37	469

Tabela 9



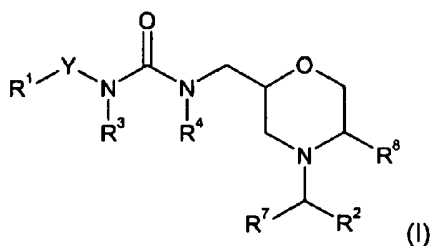
Ex. Nº	Método Sintético	R¹	R²	Estereoq. na posição (*)	Peso Mol. Calculado (como base livre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ do isómero de menor massa salvo indicação em contrário
183	F		3,4-di-ClPh	RS	462,38	462
184	A		3,4-di-ClPh	RS	448,36	448

Nas Tabelas de Exemplos 1 a 9, é para ser notado que os Exemplos 2, 3, 20, 29, 38, 39, 40, 138, 139 e 189 são sais de formato e os Exemplos 41 e 85 são sais de trietilamina.

Lisboa, 19 de Dezembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que:

R¹ representa 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(N,N-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilaminometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-2-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(N-pirrolidinacarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-metoxycarboniloxazol-2-ilo, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-(N-pirrolidinacarbonil)oxazol-2-ilo, 4-iso-propilaminocarboniloxazol-2-ilo, 1-metilcarbonilpirazol-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 5-aminocarbonilpiridin-3-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-ilo,

1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo,
 1-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo,
 2-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo,
 1-ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo,
 1-etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo,
 5-trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo,
 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-ilo,
 1-iso-butiltetrazol-5-ilo,
 4-(iso-propilaminocarbonil)tiofen-2-ilo,
 4-(metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo,
 4-(etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(isopropil)tetrazol-5-ilo,
 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo,
 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo,
 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxicarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 5-(5-metilisoxazol-3-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo,
 5-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 pirazin-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo,
 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(isopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 5-(etilaminocarbonilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo,
 3-(ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 3-(isopropil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,
 1-iso-propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo,
 5-metilisoxazol-3-ilo,
 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-(iso-propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
 2-carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)furan-5-ilo,
 2-(metilaminocarbonil)furan-5-ilo,

2-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo,
 pirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo,
 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo,
 3-(metilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(etilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(isopropilaminocarbonil)furan-5-ilo,
 3-(metilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 3-(etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 3-(dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo,
 4-(metilaminocarbonil)tiazol-2-ilo,
 4-(etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo,
 4-(dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo,
 4-(isopropilaminocarbonil)tiazol-2-ilo,
 4-(etoxicarbonil)tiazol-2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo,
 2-(metilaminocarbonil)tiofen-5-ilo,
 2-(etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo,
 2-(isso-propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo,
 2-(metilaminocarbonil)tiofen-4-ilo,
 2-(etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo,
 2-(isopropilaminocarbonil)tiofen-4-ilo,
 2-(metoxicarbonil)tiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo,
 2-(metoxicarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo,
 3-(etoxicarbonil)furan-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo,
 benzofuran-3-ilo, benzimidazol-2-ilo, ou
 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-5-ilo;

Y representa $-(CR_{na}R_{nb})_n-$;

R_{na} e R_{nb} são, cada, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;

n é um número inteiro desde 0 a 5;

R² representa arilo não substituído ou substituído ou heteroarilo não substituído ou substituído;

R³ e R⁴ representam, cada, hidrogénio;

R⁷ representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

R⁸ representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆;

e os seus sais ou solvatos;

com a condição de que os seguintes compostos são excluídos;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]ureia;

5-({[([4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil)amino]carbonil}-amino)metil)nicotinamida;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-5-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-indol-4-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(5-metilisoxazol-3-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(tien-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-tien-2-iletal)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(3-metoxiisotiazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-ilo)metil]ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-ilo)metil]ureia;

2-({[([4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil)amino]carbonil]-amino}-metil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

N-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-{[4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilo]metil}ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-({5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-ilo}metil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(2-furilmetil)ureia;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-ilo]metil}-N'-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilo]metil}ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(2-metil-2H-tetraazol-5-ilo)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-ilo)metil]ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-ureia;

N-{[(2S)-4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-il]metil}-N'-{[3-(4-metoxifenil)-isoxazol-5-ilo]metil}ureia, e;

N-{[4-(3,4-diclorobenzil)morfolin-2-ilo]metil}-N'-(pirazin-2-ilmetil)ureia.

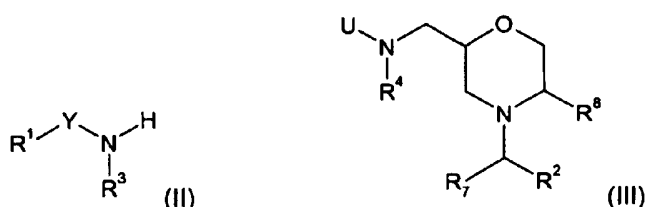
2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que R_{na} e R_{nb} são ambos hidrogénio.

3. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que n é 0, 1 ou 2.
4. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 3, em que n é 1 ou 2.
5. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^2 é fenilo substituído com cloro ou fluoro ou R^2 é tiofenilo substituído com cloro.
6. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 5, em que R^2 é 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorotiofen-5-ilo ou 4-fluorofenilo.
7. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^7 é hidrogénio ou metilo.
8. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 7, em que R^7 é hidrogénio.
9. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R^8 é hidrogénio ou metilo.
10. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 9, em que R^8 é hidrogénio.
11. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, seleccionada dos Exemplos.
12. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 11, seleccionado dos Exemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 93, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 139, 141, 142, 146, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 169, 170, 171, 181 e 182.

13. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 11, seleccionado dos Exemplos 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 24, 36, 38, 43, 44, 45, 49, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 97, 99, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 153, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 169, 170, 171 e 182.
14. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 11, seleccionado dos Exemplos 2, 10, 12, 16, 19, 21, 24, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 74, 75, 97, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 153, 155, 159, 164, 169, 170, 171 e 182.
15. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 11, seleccionado dos Exemplos 2, 12, 16, 19, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 74, 75, 97, 111, 113, 114, 115, 116, 159, 170 e 182.
16. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 que é
CCN(C)C(=O)Nc1ccc2c(c1)nc(CN(C)C(=O)Nc3ccc(cc3)C2)c2
 5-[[{[(2S)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-morfolinil}metil)amino]carbonil}amino)metil]-N-metil-3-furancarboxamida.

17. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 que é 5-[[{[(2S)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-morfolinil]metil}amino]carbonil}amino)metil]-N-etil-3-furancarboxamida.
18. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (II), com um composto de fórmula (III);



em que;

R^1 , Y, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 e R^2 são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (I) e U é um grupo formador de ureia;

e, daqui em diante, se necessário, é efectuado um ou mais dos seguintes passos opcionais:

- (i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);
- (ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;
- (iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

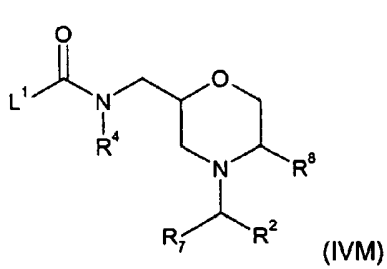
19. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, em que R^7 representa hidrogénio, cujo processo compreende a reacção de um composto fórmula (IV), em que R^7 é hidrogénio, com um composto de fórmula $R^1-Y-NCO$, em que R^1 e Y são como aqui definidos anteriormente e daqui em diante, se necessário, efectuado um ou mais dos seguintes passos opcionais:

(i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);

(ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;

(iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

20. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (IVM)



em que R^2 , R^4 , R^7 e R^8 são como aqui definidos anteriormente e L^1 é um grupo de saída ligado a uma resina, por exemplo, uma poliestireno ligado a resina, tipicamente, um grupo 4-tiofenoxilo ligado a resina Merrifield, com um composto

de fórmula (II) e, daqui em diante, se necessário, efectuar um ou mais dos seguintes passos opcionais:

(i) converter um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I);

(ii) remover qualquer grupo de protecção necessário;

(iii) preparar um sal ou solvato do composto assim formado.

21. Composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, para utilização como um agente terapêutico activo.
22. Composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, para utilização no tratamento de estados inflamatórios, e. g., asma ou rinite.
23. Utilização de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável, para a preparação de um medicamento, para o tratamento de estados inflamatórios, e. g., asma ou rinite.
24. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1 ou um seu sal ou solvato fisiologicamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais diluentes ou veículos fisiologicamente aceitáveis.

Lisboa, 19 de Dezembro de 2008

RESUMO

"DERIVADOS DE MORFOLINIL-UREIA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS"

Compostos de fórmula (I), em que: R1 representa heteroarilo substituído ou não substituído; Y representa $-(CR_n a R_n b)_n-$; Rna e Rnb são, cada, independentemente, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; n é um número inteiro de 0 a 5; R2 representa arilo substituído ou não substituído ou heteroarilo substituído ou não substituído; R3 e R4 representam, cada, independentemente, hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; R7 representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; R8 representa hidrogénio ou alquiloC₁₋₆; e os seus sais e solvatos; são antagonistas de CCR3 e, são assim, indicados como sendo úteis em terapia.

