República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020003477-0 A2

(22) Data do Depósito: 20/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020

(54) Título: COMPOSTOS E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 401/12; C07D 405/12; C07D 409/12; C07D 417/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/08/2017 US 62/548,301; 24/08/2017 SE 1730225-8.

(71) Depositante(es): ACADIA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ETHAN S. BURSTEIN; ROGER OLSSON; BJÖRN GUSTAV BORGSTRÖM; KARL ERIK JANSSON; NIKLAS PATRIK SKÖLD; HENRIK VON WACHENFELDT; LARISA YUDINA WAHLSTRÖM.

(86) Pedido PCT: PCT US2018000354 de 20/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/040107 de 28/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 19/02/2020

(57) Resumo: A presente revelação refere-se a compostos de acordo com a Fórmula (I) úteis para tratar doenças.

“COMPOSTOS E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA”

REFERÊNCIA CRUZADA

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório nº U.S. 62/548.301, depositado em 21 de agosto de 2017, e do Pedido nº SE 1730225-8, depositado em 24 de agosto de 2017, o conteúdo de cada um é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

CAMPO

[002] São fornecidos, no presente documento, compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para tratamento de doenças e afecções associadas à serotonina ao receptor 5-HT.

ANTECEDENTES

[003] A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) desempenha um papel significativo no funcionamento do corpo mamífero. No sistema nervoso central, 5-HT é um neurotransmissor e neuromodulador importante que é implicado em tais diversos comportamentos e respostas como dormir, comer, locomoção, perceber a dor, aprendizado e memória, comportamento sexual, controlar a temperatura corporal e pressão sanguínea. Na coluna espinhal, a serotonina desempenha um papel importante nos sistemas de controle dos nociceptores periféricos aferentes (Moulignier, *Rev. Neurol.* 150:3-15, (1994)). As funções periféricas nos sistemas cardiovascular, hematológico e gastrointestinal também foram atribuídas ao 5-HT. Foi constatado que 5-HT media uma variedade de efeitos contráteis, secretores e eletrofisiológicos incluindo contração de músculo liso vascular e não vascular e agregação de plaqueta. (Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Boullin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas, et al., *Serotonin and Behavior*, (1973)). O subtipo de receptor de 5-HT2A (também chamado de subclasse) é amplamente, no entanto, discretamente expressado no cérebro humano, incluindo muitas regiões corticais, límbicas e prosencefálica postuladas para serem envolvidas na modulação de funções cognitivas e afetivas superiores. Este subtipo de receptor também é expressado em plaquetas maduras em que o mesmo media, em parte, a agregação de plaqueta, uma das etapas iniciais no processo de trombose vascular.

[004] Considerando-se a ampla distribuição de serotonina dentro do

corpo, é compreensível que um enorme interesse em fármacos que afetam sistemas serotonérgicos existem (Gershon, et al*., The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al*., J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)). Os receptores de serotonina são membros de uma grande família de gene humano de proteínas e abrangência membranar que funcionam como transdutores de comunicação intracelular. Os mesmos existem na superfície de vários tipos de célula, incluindo neurônios e plaquetas, em que, mediante sua ativação por sua serotonina de aglutinante endógeno ou fármacos administrados exogenamente, os mesmos alteram sua estrutura conformacional e subsequentemente interagem com mediadores a jusante de sinalização celular. Muitos destes receptores, incluindo a subclasse de 5-HT2A, são receptores acoplados à G-proteína (GPCRs) que sinalizam através da ativação de proteínas de ligação de nucleotídeo de guanina (G-proteínas), resultando na geração ou inibição de segundas moléculas mensageiras como AMP cíclico, fosfatos de inositol e diacilglicerol. Essas segundas mensageiras, então modulam a função de uma variedade de enzimas intracelulares, incluindo quinases e canais de íon, que, por fim, afetam a excitabilidade e a função celular.

[005] Pelo menos 14 subtipos de receptor de 5-HT geneticamente distintos foram identificados e atribuídos a uma dentre sete famílias (5-HT1 a 7). Cada subtipo exibe uma distribuição exclusiva, preferência para vários aglutinantes, e correlação (ou correlações) funcional.

[006] A serotonina pode ser um componente importante em vários tipos de afecções patológicas como certos distúrbios psiquiátricos (depressão, agressividade, ataques de pânico, distúrbios compulsivos obsessivos, psicose, esquizofrenia, tendência suicida), certos distúrbios neurodegenerativos (demência tipo Alzheimer, Parkinsonismo, coreia de Huntington), anorexia, bulimia, distúrbios associados ao alcoolismo, acidentes vasculares cerebrais e enxaqueca (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology,* 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev*., 14:35 (1990)).

[007] Considerando-se a ampla distribuição de serotonina dentro do corpo e seu papel numa ampla faixa de processos fisiológicos e patológicos, é

compreensível que haja um enorme interesse em fármacos que afetam os sistemas serotonérgicos Gershon, et al*., The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al*., J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)).

[008] Os efeitos da serotonina são mediados por pelo menos 14 subtipos de receptor de 5-HT geneticamente distintos que foram identificados e atribuídos a uma de sete famílias (5-HT1-7). Cada subtipo exibe uma distribuição exclusiva, preferência para vários aglutinantes, e correlação (ou correlações) funcional. Os receptores de serotonina são membros de uma grande família de gene humano de proteínas e abrangência membranar que funcionam como transdutores de comunicação intracelular. Os mesmos existem na superfície de vários tipos de célula, incluindo neurônios e plaquetas, em que, mediante sua ativação por sua serotonina de aglutinante endógeno ou fármacos administrados exogenamente, os mesmos alteram sua estrutura conformacional e subsequentemente interagem com mediadores a jusante de sinalização celular. Muitos destes receptores, incluindo a subclasse de 5-HT2A, são receptores acoplados à G-proteína (GPCRs) que sinalizam através da ativação de proteínas de ligação de nucleotídeo de guanina (G-proteínas), resultando na geração ou inibição de segundas moléculas mensageiras como AMP cíclico, fosfatos de inositol e diacilglicerol. Essas segundas mensageiras, então modulam a função de uma variedade de enzimas intracelulares, incluindo quinases e canais de íon, que, por fim, afetam a excitabilidade e a função celular.

[009] O subtipo de receptor de 5-HT2A (também chamado de subclasse) é amplamente, no entanto, discretamente expressado no cérebro humano, incluindo muitas regiões corticais, límbicas e prosencefálica postuladas para serem envolvidas na modulação de funções cognitivas e afetivas superiores. Este subtipo de receptor também é expressado em plaquetas maduras em que o mesmo media, em parte, a agregação de plaqueta, uma das etapas iniciais no processo de trombose vascular.

[010] Os fármacos antipsicóticos mostraram interagir com um grande número de receptores neurotransmissores monoaminárgicos centrais, incluindo receptores dopaminárgicos, serotonérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminárgicos. É provável que os efeitos terapêuticos e adversos destes fármacos

sejam mediados por subtipos de receptores distintos. O alto grau de homologia genética e farmacológica entre estes subtipos de receptor tem dificultado o desenvolvimento de compostos seletivos quanto a subtipo, assim como a determinação do papel fisiológico ou patofisiológico normal de qualquer subtipo de receptor particular. Portanto, há uma necessidade de desenvolver fármacos que são seletivos para classes e subclasses de receptores individuais dentre receptores de neurotransmissor monoaminárgicos.

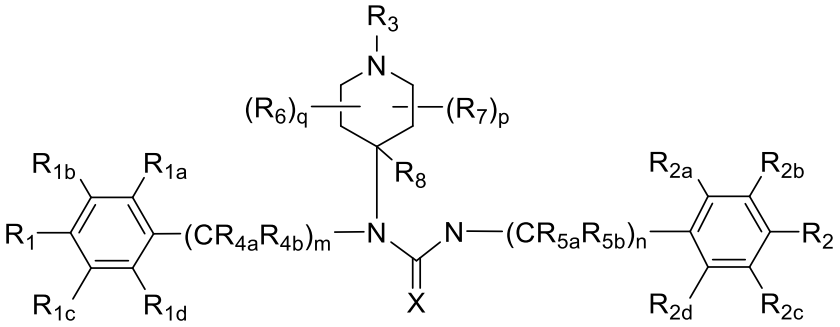
[011] A teoria prevalecente para o mecanismo de ação de fármacos antipsicóticos envolve antagonismo de receptores de D2 de dopamina. Infelizmente, é provável que o antagonismo de receptores de D2 de dopamina também media os efeitos colaterais extrapiramidais assim como alguns efeitos indesejados adicionais de terapias antipsicóticas como um agravamento de sintomas de depressão, anedonia e deficiência de processos cognitivos. O antagonismo de receptores de 5-HT2A é um mecanismo molecular alternativo para fármacos com eficácia antipsicótica, possivelmente através do antagonismo de transdução de sinal aumentada ou exagerada através de sistemas serotonérgicos. Os antagonistas de 5-HT2A são, portanto, bons candidatos para tratar psicose sem efeitos colaterais extrapiramidais ou outros efeitos indesejados associados ao bloqueio de receptores de D_2 de dopamina.

[012] Tradicionalmente, foi presumido que GPCRs como o receptor de 5-HT2A existem num estado quiescente exceto se ativado pela ligação de um agonista (um fármaco que ativa um receptor). Agora é observado que muitos, se não a maioria, dos receptores de monoamina de GPCR, incluindo receptores de serotonina, podem existir num estado parcialmente ativado na ausência de seus agonistas endógenos. Essa atividade basal aumentada (atividade constitutiva) pode ser inibida por compostos chamados de agonistas inversos. Tanto os agonistas quanto agonistas inversos têm atividade intrínseca num receptor, no sentido de que os mesmos, sozinhos, podem ativar ou desativar estas moléculas, respectivamente. Em contraste, antagonistas clássicos ou neutros competem contra agonistas e agonistas inversos por acesso ao receptor, porém, não têm a habilidade intrínseca para inibir respostas de receptor constitutivas ou basais elevadas.

[013] Consequentemente, há uma necessidade de novos compostos para produzir fármacos antipsicóticos que alvejam receptores de serotonina.

SUMÁRIO

[014] São fornecidos no presente documento compostos de acordo com a Fórmula (I),



(I),

[015] ou um sal, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco, estereoisômero farmaceuticamente aceitável e análogo deuterado do mesmo, em que:

[016] m e n são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3;

[017] p e q são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

[018] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que pelo menos um dentre R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} não é hidrogênio, em que R_{10} e R_{11}, independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, amino, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída;

[019] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, nitro, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila

não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenilóxi não substituído ou substituído, C_{2-6} alquinila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquinilóxi não substituído ou substituído, C_{1-8} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que R_2 não é hidrogênio, hidróxi ou benzilóxi; ou R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel;

[020] R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

[021] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio.

[022] R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída;

[023] R_7 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[024] R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[025] X é selecionado a partir de O ou S;

[026] Algumas modalidades divulgadas no presente documento se referem a um método para tratar uma doença num paciente que compreende

administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal, polimorfo ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável de um composto de acordo com a Fórmula (I), em que a doença é selecionada a partir do grupo consistindo em atividade hormonal anormal, doença de Alzheimer, demência por doença de Alzheimer, psicose por doença de Alzheimer, vício (álcool, cocaína, metanfetamina, nicotina e opioide), doença de Addison, ADHD, psicose por doença de Alzheimer, distúrbios afetivos, agressividade, agitação, acatisia, vício em álcool, abstinência de álcool, amenorreia, esclerose lateral amiotrófica, anedonia, anorexia, encefalite anti-NMDAR, ansiedade, distúrbios de apetite, asma, autismo, transtornos comportamentais, perturbações comportamentais associadas à demência, transtorno alimentar de Binge associado a transtorno de controle de impulso (ICD), transtorno bipolar, cegueira, transtorno de Borderline, transtorno de personalidade de Borderline, bradicinesia, bulimia, compras compulsivas associadas a ICD, arritmia cardíaca, acidentes vasculares cerebrais, doença de Charles Bonnet, êmese induzida por quimioterapia, autismo infantil, dor crônica, insônia crônica, vício em cocaína, transtornos cognitivos, dor craniofacial, transtorno da articulação temporomandibular (TMJ) / temporomandibular (TMD), doença de Cushing, ilusões, demência, demência com corpo de Lewy ou demência de corpo de Lewy, demência e psicose associada a doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), depressão, diabetes mellitus (não dependente de insulina, neuropatia periférica diabética, vício em drogas, visão dupla, síndrome de Down, discinesia, distimia, distonia, problema ejaculatório, enfisema, epilepsia, transtorno extrapiramidal, fibromialgia, fraqueza, ataxia de Friedrich, demência frontotemperal, apostas associadas a ICD, galactorreia, transtorno geral de ansiedade, glaucoma, perda ou afinamento de cabelo, alucinações, dor de cabeça, hemorroidas, doença de Huntington, hiperprolactinemia, hipertensão, hiperssexualidade associada a ICD, hipotensão, transtornos de hipoglutamateriga, transtorno de controle de impulsos, púrpura trombocitopênica idiopática, impotência, incontinência, pressão intraocular aumentada, infertilidade, dor inflamatória, insônia, isquemia, acidente vascular cerebral isquêmico, doença do corpo de Lewy (LBD), transtornos de aprendizagem, libido (diminuída), perda de libido, baixa fertilidade masculina, baixa mobilidade de

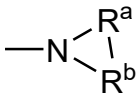
esperma, lúpus, doença de Machado-Joseph, depressão maior, mania, sintomas de menopausa, síndrome metabólica, vício em metanfetamina, enxaqueca, comprometimento cognitivo leve (MCI), tiques motores, demência multi-infarto, esclerose múltipla, transtorno de desenvolvimento multiplex, infarto do miocárdio, mioclonia, dor neuropática, transtorno neurodegenerativo, doença neuropsiquiátrico, vício em nicotina, sintomas não motores de doença de Parkinson selecionados dentre demência, depressão, apatia, alucinações, excesso de saliva (sialoreia), constipação, dor, problemas genitourinários e transtornos do sono, transtorno obsessivo compulsivo, fenômeno liga/desliga, vício em opioides, osteoporose, pancreatite, ataques de pânico, doença de Parkinson, demência por doença de Parkinson, psicose por doença de Parkinson, movimento periódico dos membros durante o sono (PLMS), doença vascular periférica, tumor da pituitária, neuralgia pós-herpético, paralisia supranucelar progressiva, doença de Príon, incluindo doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), prolactinoma, efeito pseudobulbar (PBA), lentidão psicomotora, psicose, psicoses secundárias a transtornos neurodegenerativos, transtornos psicossomáticos, depressão psicótica, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), doença de Raynaud, distrofia simpática reflexa, síndrome das pernas inquietas, doença da retina, transtornos esquizoafetivos, esquizofrenia, sintomas negativos de esquizofrenia, comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia, sepse, síndrome de serotonina, disfunção sexual, disfunção sexual associada a uso de antidepressivos, apneia do sono, transtornos do sono, insônia de manutenção do sono, transtorno de ansiedade social, lesão espinhal, atrofia espinocerebelar, tendência suicida, trombose, Acidente vascular cerebral hemorrágico trombótico, púrpura trombocitopênica trombótica, zumbido, cansaço, síndrome de Tourette, insônia temporária, lesão cerebral traumática, depressão resistente a tratamento, esquizofrenia resistente a tratamento, tremor, secura vaginal, vigília por vasospasmo, demência vascular, alucinações associadas à doença de Parkinson, ilusões associadas à doença de Parkinson; câncer, câncer cerebral, glioma, câncer pancreático, transtorno de desejo sexual hipoativo, diabetes mellitus tipo 2 em adultos com doença de Parkinson ou demência e fibrose hepática.

DESCRIÇÃO DETALHADA

DEFINIÇÕES

[027] A menos que definidos de outra forma, todos os termos científicos e da técnica utilizados no presente documento têm o mesmo significado, conforme é comumente entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Todas as patentes, os pedidos, pedidos publicados e outras publicações mencionadas no presente documento são incorporados a título de referência em sua totalidade. No caso em que há uma pluralidade de definições para um termo no presente documento, aquelas nesta seção prevalecem, salvo indicação em contrário.

[028] Como usado no presente documento, qualquer grupo (ou grupos) “R” como, sem limitação, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 e R_{10}, representa substituintes que podem ser fixados ao átomo indicado. Uma lista não limitante de grupos R inclui, mas sem limitações, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila e heteroaliciclila. Se dois grupos “R” são covalentemente ligados ao mesmo átomo ou a átomos adjacentes, então os mesmos podem ser “tomados em conjunto” ou “combinados” como definido no presente documento para formar um grupo cicloalquila, arila, heteroarila ou heteroaliciclila. Por exemplo, sem limitação, se R_a e R_b de um grupo NR_aR_b forem indicados como sendo “tomados em conjunto” ou “combinados”, isto significa que os mesmos são covalentemente ligados um ao outro em seus átomos terminais para formar um anel que inclui o nitrogênio:



[029] Como prontamente reconhecido pela pessoa versada, presume-se que qualquer dado átomo com valências insatisfeitas divulgado no texto, fórmulas, esquemas, exemplos e Figuras no presente documento tenha um número suficiente de átomos de hidrogênio para satisfazer a valência.

[030] Sempre que um grupo é descrito como sendo “não substituído ou substituído", se for substituído, o substituinte (ou substituintes) (que pode estar presente uma ou mais vezes, como 1, 2, 3 ou 4 vezes) é independentemente selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila,

cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos e os derivados protegidos dos mesmos.

[031] Sempre que um grupo, como um grupo alquila “não substituído ou substituído”, é descrito sem o uso de “não substituído ou substituído”, por exemplo “alquila” é entendido como uma “alquila não substituída”, exceto se o grupo for separadamente definido no presente documento com sendo capaz de portar substituintes. Por exemplo, C_{1-6} alquila significa uma alquila não substituída compreendendo 1 a 6 átomos de carbono.

[032] Quando um substituinte num grupo é considerado como sendo “substituído", o substituinte em si é substituído por um ou mais dos substituintes indicados. Quando o substituinte mencionado é substituído, isto significa que um ou mais átomos de hidrogênio no substituinte mencionado podem ser substituídos por um grupo (ou grupos) individual e independentemente selecionados a partir de deutério, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos, e os derivados protegidos dos mesmos. Os grupos de proteção que podem formar os derivados protetores dos substituintes acima são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser encontrados na referência Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[033] Como usado no presente documento, “C_m a C_n", “C_m-C_n” ou “C_{m-n}” em que “m” e “n” são números inteiros se refere ao número de átomos de carbono no grupo relevante. Ou seja, o grupo pode conter de “m” a “n”, inclusive,

átomos de carbono. Assim, por exemplo, um grupo “C_1 a C_6 alquila” se refere a grupos alquila que têm de 1 a 6 carbonos, ou seja, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$-, $CH_3CH(CH)_3CH_2$-, $CH_3CH(CH)_3CH_2$- e $(CH_3)_3C$-. Se nenhum “m” e “n” forem designados em relação a um grupo, a faixa mais ampla descrita nessas definições deve ser presumida.

[034] Como usado no presente documento, “alquila” se refere a um grupo de cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada que é totalmente saturado (sem ligações duplas ou triplas). O grupo alquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como “1 a 20” se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, “1 a 20 átomos de carbono” significa que o grupo alquila pode consistir em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, up to e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo “alquila”, em que nenhuma faixa numérica é designada). O grupo alquila também pode ser uma alquila de tamanho médio que tem 1 a 10 átomos de carbono, como “C_{1-6}”. O grupo alquila também pode ser uma alquila inferior que tem 1 a 4 átomos de carbono. O grupo alquila dos compostos pode ser designado como “C_1-C_4 alquila", “C_{1-4} alquila” ou designações similares. Apenas a título de exemplo, “C_1-C_4 alquila” ou “C_{1-4} alquila” indica que há um a quatro átomos de carbono na cadeia de alquila, isto é, a cadeia de alquila é selecionada a partir do grupo consistindo em metila, etila, propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, e t-butila. Típicos grupos alquila incluem, mas sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila terciária, pentila, hexila e similares. Quando substituído, o grupo (ou grupos) substituinte é um ou mais grupos individual e independentemente selecionados a partir de alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos e os derivados protegidos dos mesmos.

[035] Como usado no presente documento, o termo “opcionalmente”,

por exemplo, "opcionalmente deuterado" significa que o grupo pode ser não substituído ou substituído com um ou mais dos substituintes indicados, por exemplo, um ou mais hidrogênios podem ser substituídos por um ou mais deutérios.

[036] Como usado no presente documento, “alquenila” se refere a um grupo alquila que contém na cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada uma ou mais ligações duplas. Se mais de uma ligação dupla estiver presente, as ligações duplas podem ser conjugadas ou não conjugadas. O grupo alquenila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como “2 a 20” se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, “2 a 20 átomos de carbono” significa que o grupo alquenila pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, *etc.*, até e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo “alquenila” em que nenhuma faixa numérica é designada). Quando substituído, o grupo (ou grupos) substituinte é um ou mais grupos individual e independentemente selecionado a partir de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, mercapto, alquiltio, ciano, halogênio, nitro, haloalquila, haloalcóxi e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos e os derivados protegidos dos mesmos.

[037] Como usado no presente documento, “alquinila” se refere a um grupo alquila que contém na cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada uma ou mais ligações triplas. O grupo alquinila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (sempre que aparece no presente documento, uma faixa numérica como “2 a 20” se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, “2 a 20 átomos de carbono” significa que o grupo alquinila pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, *etc.*, até e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição também cubra a ocorrência do termo “alquinila” em que nenhuma faixa numérica é designada). Um grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído. Quando substituído, o substituinte (ou substituintes) pode ser selecionado a partir dos mesmos grupos divulgados acima em relação à substituição de grupo alquenila.

[038] Como usado no presente documento, “hetero” se refere a

heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre.

[039] Como usado no presente documento, “heteroalquila", sozinho ou em combinação com outro termo, se refere a um grupo alquila reto ou ramificado consistindo no número mencionado de átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono, como 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono e o átomo (ou átomos) de hidrogênio associado foram independentemente substituídos pelo mesmo ou por diferentes heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O átomo (ou átomos) de carbono sendo substituído pode estar no meio ou na extremidade do grupo alquila. Os exemplos de heteroalquila incluem, mas sem limitações, -S-alquila, -O-alquila, -NH-alquila, -alquileno-O-alquila, etc.

[040] Como usado no presente documento, “arila” se refere a um anel carbocíclico (todo de carbono) ou dois ou mais anéis fundidos (anéis que compartilham dois átomos adjacentes) que têm um sistema de pi-elétron totalmente deslocalizado. Os exemplos de grupos arila incluem, mas sem limitações, benzeno, naftaleno e azuleno. Um grupo arila pode ser substituído. Quando substituído, os átomos de hidrogênio são substituídos por grupo (ou grupos) substituinte que é um ou mais grupos independentemente selecionado de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituidos e os derivados protegidos os mesmos. Quando substituído, os substituintes num grupo arila podem formar um anel não aromático fundido ao grupo arila, incluindo um cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila e heterociclila.

[041] Como usado no presente documento, “heteroarila” se refere a um sistema de anel aromático (um sistema de anel com sistema de pi-elétron totalmente deslocalizado) monocíclico ou multicíclico, em que pelo menos um dos átomos no sistema de anel é um heterátomo, ou seja, um elemento diferente de carbono, incluindo, mas sem limitação, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os exemplos de “heteroarila” monocíclico incluem, mas sem limitações, furano, tiofeno, ftalazina,

pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, isoxazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol, oxadiazol e triazina. Os exemplos de “heteroarila” multicíclica incluem, mas sem limitações, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, purinas, benzofurano, benzotiofeno, benzopiranonas (por exemplo cumarina, cromona e isocumarina). Uma heteroarila pode ser substituída. Quando substituído, os átomos de hidrogênio são substituídos por grupo (ou grupos) substituinte que é um ou mais grupos independentemente selecionado de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, carbonila, tiocarbonila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituidos e os derivados protegidos os mesmos. Quando substituído, os substituintes num grupo heteroarila podem formar um anel não aromático fundido ao grupo arila, incluindo um cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila e heterociclila.

[042] Uma “aralquila” ou “arilalquila” é um grupo arila conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquileno. Os grupos alquileno e arila de uma aralquila podem ser substituídos. Os exemplos incluem, mas sem limitações, benzila, benzila substituída, 2-feniletila, 3-fenilpropila e naftilalquila. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior.

[043] Uma “heteroaralquila” ou “heteroarilalquila” é um grupo heteroarila conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquileno. Os grupos alquileno e heteroarila de heteroaralquila podem ser substituídos. Os exemplos incluem, mas sem limitações, 2-tienilmetila, 3-tienilmetila, furilmetila, tieniletila, pirrolilalquila, piridilalquila, isoxazolilalquila, pirazolilalquila e imidazolilalquila e seus substituintes assim como análogos benzofundidos. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior.

[044] Um “alquileno” é um grupo de conexão de cadeia reta, formando ligações para conectar fragmentos moleculares por meio de seus átomos de carbono terminais. O alquileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono. O alquileno

também pode ser um alquileno de tamanho médio que tem 1 a 10 átomos de carbono, como “C_{1-6}”. O alquileno também pode ser um alquileno inferior que tem 1 a 4 átomos de carbono. O alquileno pode ser designado como “C_1-C_4 alquileno”, “C_{1-4} alquileno” ou designações similares. Os exemplos não limitantes incluem, grupos metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-) e butileno (-$(CH_2)_4$-). No caso de metileno, os dois fragmentos conectados são conectados ao mesmo átomo de carbono. Um grupo alquileno inferior pode ser substituído.

[045] Como usado no presente documento, “heteroalquileno” sozinho ou em combinação com outro termo se refere a um grupo alquileno consistindo do número mencionado de átomos de carbono em que um ou mais dos átomos de carbono, como 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, são independentemente substituídos por heteroátomos iguais ou diferentes selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio. Os exemplos de heteroalquileno incluem, mas sem limitação -CH_2-O-, -CH_2-CH_2-O-, -CH_2-CH_2-CH_2-O-, -CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2- NH-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2- e similares.

[046] Como usado no presente documento, “alquilideno” se refere a um grupo divalente, como =CR’R’’, que é fixado a um carbono de outro grupo, formando uma ligação dupla. Os grupos alquilideno incluem, mas sem limitações, metilideno (=CH_2) e etilideno (=$CHCH_3$). Como usado no presente documento, “arilalquilideno” se refere a um grupo alquilideno em que R’ ou R’’ é um grupo arila. Um grupo alquilideno pode ser substituído.

[047] Como usado no presente documento, “alcóxi” se refere ao grupo –OR em que R é uma alquila, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, ciclopropóxi, 1-metiletóxi (isopropoxi), n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, amóxi, terc-amóxi e similares. Um alcóxi pode ser substituído.

[048] Como usado no presente documento, “alquiltio” se refere à fórmula –SR em que R é uma alquila é definida como acima, por exemplo, metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terc-butilmercapto e similares. Um alquiltio pode ser substituído.

[049] Como usado no presente documento, “arilóxi” e “ariltio” se

referem a RO- e RS-, em que R é uma arila como definido acima, por exemplo, fenóxi, naftalenilóxi, azulenilóxi, antracenilóxi, naftaleniltio, feniltio e similares. Tanto um arilóxi quanto ariltio podem ser substituídos.

[050] Como usado no presente documento, “alquenilóxi” se refere à fórmula –OR em que R é uma alquenila como definido acima, por exemplo, vinilóxi, propenilóxi, n-butenilóxi, iso-butenilóxi, sec-pentenilóxi, terc-pentenilóxi e similares. O alquenilóxi pode ser substituído.

[051] Como usado no presente documento, “acila” se refere a um hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila ou arila conectada como substituintes por meio de um grupo carbonila. Os exemplos incluem formila, acetila, propanoila, benzoila e acrila. Uma acila pode ser substituída.

[052] Como usado no presente documento, “cicloalquila” se refere a um sistema de anel hidrocarboneto mono ou multicíclico completamente saturado (sem ligações duplas). Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de uma forma fundida, em ponte ou espiroconectado. Os grupos cicloalquila podem variar de C_3 a C_{10}, como de C_3 a C_6. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído. Os grupos cicloalquila típicos incluem, mas sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e similares. Se substituído, o substituinte (ou substituintes) pode ser uma alquila ou selecionado a partir daqueles indicados acima em relação à substituição de um grupo alquila exceto se indicado de outro modo. Quando substituído, os substituintes num grupo cicloalquila podem formar um anel aromático fundido ao grupo cicloalquila, incluindo uma arila e uma heteroarila.

[053] Como usado no presente documento, “cicloalquenila” se refere a um grupo cicloalquila que contém uma ou mais ligações duplas no anel embora, se houver mais de uma, as mesmas não podem formar um sistema de pi-elétron totalmente deslocalizado no anel (ou p grupo seria “arila", como definido no presente documento). Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados de uma forma fundida, em ponte ou espiroconectado. Os grupos cicloalquenila podem variar de C_3 a C_{10}, como de C_3 a C_8 ou de C_5 a C_{10}. Por exemplo, C_{3-8} cicloalquenila inclui C_{4-8} cicloalquenila, C_{5-8} cicloalquenila ou C_{6-8} cicloalquenila. Um grupo cicloalquenila pode ser não substituído ou substituído.

Quando substituído, o substituinte (ou substituintes) pode ser uma alquila ou selecionado a partir dos grupos divulgados acima em relação à substituição de grupo alquila, exceto se indicado de outro modo. Quando substituído, os substituintes num grupo cicloalquenila podem formar um anel aromático fundido ao grupo cicloalquenila, incluindo uma arila e uma heteroarila.

[054] Como usado no presente documento, “cicloalquinila” se refere a um grupo cicloalquila que contém uma ou mais ligações triplas no anel. Quando composto por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos de uma forma fundida, em ponte ou espiroconectado. Os grupos cicloalquinila podem variar de C_8 a C_{12}. Um grupo cicloalquinila pode ser não substituído ou substituído. Quando substituído, o substituinte (ou substituintes) pode ser uma alquila ou selecionado a partir dos grupos divulgados acima em relação à substituição de grupo alquila, exceto se indicado de outro modo. Quando substituído, os substituintes num grupo cicloalquinila podem formar um anel aromático fundido ao grupo cicloalquinila, incluindo uma arila e uma heteroarila.

[055] Como usado no presente documento, “heteroalicíclico” ou “heteroaliciclila” se refere a um anel com 3 a 18 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os grupos heteroalicíclicos ou heteroaliciclila podem variar de C_2 a C_{10}, em algumas modalidades, podem variar de C_2 a C_9 e, noutras modalidades, pode variar de C_2 a C_8. O “heteroalicíclico” ou “heteroaliciclila” pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que podem ser unidos de uma forma fundida, em ponte ou espiroconectada; e os átomos de nitrogênio, carbono e enxofre no “heteroalicíclico” ou “heteroaliciclila” podem ser oxidados; o nitrogênio pode ser quaternizado; e os anéis também podem conter uma ou mais ligações duplas desde que não formem um sistema de pi-elétron totalmente deslocalizado ao longo de todos os anéis, os exemplos são 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, 3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, 2,3-di-hidrobenzo[d]oxazol, 2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazol, indolina e 1,3-di-hidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona e benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. Os grupos heteroaliciclila podem ser não substituídos ou substituídos. Quando substituídos, o substituinte (ou

substituintes) pode ser um ou mais grupos independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila, heteroaralquila, (heteroaliciclil)alquila, hidróxi, oxo, alcóxi, arilóxi, acila, éster, O-carbóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, silila, haloalquila, haloalcóxi, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos e os derivados protegidos dos mesmos. Os exemplos de tal “heteroalicíclico” ou “heteroaliciclila” incluem, mas sem limitações, azepinila, dioxolanila, imidazolinila, morfolinila, oxetanila, furanila, oxiranila, piperidinil *N*-óxido, piperidinila, piperazinil, pirrolidinila, piranila, 4-piperidonila, pirazolidinila, 2-oxopirrolidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila e tiamorfolinila sulfona. Quando substituído, os substituintes num grupo heteroaliciclila podem formar um anel aromático fundido ao grupo heteroaliciclila, incluindo uma arila e uma heteroarila.

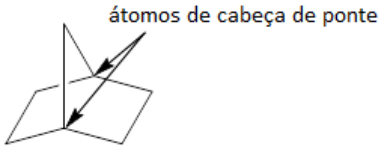
[056] Um “anel bicíclico fundido” se refere a um sistema de anel em que os dois anéis compartilham dois átomos adjacentes. Os dois anéis compartilham uma ligação covalente. Um exemplo de um anel bicíclico fundido é decalina.

[057] Um “anel espirobicíclico” se refere a um anel bicíclico em que os dois anéis compartilham um átomo.

[058] Um “sistema de anel em ponte” se refere a um sistema de anel em que dois anéis compartilham três ou mais átomos. Os dois átomos de cabeça de ponte são separados por uma ponte contendo pelo menos um átomo, um exemplo específico é norbornane, também conhecido como biciclo[2.2.1

[059] heptano. A estrutura de biciclo[2.2.1

[060] heptano é mostrada abaixo, também indicando os átomos de cabeça de ponte



.

[061] Uma “(cicloalquil)alquila” é um grupo cicloalquila conectado,

como um substituinte, por meio de um grupo alquileno. O alquileno e cicloalquila de uma (cicloalquil)alquila podem ser substituídos. Os exemplos incluem, mas sem limitações, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopropiletila, ciclopropilbutila, ciclobutiletila, ciclopropilisopropila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila, ciclo-hexilmetila, ciclo-hexiletila, ciclo-heptilmetila e similares. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior.

[062] Uma “(cicloalquenil)alquila” é um grupo cicloalquenila conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquileno. O alquileno e cicloalquenila de uma (cicloalquenil)alquila podem ser substituídos. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior.

[063] Uma “(cicloalquinil)alquila” é um grupo cicloalquinila conectado, como um substituinte, por meio de um grupo alquileno. O alquileno e cicloalquinila de uma (cicloalquinil)alquila podem ser substituídos. Em alguns casos, o grupo alquileno é um grupo alquileno inferior.

[064] Como usado no presente documento, “halo” ou “halogênio” se refere a F (flúor), Cl (cloro), Br (bromo) ou I (iodo).

[065] Conforme usado no presente documento, “haloalquila” se refere a um grupo alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio. Tais grupos incluem, mas sem limitações, clorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila e 1-cloro-2-fluorometila, 2-fluoroisobutila. Uma haloalquila pode ser substituída.

[066] Como usado no presente documento, “haloalcóxi” se refere a um grupo RO em que R é um grupo haloalquila. Tais grupos incluem, mas sem limitações, clorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi e 1-cloro-1-fluorometóxi, 2-fluoroisobutióxi. Um haloalcóxi pode ser substituído.

[067] Um grupo “O-carbóxi” se refere a um grupo “RC(=O)O-” em que R pode ser hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila, heteroaliciclila, aralquila ou (heteroaliciclil)alquila, como definido no presente documento. Um O-carbóxi pode ser substituído.

[068] Um grupo “C-carbóxi” se refere a um grupo “-C(=O)OR” em que R pode ser igual ao definido em relação a O-carbóxi. Um C-carbóxi pode ser substituído.

[069] Um grupo “tri-halometanossulfonila” se refere a um grupo “X_3CSO_2-” em que X é um halogênio.

[070] Uma ligação tracejada, ----- , representa uma insaturação opcional entre os átomos que formam a ligação. Essa ligação pode ser insaturada (por exemplo, C=C, C=N, C=O) ou saturada (por exemplo, C-C, C-N, C-O). Quando uma ligação tracejada está presente num sistema de anel, a mesma pode formar parte de um sistema de anel aromático.

[071] Um grupo “nitro” se refere a um grupo “$-NO_2$”.

[072] Um grupo “ciano” se refere a um grupo “-CN”.

[073] Um grupo “cianato” se refere a um grupo “-OCN”.

[074] Um grupo “isocianato” se refere a um grupo “-NCO”.

[075] Um grupo “tiocianato” se refere a um grupo “-SCN”.

[076] Um grupo “carbonila” se refere a um grupo “–C(=O)-”.

[077] Um grupo “tiocarbonila” se refere a um grupo “–C(=S)-”.

[078] Um grupo “oxo” se refere a um grupo “ =O”.

[079] Um grupo “hidróxi” ou grupo “hidroxila” se refere a um grupo “-OH”.

[080] Um grupo “isotiocianato” se refere a um grupo “ -NCS”.

[081] Um grupo “sulfinila” se refere a um grupo “-S(=O)-R” em que R pode ser igual ao definido em relação a O-carbóxi. Uma sulfinila pode ser substituída.

[082] Um grupo “sulfonila” se refere a um grupo “SO_2R” em que R pode ser igual ao definido em relação a O-carbóxi. Uma sulfonila pode ser substituída.

[083] Um grupo “S-sulfonamido” se refere a um grupo “$-SO_2NR_AR_B$” em que R_A e R_B independentemente um do outro podem ser iguais ao definido em relação ao grupo R como definido para O-carbóxi, ou combinados para formar um sistema de anel selecionado a partir do grupo consistindo em C_{3-8} cicloalquila substituída ou não substituída, C_{3-8} cicloalquenila substituída ou não substituída, heteroaliciclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída. Um S-sulfonamido pode ser substituído.

[084] Um grupo “N-sulfonamido” grupo se refere to a “$RSO_2N(R_A)$-“

grupo em que R e R_A independentemente um do outro pode ser igual ao definido em relação ao grupo R como definido para O-carbóxi. Um N-sulfonamido pode ser substituído.

[085] Um grupo “tri-halometanossulfonamido” se refere a um grupo “$X_3CSO_2N(R)$-“ com X como halogênio e R pode ser igual ao definido em relação a O-carbóxi. Um tri-halometanossulfonamido pode ser substituído.

[086] Um grupo “C-amido” se refere a um grupo “-$C(=O)NR_AR_B$” em que R_A e R_B independentemente um do outro podem ser iguais ao definido em relação ao grupo R como definido para O-carbóxi, ou combinados para formar um sistema de anel selecionado a partir do grupo consistindo em C_{3-8} cicloalquila substituída ou não substituída, C_{3-8} cicloalquenila substituída ou não substituída, heteroaliciclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída. Um C-amido pode ser substituído.

[087] Um grupo “N-amido” se refere a um grupo “$RC(=O)NR_A$-“ em que R e R_A independentemente um do outro pode ser igual ao definido em relação ao grupo R como definido para O-carbóxi. Um N-amido pode ser substituído.

[088] Um “éster” se refere a um grupo “–C(=O)OR” em que R pode ser igual ao definido em relação a O-carbóxi. Um éster pode ser substituído.

[089] Uma alcoxialquila inferior se refere a um grupo alcóxi conectado por meio de um grupo alquileno inferior. Uma alcoxialquila inferior pode ser substituída.

[090] Uma “amina” ou “amino” se refere a “RNH_2” (uma amina primária), “R_2NH” (uma amina secundária), “R_3N” (uma amina terciária). Um grupo amino pode ser substituído.

[091] Uma aminoalquila se refere a um grupo amino conectado por meio de um grupo alquileno inferior. Uma aminoalquila pode ser substituída.

[092] Como usado no presente documento “0” (zero), por exemplo, em conexão com um subscrito significa que está ausente. Por exemplo, -$(CH_2)_s$-C_{2-6} alquila, em que S pode ser “0” significa que o –(CH_2)- está ausente e o grupo restante é -C_{2-6} alquila.

[093] Qualquer grupo amina não substituído ou monossubstituído num composto no presente documento pode ser convertido numa amida, qualquer

grupo hidroxila pode ser convertido num éster e qualquer grupo carboxila pode ser convertido numa amida ou éster usando técnicas bem conhecidas àqueles versados na técnica (consultar, por exemplo, Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

[094] Conforme usado no presente documento, as abreviações de quaisquer grupos protetores, aminoácidos e outros compostos estão, exceto onde indicado em contrário, de acordo com seu uso comum, abreviações reconhecidas, a IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (consultar, Biochem. 11:942-944 (1972)).

[095] Como empregado no presente documento, os seguintes termos têm seu significado aceito na literatura de química.

[096] EtOAc Etilacetato

[097] DIEA N,N-di-isopropiletilamina

[098] HCl ácido clorídrico

[099] DMF N,N-dimetilformamida

[0100] THF tetra-hidrofurano

[0101] $CDCl_3$ clorofórmio-d

[0102] DMSO-D6 dimetilsulfóxido-d6

[0103] $MgSO_4$ sulfato de magnésio

[0104] $POCl_3$ oxicloreto de fósforo(V)

[0105] KOH hidróxido de potássio

[0106] NaOH hidróxido de sódio

[0107] Na_2SO_4 sulfato de sódio

[0108] K_2CO_3 carbonato de potássio

[0109] Na_2CO_3 carbonato de sódio

[0110] TFA ácido trifluoroacético

[0111] Boc *t*-butoxicarbonila

[0112] FMOC Fluorenilmetiloxicarbonila

[0113] FMOC-Cl cloreto de 9-Fluorenilmetoxicarbonila

[0114] TEOC 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila

[0115] equiv. equivalentes

[0116] min minutos

[0117] cat catalítico

[0118] HCl ácido clorídrico

[0119] HPLC cromatografia de líquido de alto desempenho

[0120] É entendido que, em qualquer composto divulgado no presente documento que tenha um ou mais estereocentros ou centros quirais, se uma estereoquímica absoluta não for expressamente indicada, então, cada centro pode ser independentemente de configuração de R ou configuração de S ou uma mistura das mesmas. Portanto, os compostos fornecidos no presente documento podem ser enantiomericamente puros ou ser misturas estereoisoméricas. Ademais, os compostos fornecidos no presente documento podem ser misturas escalêmicas. Adicionalmente, é entendido que, em qualquer composto que tem uma ou mais ligações duplas gerando isômeros geométricos que podem ser definidos como E ou Z, cada ligação dupla pode ser independentemente E ou Z ou uma mistura dos mesmos. Igualmente, todas as formas tautoméricas são também destinadas a serem incluídas.

[0121] Como usado no presente documento, "tautômero" e “tautomérico” se referem a formas alternadas de um composto divulgado no presente documento que difere na posição de um próton. Os exemplos não limitantes incluem tautômeros de enol-ceto e imina-enamina, ou as formas tautoméricas de grupos heteroarila contendo um átomo de anel fixado tanto a uma porção química de -NH- de anel quanto uma porção química de =N- de anel como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, isoxazóis e tetrazóis.

[0122] É entendido que isótopos podem estar presentes nos compostos descritos no presente documento. Cada elemento químico como representado numa estrutura de composto pode incluir qualquer isótopo do dito elemento. Por exemplo, num composto descrito no presente documento, um átomo de hidrogênio pode ser qualquer isótopo de hidrogênio, incluindo, mas sem limitação, hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério). Portanto, a referência, no presente documento, a um composto, engloba todas as formas isotópicas potenciais, exceto se o contexto claramente indicar de outro modo. Por exemplo, o termo “metila” inclui $–CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2D$, etc.

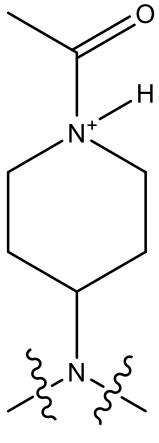
[0123] Como usado no presente documento, “sal farmaceuticamente

aceitável” se refere a um sal de um composto que não anula a atividade biológica e propriedades do composto. Os sais farmacêuticos podem ser obtidos por reação de um composto divulgado no presente documento com um ácido ou base. Os sais formados por base incluem, sem limitação, sal de amônio (NH_4^+); metal alcalino, como, sem limitação, sais de sódio ou potássio; terra alcalina, como, sem limitação, sais de cálcio ou magnésio; sais de bases orgânicas como, sem limitação, diciclo-hexilamina, piperidina, piperazina, metilpiperazina, N-metil-D-glucamina, dietilamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina; e sais com o grupo amino de aminoácidos como, sem limitação, arginina e lisina. Os sais à base de ácido úteis incluem, sem limitação, acetatos, adipatos, aspartatos, ascorbatos, benzoatos, butiratos, caprato, caproato, caprilato, camsilatos, citratos, decanoatos, formatos, fumaratos, gluconatos, glutarato, glicolatos, hexanoatos, lauratos, lactatos, maleatos, nitratos, oleatos, oxalatos, octanoatos, propanoatos, palmitatos, fosfatos, sebacatos, succinatos, estearatos, sulfatos, sulfonatos, como metanossulfonatos, etanossulfonatos, p-toluenossulfonatos, salicilatos, tartratos e tosilatos.

[0124] Os solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis são complexos de um composto com uma ou mais moléculas de solvente ou água, ou 1 a cerca de 100, ou 1 a cerca de 10, ou um a cerca de 2, 3 ou 4, moléculas de solvente ou água.

[0125] Como usado no presente documento, um “pró-fármaco” se refere a um composto que pode não ser farmaceuticamente ativo, porém, que é convertido num fármaco ativo mediante administração *in vivo*. O pró-fármaco pode ser projetado para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de um fármaco para mascarar efeitos colaterais ou toxicidade, para aprimorar o aroma de um fármaco ou para alterar outras características ou propriedades de um fármaco. Os pró-fármacos são frequentemente úteis porque podem ser mais fáceis para administrar que o fármaco parental. Por exemplo, podem estar biodisponíveis por administração oral enquanto o fármaco parental não está. O pró-fármaco também pode ter melhor solubilidade que o fármaco parental ativo em composições farmacêuticas. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco, seria um composto divulgado no presente documento, que é

administrado como um éster (o “pró-fármaco”) para facilitar a absorção através de uma membrana celular em que a solubilidade da água é prejudicial à mobilidade, porém, que, então, é metabolicamente hidrolisada a um ácido carboxílico (a entidade ativa) uma vez dentro da célula em que a -solubilidade em água é benéfica. Um exemplo adicional de um pró-fármaco pode ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido em que o peptídeo é metabolizado *in vivo* para liberar o composto parental ativo. Em virtude do conhecimento de processos farmacodinâmicos e metabolismo de fármaco *in vivo*, aqueles versados na técnica, uma vez que um composto farmaceuticamente ativo é conhecido, pode projetar pró-fármacos do composto (consultar, *por exemplo* Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392). Um exemplo específico de pró-fármacos se refere à formação de um nitrogênio básico compreendendo o grupo piperidila de Fórmula (I), em que o nitrogênio básico pode ser formado pela clivagem metabólica de um grupo fixado ao nitrogênio do grupo piperidila, formando um nitrogênio básico, por exemplo, como mostrado na Fórmula A. Os exemplos particulares são grupos acila e tosila fixados ao nitrogênio.



(A)

[0126] “Antifármaco” se refere a um composto ou composição atuando contra ou oposto a fármacos ilícitos ou seu uso. Os compostos do presente pedido podem atuar como antifármacos.

[0127] Como usado no presente documento, “modular” a atividade de um receptor significa ativar o mesmo, isto é, aumentar sua função celular em relação ao nível de base medido no ambiente particular em que é encontrado, ou desativar, isto é, diminuir sua função celular para menos que o nível de base medido

no ambiente em que é encontrado e/ou tornar o mesmo totalmente incapaz de realizar sua função celular, mesmo na presença de um parceiro de ligação natural. Um parceiro de ligação natural é uma molécula endógena que é um agonista para o receptor.

[0128] Um “agonista” é definido como um composto que aumenta a atividade basal de um receptor (isto é, transdução de sinal mediada pelo receptor).

[0129] Como usado no presente documento, “agonista parcial” se refere a um composto que tem uma afinidade para um receptor, porém, diferente de um agonista, quando ligado ao receptor suscita apenas um grau fracionário da resposta farmacológica normalmente associada ao receptor, mesmo se um grande número de receptores for ocupado pelo composto.

[0130] Um “agonista inverso” é definido como um composto, que reduz, ou suprime a atividade basal de um receptor, de modo que o composto não seja tecnicamente um antagonista mas, em vez disto, seja um agonista com atividade intrínseca negativa.

[0131] Como usado no presente documento, “antagonista” se refere a um composto que se liga a um receptor para formar um complexo que não gera qualquer resposta, como se o receptor estivesse desocupado. Um antagonista atenua a ação de um agonista num receptor. Um antagonista pode se ligar de modo reversível ou de modo irreversível, eliminando de modo eficaz a atividade do receptor permanentemente ou pelo menos até que o antagonista seja metabolizado ou dissociado ou seja, de outro modo, removido por um processo físico ou biológico.

[0132] Como usado no presente documento, um “indivíduo” se refere a um animal que é o objeto de tratamento, observação ou experimento. “Animal” inclui vertebrados e invertebrados de sangue frio ou quente como pássaros, peixe, crustáceos, répteis e, em particular, mamíferos. “Mamífero” inclui, sem limitação, camundongo; ratos; coelhos; cobaias; cachorros; gatos; ovelhas; cabras; vacas; cavalos; primatas, como macacos, chimpanzés e símios e, em particular, seres humanos.

[0133] Como usado no presente documento, um “paciente” se refere a um indivíduo que está sendo tratado por um profissional médico como um médico

ou um veterinário para tentar curar, ou pelo menos melhorar os efeitos de uma doença ou distúrbio particular ou para impedir até mesmo que a doença ou distúrbio ocorra.

[0134] Como usado no presente documento, um “carreador” se refere a um composto que facilita a incorporação de um composto em células ou tecidos. Por exemplo, sem limitação, sulfóxido de dimetila (DMSO) é um carreador utilizado comumente que facilita a absorção de muitos compostos orgânicos em células ou tecidos de um indivíduo.

[0135] Como usado no presente documento, um “diluente” se refere a um ingrediente numa composição farmacêutica que é desprovida de atividade farmacológica, porém, pode ser farmaceuticamente necessária ou desejável. Por exemplo, um diluente pode ser usado para aumentar o volume de um fármaco potente cuja massa é muito pequena para a fabricação ou administração. O mesmo também pode ser um líquido para a dissolução de um fármaco a ser administrado por injeção, ingestão ou inalação. Uma forma comum de diluente na técnica é uma solução aquosa tamponada como, sem limitação, solução salina tamponada com fosfato que simula a composição de sangue humano.

[0136] Como usado no presente documento, um “excipiente” se refere a uma substância inerte que é adicionada a uma composição farmacêutica para fornecer, sem limitação, volume, consistência, estabilidade, capacidade de ligação, lubrificação, capacidade de desintegração, etc., à composição. Um “diluente” é um tipo de excipiente.

[0137] Um "receptor" é destinado a incluir qualquer molécula presente dentro ou sobre a superfície de uma célula que pode afetar a fisiologia celular quando é inibido ou estimulado por um aglutinante. Tipicamente, um receptor compreende um domínio extracelular com propriedades de ligação de aglutinante, um domínio transmembranar que ancora o receptor na membrana celular, e um domínio citoplasmático que gera um sinal celular em resposta à ligação de aglutinante ("transdução de sinal"). Um receptor também inclui qualquer molécula intracelular que, em resposta à ligação gera um sinal. Um receptor também inclui qualquer molécula que tem a estrutura característica de um receptor, porém, sem aglutinante identificável. Adicionalmente, um receptor inclui um receptor truncado,

modificado, mutado ou qualquer molécula compreendendo sequências parciais ou a totalidade das sequências de um receptor.

[0138] "Aglutinante" se destina a incluir qualquer substância que interage com um receptor.

[0139] “Seletivo" ou "seletividade" é definida como a capacidade de um composto para gerar uma resposta desejada de um tipo, subtipo, classe ou subclasse de receptor enquanto gera menos ou pouca resposta de outros tipos de receptor. "Seletivo" ou "seletividade" de um ou mais subtipos particulares de um composto significa a capacidade de um composto para aumentar a atividade dos subtipos enquanto causa menos, pouco ou nenhum aumento na atividade de outros subtipos. A seletividade de um composto entre alvos de receptor pode, por exemplo, ser determinada pela razão de potências ou afinidades para aqueles alvos. Por exemplo, é dito que um composto é 10 vezes a seletividade para o Alvo 1 em relação ao Alvo 2 se o dito composto tem um pKi de 10 nM para o Alvo 1 e 100 nM para o Alvo 2. O dito composto, portanto, é 10 vezes mais potente no Alvo 1, isto é, é 10 vezes seletivo para o Alvo 1.

[0140] Como usado no presente documento, "IC50" se refere a uma quantidade, concentração ou dosagem de um composto de teste particular que alcança uma inibição de 50% de uma resposta máxima. A IC50 pode ser determinada usando um ensaio. O ensaio pode ser um ensaio de R-SAT® como descrito no presente documento, mas sem limitações, um ensaio de RSAT.

[0141] Como usado no presente documento, "EC50" se refere a uma quantidade, concentração ou dosagem de um composto de teste particular que suscita uma resposta dependente de dose a 50% de expressão máxima de uma resposta particular que é induzida, provocada ou potencializada pelo composto de teste particular, num ensaio que mede tal resposta como, mas sem limitação, ensaio de R-SAT® descrito no presente documento.

[0142] Como usado no presente documento, "pKi" se refere ao logaritmo negativo do Ki, a constante de dissociação de equilíbrio de um complexo de antagonista-receptor medido num ensaio de ligação de antagonista funcional ou radioaglutinante, por exemplo, ensaio de R-SAT® como descrito no presente documento.

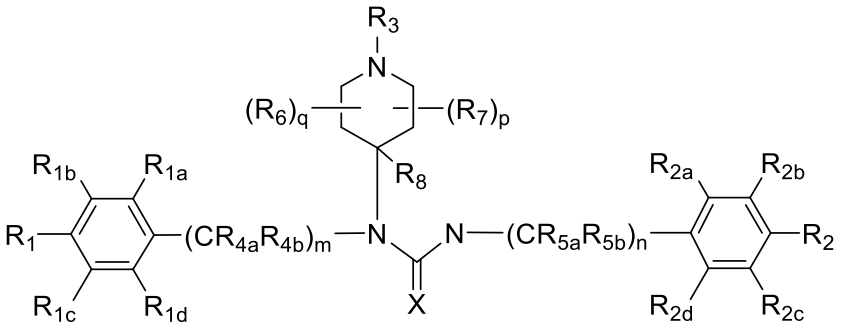
[0143] Como usado no presente documento, "coadministração" de compostos farmacologicamente ativos se refere à distribuição de duas ou mais entidades químicas separadas, independentemente de in vitro ou in vivo. A coadministração significa a distribuição simultânea de agentes separados; a distribuição simultânea de uma mistura de agentes; assim como a distribuição de um agente seguida pela distribuição de um segundo agente ou agentes adicionais. Os agentes que são coadministrados são tipicamente destinados a trabalhar em conjunto um com o outro.

[0144] O termo "uma quantidade eficaz" como usado no presente documento significa uma quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que suscita a resposta biológica ou medicinal num tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio ou paliação dos sintomas da doença sendo tratada.

[0145] Quando usado no presente documento, “prevenir/prevenção” não deve ser interpretado de modo a significar que uma afecção e/ou uma doença nunca possa ocorrer novamente após o uso de um composto ou composição farmacêutica de acordo com modalidades divulgadas no presente documento para alcançar a prevenção. Ademais, o termo não deve ser interpretado de modo a significar que uma afecção não possa ocorrer, pelo menos a alguma extensão, após tal uso para prevenir a dita afecção. Em vez disto, “prevenir/prevenção” se destina a significar que a afecção a ser prevenida, se ocorrer apesar de tal uso, será menos grave que sem tal uso.

COMPOSTOS

[0146] São fornecidos no presente documento compostos de acordo com as Fórmulas (I)



(I),

[0147] ou um sal, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco,

estereoisômero farmaceuticamente aceitável e análogo deuterado do mesmo, em que:

[0148] m e n são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3;

[0149] p e q são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

[0150] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino não substituído ou substituído, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que pelo menos um dentre R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} não é hidrogênio, em que R_{10} e R_{11}, independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, amino, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída;

[0151] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, nitro, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenilóxi não substituída ou substituída, C_{2-6} alquinila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquinilóxi não substituído ou substituído, C_{1-8} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que R_2 não é hidrogênio, hidróxi ou benzilóxi; ou R_2 e R_{2b}, ou R_2 e R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel; ou R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel; ou R_{2a} e R_{2b}, ou R_{2c} e R_{2d}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são

fixados formam um sistema de anel;

[0152] R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

[0153] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio.

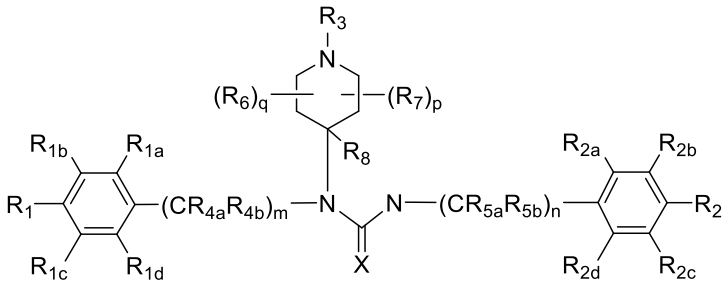
[0154] R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída; ou R_6 e R_3, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel; ou R_6 e R_3, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel;

[0155] R_7 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0156] R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0157] X é O ou S.

[0158] Também são fornecidos no presente documento compostos de acordo com as Fórmulas (I).



(I),

[0159] ou um sal, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco,

estereoisômero farmaceuticamente aceitável e análogo deuterado do mesmo, em que:

[0160] m e n são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3;

[0161] p e q são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

[0162] R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-SO_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que pelo menos um dentre R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} não é hidrogênio, em que R_{10} e R_{11}, independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, amino, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída;

[0163] R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que pelo menos um dentre R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} não é selecionado a partir de hidrogênio; ou R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel;

[0164] R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e

heteroarila substituída ou não substituída;

[0165] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio.

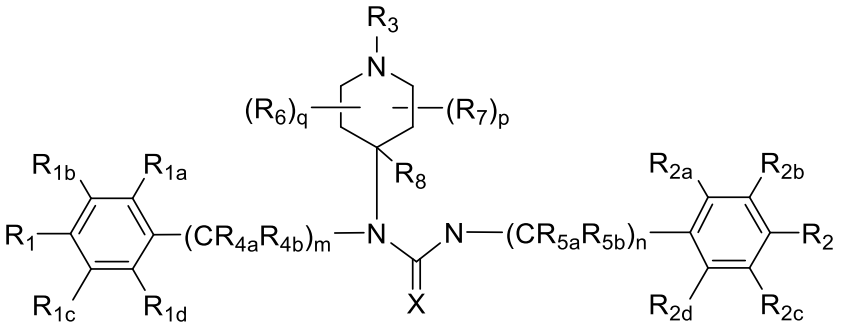
[0166] R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída;

[0167] R_7 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0168] R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0169] X é O ou S.

[0170] Também são fornecidos no presente documento compostos de acordo com as Fórmulas (I)



(I),

[0171] ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco e estereoisômero do mesmo, em que:

[0172] m e n são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3;

[0173] p e q são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

[0174] R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, -

$NR_{10}C(=O)R_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída,

[0175] R_{1d} é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que R_{10} e R_{11}, independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, amino, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída;

[0176] R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em deutério, amino, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenilóxi não substituído ou substituído, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; em que R_2 não é benzilóxi;

[0177] R_{2d} é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; ou

[0178] R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio e R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel heteroalicíclico ou heteroarila;

[0179] ou R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, e R_{2c} são hidrogênio e pelo menos um dentre R_{1d} e R_{2d} não é hidrogênio;

[0180] R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

[0181] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio;

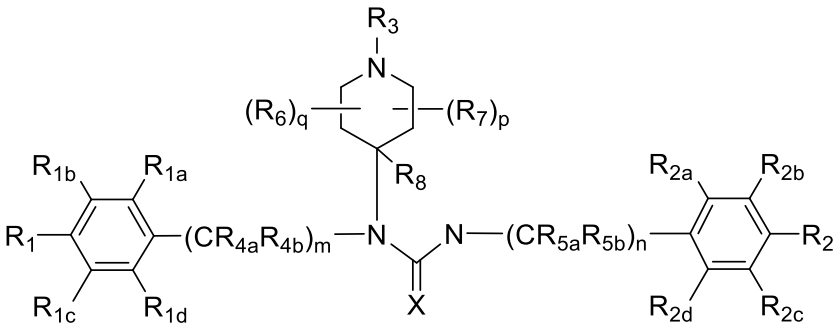
[0182] R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída; ou R_6 e R_3, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel;

[0183] R_7 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0184] R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0185] X é O ou S.

[0186] Também são fornecidos no presente documento compostos de acordo com as Fórmulas (I)



(I),

[0187] ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco e estereoisômero do mesmo, em que:

[0188] m e n são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3;

[0189] p e q são independentemente um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

[0190] R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída,

[0191] R_{1d} é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, amino, $-S(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{1-6} aminoalquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que R_{10} e R_{11}, independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, amino, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída;

[0192] R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em deutério,

amino, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenilóxi não substituído ou substituído, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; em que R_2 não é benzilóxi;

[0193] R_{2d} é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

[0194] e R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, e R_{2c} são hidrogênio e pelo menos um dentre R_{1d} e R_{2d} não é hidrogênio;

[0195] ou R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio e R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel heteroalicíclico ou heteroarila;

[0196] R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

[0197] R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio.

[0198] R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída;

[0199]R_7 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0200]R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

[0201]X é O ou S.

[0202]Em algumas modalidades R_1, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, amino, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(C_{1-4}$ alquil$)_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alquila, $-OC(=O)-C_{1-4}$ alquila, $-N(C_{1-4}$ alquil$)_2$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-4} cicloalquila, C_{3-4} cicloalquil-C_{1-3} alquila e análogos deuterados dos mesmos, por exemplo, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, amino, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$, $-OCF_3$ e $-CF_3$; e R_1 é selecionado a partir de halogênio, amino, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, metila, $-CD_3$, etila, $-CD_2CD_3$, n-propila opcionalmente deuterada, iso-propila opcionalmente deuterada, n-butila opcionalmente deuterada, iso-butila opcionalmente deuterada, n-pentila opcionalmente deuterada, 2-metil-butila opcionalmente deuterada, n-hexila opcionalmente deuterada, 2-metil-pentila opcionalmente deuterada, metóxi, $-OCD_3$, etóxi opcionalmente deuterado, n-propóxi opcionalmente deuterado, isopropóxi opcionalmente deuterado, n-butóxi opcionalmente deuterado, iso-butóxi opcionalmente deuterado, pentil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metil-butóxi opcionalmente deuterado, hexil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metilpentóxi opcionalmente deuterado, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, CDF_2 $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CH_2F$, 1,1,2,2-tetrafluorobutila e 1,1,1,2,2-pentafluorobutila.

[0203]Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, halogênio, amino, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, -

$NHC(=O)CH_3$, metila, $-CD_3$, metóxi, benzilóxi, dimetilamino, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, halogênio, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$, OCF_3 e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, halogênio, OCF_3 e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério e halogênio. Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio. Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, e R_{1c} são hidrogênio e R_{1d} é halogênio.

[0204]Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, C_{1-6} alquila, $-OCD_3$, C_{1-6} alcóxi, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$ e $–CH_2F$. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, metila, etila, $-OCD_3$, metóxi, etóxi, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$ e $–CH_2F$. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, metila, metóxi, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$ e $–CH_2F$. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$ e $–CH_2F$. Em algumas modalidades, R_1 é halogênio. Em algumas modalidades, R_1 é F ou Cl. Em algumas modalidades, R_1 é F.

[0205]Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b}, e R_{1c} são hidrogênio, e R_{1d} é deutério, halogênio, amino, SO_2NH_2, $-SO_2CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$, $-OCF_3$ e $-CF_3$; e R_1 é selecionado a partir de halogênio, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, como flúor, cloro e $-CF_3$.

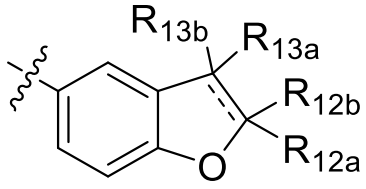
[0206]Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio e R_{1d} é hidrogênio ou flúor; e R_1 é selecionado a partir de flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, como flúor e $-CF_3$.

[0207]Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio e R_{1d} é flúor; e R_1 é selecionado a partir de flúor, cloro, metóxi e metila, como flúor.

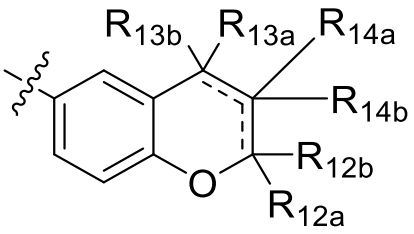
[0208]Em algumas modalidades, R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio, R_{1d} é halogênio, como flúor e R_1 é halogênio, como flúor, por exemplo, tanto R_1 quanto R_{1d} são flúor.

[0209]Em algumas modalidades, dois dentre R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, os outros são hidrogênio; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a} e R_{1b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, R_{1c} e R_{1d} são hidrogênio; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a} e R_{1c} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, R_{1b} e R_{1d} são hidrogênio; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$. Em algumas modalidades, R_{1a} e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio; R_1 é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, $-OCF_3$ e $-CF_3$.

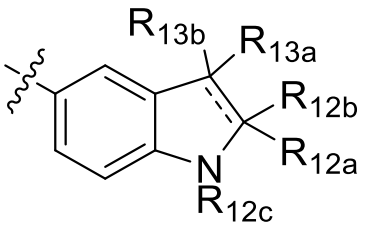
[0210]Em algumas modalidades, R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{3-4} cicloalquila, C_{3-4} cicloalquil-C_{1-3} alquila e análogos deuterados dos mesmos ou R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio e R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila aos quais os mesmos se fixam e os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel fundido bicíclico que tem as seguintes fórmulas:



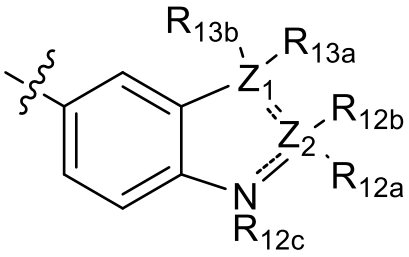
(III),



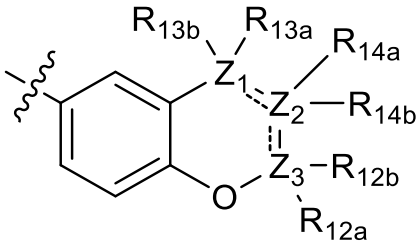
(IV),



(V),



(VI) ou



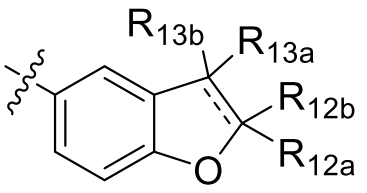
(VII),

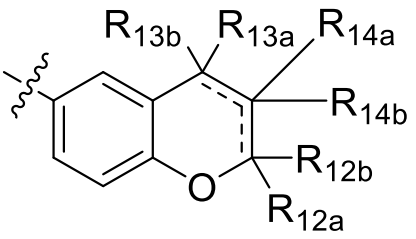
[0211] em que R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} e R_{14b} são independentemente ausentes ou selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi, e em que Z_1, Z_2 e Z_3 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em C, N, O e S, por exemplo, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, halogênio, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$,$-OCF_3$ e $-CF_3$; e R_2 é selecionado a partir de halogênio, amino, metila, $-CD_3$, etila, $-CD_2CD_3$, n-propila opcionalmente deuterada, iso-propila opcionalmente deuterada, n-butila opcionalmente deuterada, iso-butila opcionalmente deuterada, n-pentila opcionalmente deuterada, 2-metil-butila opcionalmente deuterada, n-hexila opcionalmente deuterada, 2-metil-pentila opcionalmente deuterada, metóxi opcionalmente deuterado, etóxi opcionalmente deuterado, n-propóxi opcionalmente deuterado, isopropóxi opcionalmente deuterado, alilóxi opcionalmente deuterado, prop-2-in-1-ilóxi opcionalmente deuterado, n-butóxi opcionalmente deuterado, iso-butóxi opcionalmente deuterado, terc-butóxi opcionalmente deuterado, pentil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metil-butóxi opcionalmente deuterado, hexil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metilpentóxi opcionalmente deuterado, ciclopropilóxi opcionalmente deuterado, ciclopropilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclopropiletóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclobutiletóxi opcionalmente deuterado, C_{1-6} haloalcóxi opcionalmente deuterado, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, -

$OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $–CF_2$, 1,1,2,2-tetrafluorobutila e 1,1,1,2,2-pentafluorobutila.

[0212] Em algumas modalidades, R_2 não é um grupo nitro.

[0213] Em algumas modalidades R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} independentemente are selecionad a partir do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalcóxi, C_{3-4} cicloalquila, C_{3-4} cicloalquil-C_{1-3} alquila e análogos deuterados dos mesmos ou R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio e R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são fixados formam um sistema de anel heteroalicíclico em que o sistema de anel formado tomado em conjunto com o grupo fenila ao qual o mesmo é fundido tem as seguintes fórmulas gerais

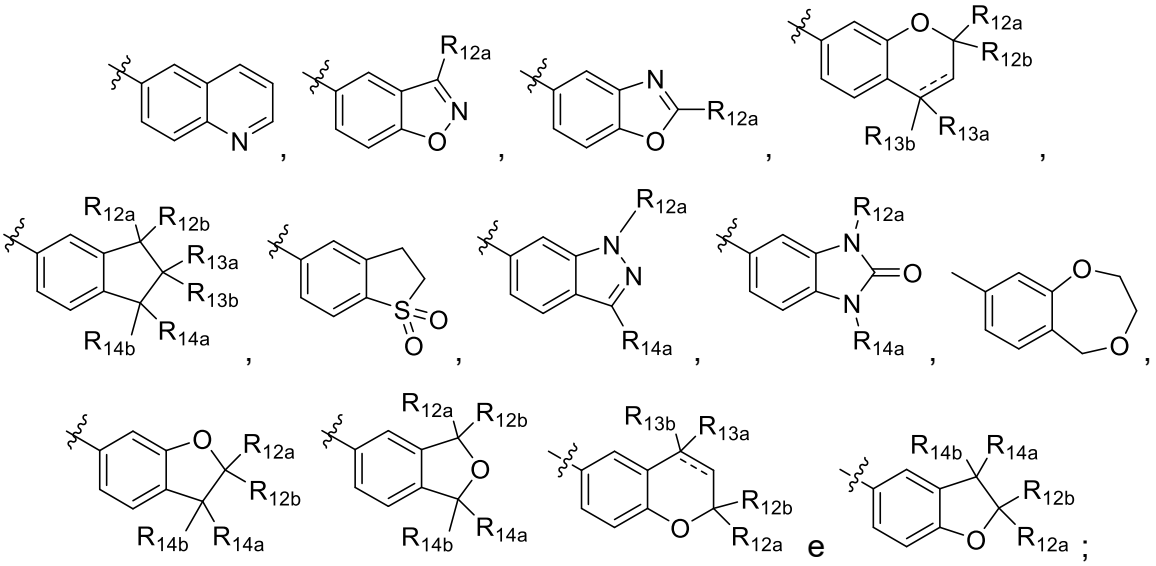
[0214] 

(III) ou 

(IV), em que R_{12a}, R_{12b}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} e R_{14b} independentemente são ausentes ou selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi, por exemplo, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, hidroxila, halogênio, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$,$-OCF_3$ e $-CF_3$; e R_2 é selecionado a partir de halogênio, metila, $-CD_3$, etila, $-CD_2CD_3$, n-propila opcionalmente deuterada, iso-propila opcionalmente deuterada, opcionalmente deuterado n-butila, iso-butila opcionalmente deuterada, n-pentila opcionalmente deuterada, 2-metil-butila opcionalmente deuterada, n-hexila opcionalmente deuterada, 2-metil-pentila opcionalmente deuterada, metóxi opcionalmente deuterado, etóxi opcionalmente deuterado, n-propóxi opcionalmente deuterado, isopropóxi opcionalmente deuterado, alilóxi opcionalmente deuterado, prop-2-in-1-ilóxi opcionalmente deuterado, n-butóxi opcionalmente deuterado, iso-butóxi opcionalmente deuterado, terc-butóxi opcionalmente deuterado, pentil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metil-butóxi opcionalmente deuterado, hexil-óxi opcionalmente deuterado, 4-metilpentóxi opcionalmente deuterado, ciclopropilóxi opcionalmente deuterado,

ciclopropilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclopropiletóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclobutiletóxi opcionalmente deuterado, opcionalmente deuterado C_{1-6} haloalcóxi, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CDF_2$ $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $-CF_2$, 1,1,2,2-tetrafluorobutila e 1,1,1,2,2-pentafluorobutila. R_2 não é um grupo nitro.

[0215] Em algumas modalidades, R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila aos quais os mesmos se fixam e os átomos aos quais os mesmos se fixam formam um sistema de anel fundido bicíclico selecionado a partir do grupo consistindo em:



[0216] em que R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a}, e R_{14b} são independentemente ausentes ou selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi.

[0217] Em algumas modalidades, o sistema de anel formado entre R_2 e R_{2b} é um anel de Fórmula (III), e tanto R_{12a} quanto R_{12b} são hidrogênio ou metila, e tanto R_{13a} quanto R_{13b} são hidrogênio ou metila.

[0218] Em algumas modalidades, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} são hidrogênio, R_{2d} é hidrogênio, flúor ou hidroxila, e R_2 é selecionado a partir de metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-oxi e 4-metilpentóxi.

[0219] Em algumas modalidades, R_2, desde que R_2 não forme um sistema de anel com R_{2b}, é selecionado a partir do grupo consistindo em $-OCD_3$, $-OC(CD_3)_3$, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-iloxi n-butóxi, iso-

butóxi, terc-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi, 4-metoxibutóxi, 2-hidroxiletóxi, 1,2-di-hidroxietila, 2-hidroxi-2,3-dimetilbutóxi, fenóxi, -OCF_3 e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi.

[0220] Em algumas modalidades, R_2, desde que R_2 não forme um sistema de anel com R_{2b}, é selecionado a partir do grupo consistindo em metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-iloxi n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, -OCF_3 e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi.

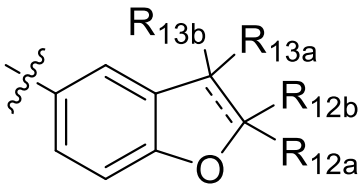
[0221] R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila aos quais os mesmos se fixam e os átomos aos quais são fixados formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída.

[0222] Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em deutério, halogênio, metila, -CD_3, metóxi, -OCD_3, -OCF_3 e -CF_3; ou R_2 e R_{2d} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em deutério, halogênio, metila, -CD_3, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, -OCD_3, -OCF_3, ciclopropilóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi e -CF_3.

[0223] Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são flúor, e R_2 é C_{1-6} alcóxi, como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi e 4-metilpentóxi. Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são flúor e R_2 é n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilmetóxi ou ciclopropilóxi.

[0224] Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são flúor e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio; R_2, desde que R_2 não forme um sistema de anel com R_{2b}, é selecionado a partir do grupo consistindo em metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi,

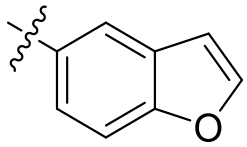
alilóxi, prop-2-in-1-ilóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi, 4-metoxibutóxi, 2-hidroxietóxi, 1,2-di-hidroxietila, -OCF_3 e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi; e R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila ao quais se fixam e os átomos aos quais são fixados formam um sistema de anel fundido bicíclico, que tem a seguinte general fórmula:

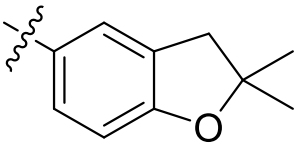


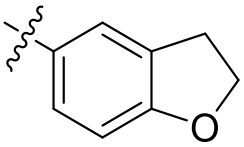
(III),

[0225] em que R_{12a} e R_{12b} são hidrogênio ou metila, e tanto R_{13a} quanto R_{13b} são hidrogênio ou metila, e R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio.

[0226] Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são flúor e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, terc-butóxi, n-butóxi, iso-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi e 2,2-difluoroetóxi e R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com os átomos aos quais são fixados formam um sistema de anel heteroalicíclico em que o sistema de anel formado, tomado em conjunto com o grupo fenila ao qual é fundido, tem as seguintes fórmulas



(IIIa),


(IIIb), e


(IIIc), e R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio.

[0227] Em algumas modalidades R_1 e R_{1d} são flúor e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em n-propóxi, isopropóxi, iso-butóxi e ciclopropilóxi.

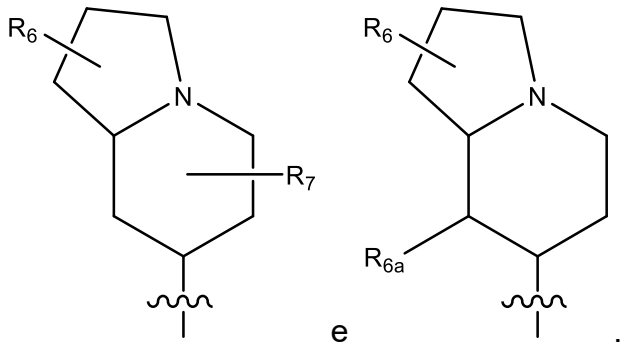
[0228] Em algumas modalidades, R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, C_{1-6} alcóxi substituído ou não substituído, -$(CH_2)_s$-C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída, -$(CH_2)_s$-C_{2-5} heteroaliciclila substituída ou não substituída, -$(CH_2)_s$-C_{2-5}

heteroarila substituída ou não substituída e -$(CH_2)_s$-C_{5-6} arila substituída ou não substituída, em que cada s é selecionado a partir de 0, 1, 2 e 3. R_3 poderia ser, por exemplo, hidrogênio, metila, -CD_3, etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, -$CDCD_3CD_3$ e –$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e –$(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,R_{9b} e R_{9c} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3.

[0229] Em algumas modalidades, R_3 é hidrogênio ou metila.

[0230] Em algumas modalidades, R_1 e R_{1d} são flúor e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila ao qual se fixam e os átomos aos quais são fixados formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída e R_3 é hidrogênio ou metila.

[0231] Em algumas modalidades, R_3 é tomado em conjunto com um R_6 ou R_7, que é fixado a um átomo de carbono adjacente ao átomo de nitrogênio para formar um sistema de anel heteroalicíclico de acordo com as seguintes fórmulas:



e .

[0232] Opcionalmente, os sistemas de anel heteroalicíclicos formados podem compreender substituintes de R_6 e/ou R_7 adicionais, como mostrado acima.

[0233] Em algumas modalidades, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, metila e –CF_3, por exemplo, R_{4a}, R_{4b} e R_{5a} são hidrogênio e R_{5b} é metila ou hidrogênio; ou R_{4a}, R_{5a} e R_{5b} são hidrogênio e R_{4b} é metila ou hidrogênio.

[0234] Em algumas modalidades, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio,

metila e $–CF_3$, por exemplo, R_{4a}, R_{4b} e R_{5a} são hidrogênio e R_{5b} é metila, $-CF_3$ ou hidrogênio; ou R_{4a}, R_{5a} e R_{5b} são hidrogênio e R_{4b} é metila, $-CF_3$ ou hidrogênio.

[0235] Em algumas modalidades, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são hidrogênio.

[0236] Em algumas modalidades, R_6 é ausente (por exemplo, quando uma insaturação, se presente, ou quando q é 0) ou selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, por exemplo, deutério, halogênio, metila e metóxi.

[0237] Em algumas modalidades, R_6 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, por exemplo, deutério, halogênio, metila e metóxi.

[0238] Em algumas modalidades, R_6 é flúor e q é 1.

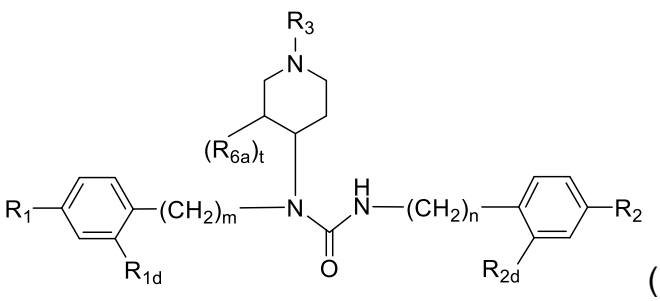
[0239] Em algumas modalidades, R_7 é ausente (por exemplo, quando p é 0, ou quando uma insaturação está presente) ou selecionado a partir de hidrogênio, deutério, halogênio e C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, por exemplo, hidrogênio, flúor e metila. Portanto, em algumas modalidades, p é 0.

[0240] Em algumas modalidades, R_8 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, metila, etila, propila, metóxi, etóxi, C_{1-2-} haloalquila e C_{1-2-} haloalcóxi, por exemplo, hidrogênio, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ e $–OCHF_2$.

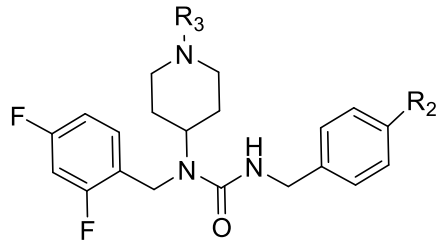
[0241] Em algumas modalidades, X é O.

[0242] Em algumas modalidades m e n independentemente são selecionados a partir do grupo consistindo em 0 e 1, por exemplo, m é 1 e n é 0 ou 1.

[0243] Algumas modalidades se referem a compostos de acordo com a Fórmula (IIa ou IIb)



(IIa),



(IIb**),**

[0244] ou um sal, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco, estereoisômero farmaceuticamente aceitável e análogo deuterado do mesmo, em que

[0245] m é 1;

[0246] n é 0 ou 1;

[0247] R_1 e R_{1d} são, ambos, halogênio, como flúor;

[0248] R_2 é C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-iloxi n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, $-OCF_3$ e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi;

[0249] R_{2d} é hidrogênio;

[0250] R_3 é hidrogênio, metila ou etila;

[0251] t é 0 ou 1; e quando t é 1, então, R_{6a} é halogênio como flúor.

[0252] Algumas modalidades se referem a compostos de acordo com a Fórmula (IIa) ou (IIb), ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco e estereoisômero do mesmo, em que

[0253] m é 1;

[0254] n é 0 ou 1;

[0255] R_1 e R_{1d} são, ambos, halogênio, como flúor, ou R_1 é flúor e R_{1d} é hidrogênio ou hidroxila;

[0256] R_2 é C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-iloxi n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentil-óxi, 4-metil-butóxi, hexil-óxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, $-OCF_3$ e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi; R_{2d} é hidrogênio, flúor ou hidroxila; em que pelo menos um dentre R_{1d} e R_{2d} não é hidrogênio, por

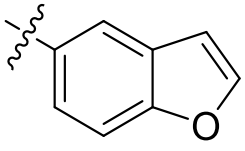
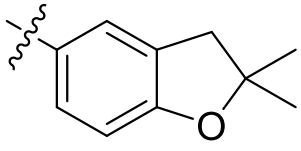
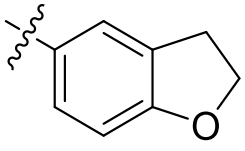
exemplo, R_{2d} é hidrogênio e R_{1d} é halogênio;

[0257] R_3 é hidrogênio, metila ou etila;

[0258] t é 0 ou 1; e quando t é 1, então, R_{6a} é halogênio como flúor; e

[0259] Em algumas modalidades de Fórmulas (IIa) ou (IIb), R_3 é metila.

[0260] Em algumas modalidades de Fórmulas (IIa) ou (IIb), R_2 é etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, isobutoxi e 2-fluoroetóxi, ou R_2 é compreendido num anel tomado em conjunto com o anel fenila ao qual é fixado e os átomos aos quais é fixado formam um sistema de anel fundido bicíclico, que tem as seguintes fórmulas:

 (IIIa),  (IIIb) e  (IIIc).

[0261] Em algumas modalidades, o composto é 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-(4-(terc-butoxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-(2,4-difluorobenzil)-3-(4-etoxibenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-(4-ciclopropoxibenzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-(2,4-difluorobenzil)-3-(4-(2-fluoroetoxi)benzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-(4-(aliloxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ou 3-(benzofuran-5-ilmetil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia.

[0262] Em algumas modalidades, o composto é 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia; 3-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia; 3-{[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-

metilpiperidin-4-il)ureia; 3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; 3-(4-(aliloxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-[(1-benzofuran-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(3-fluoropropoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia.

[0263] Em algumas modalidades, R_{1d} é F, e R_1 é metila, Cl ou F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8 são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0 ou 1; X é O; e R_3 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, metila, -CD_3. etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, ciclopropila, -$CDCD_3CD_3$, –$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e –$(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,$R_{9b,}$ e R_{9c} são independentemente hidrogênio ou C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3.

[0264] Em algumas modalidades, R_{1d} é F, e R_1 é metila, Cl ou F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8 são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0; X é O; e R_3 é hidrogênio ou metila.

[0265] Em algumas modalidades R_{1d} e R_1 são, cada um, F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8, quando presentes, são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0; X é O; e R_3 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, metila, -CD_3, etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, ciclopropila, -$CDCD_3CD_3$, –

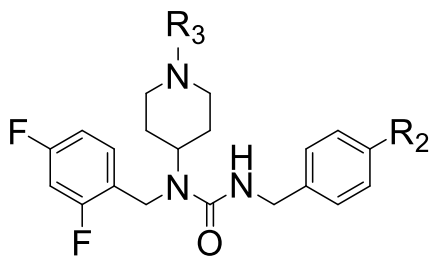
$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e $–(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,$R_{9b,}$ e R_{9c} são independentemente hidrogênio ou C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2 e 3.

[0266] Em algumas modalidades, R_{1d} e R_1 são, cada um, F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8, quando presentes, são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0; X é O; e R_3 é hidrogênio ou metila.

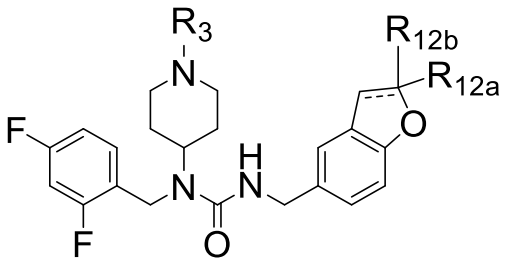
[0267] Em algumas modalidades, R_{1d} e R_1 são, cada um, F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8, quando presentes, são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0; X é O; R_3 é hidrogênio ou metila; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropoxi e 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila ao qual se fixam e os átomos aos quais são fixados formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída.

[0268] Em algumas modalidades, R_{1d} e R_1 são, cada um, F; R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são, cada um, hidrogênio; R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8, quando presentes, são, cada um, hidrogênio; m e n são, cada um, 1, e p e q são, cada um, 0; X é O; R_3 é hidrogênio ou metila; e R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi e 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, tomados em conjunto com o anel fenila ao qual se fixam e os átomos aos quais são fixados formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída.

[0269] Algumas modalidades se referem a compostos de acordo com as Fórmulas (Va) ou (Vb),



(Va) ou

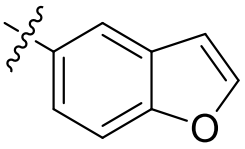
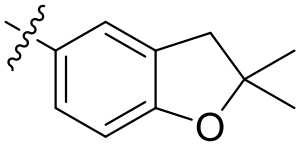
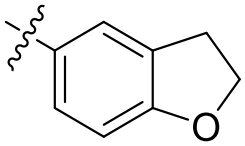


(Vb)

[0270] ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, polimorfo, pró-fármaco e estereoisômero do mesmo, em que R_2 é selecionado a partir do grupo consistindo em C_{1-6} alcóxi substituído ou não substituído; R_3 é hidrogênio ou metila e R_{12a} e R_{12b} são iguais e selecionados a partir de hidrogênio ou metila.

[0271] Em algumas modalidades da Fórmula (Va) R_2 é etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi e 2,2-difluoroetóxi.

[0272] Em algumas modalidades de Fórmula (Va), R_2 é n-propóxi, isopropóxi, iso-butóxi e ciclopropilóxi.

[0273] Em algumas modalidades de Fórmula (Vb), o sistema de anel bicíclico é selecionado a partir de, tem as seguintes fórmulas:  (IIIa),  (IIIb) e  (IIIc).

[0274] Em certas modalidades, um composto fornecido no presente documento tem inibição de % de hERG menor que 65%. Em algumas modalidades, a inibição de % de hERG é menor que 50%. Em certas modalidades, um composto fornecido no presente documento tem inibição de % de hERG menor que 40%, como menos que 30%.

[0275] Em certas modalidades, um composto fornecido no presente documento tem inibição de % de hERG menor que 65% e uma pKi de 5-HT2A de 8,4 ou mais. Em algumas modalidades, a inibição de % de hERG é menor que 50%. Em certas modalidades, um composto fornecido no presente documento tem inibição de % de hERG menor que 40%, como menos que 30% e uma pKi de 5-

HT2A de 8,4 ou mais.

[0276] Algumas modalidades divulgadas no presente documento se referem a um método para tratar uma doença num paciente que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, sal, polimorfo ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável de um composto de acordo com as Fórmulas (I) e (II), em que a doença é selecionada a partir do grupo consistindo em atividade hormonal anormal, doença de Alzheimer, demência por doença de Alzheimer, psicose por doença de Alzheimer, vício (álcool, cocaína, metanfetamina, nicotina e opioide), doença de Addison, ADHD, psicose por doença de Alzheimer, distúrbios afetivos, agressividade, agitação, acatisia, vício em álcool, abstinência de álcool, amenorreia, esclerose lateral amiotrófica, anedonia, anorexia, encefalite anti-NMDAR, ansiedade, distúrbios de apetite, asma, autismo, transtornos comportamentais, perturbações comportamentais associadas à demência, transtorno alimentar de Binge associado a transtorno de controle de impulso (ICD), transtorno bipolar, cegueira, transtorno de Borderline, transtorno de personalidade de Borderline, bradicinesia, bulimia, compras compulsivas associadas a ICD, arritmia cardíaca, acidentes vasculares cerebrais, doença de Charles Bonnet, êmese induzida por quimioterapia, autismo infantil, dor crônica, insônia crônica, vício em cocaína, transtornos cognitivos, dor craniofacial, transtorno da articulação temporomandibular (TMJ) / temporomandibular (TMD), doença de Cushing, ilusões, demência, demência com corpo de Lewy ou demência de corpo de Lewy, demência e psicose associada a doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), depressão, diabetes mellitus (não dependente de insulina, neuropatia periférica diabética, vício em drogas, visão dupla, síndrome de Down, discinesia, distimia, distonia, problema ejaculatório, enfisema, epilepsia, transtorno extrapiramidal, fibromialgia, fraqueza, ataxia de Friedrich, demência frontotemperal, apostas associadas a ICD, galactorreia, transtorno geral de ansiedade, glaucoma, perda ou afinamento de cabelo, alucinações, dor de cabeça, hemorroidas, doença de Huntington, hiperprolactinemia, hipertensão, hiperssexualidade associada a ICD, hipotensão, transtornos de hipoglutamateriga, transtorno de controle de impulsos, púrpura trombocitopênica idiopática, impotência, incontinência, pressão intraocular

aumentada, infertilidade, dor inflamatória, insônia, isquemia, acidente vascular cerebral isquêmico, doença do corpo de Lewy (LBD), transtornos de aprendizagem, libido (diminuída), perda de libido, baixa fertilidade masculina, baixa mobilidade de esperma, lúpus, doença de Machado-Joseph, depressão maior, mania, sintomas de menopausa, síndrome metabólica, vício em metanfetamina, enxaqueca, comprometimento cognitivo leve (MCI), tiques motores, demência multi-infarto, esclerose múltipla, transtorno de desenvolvimento multiplex, infarto do miocárdio, mioclonia, dor neuropática, transtorno neurodegenerativo, doença neuropsiquiátrico, vício em nicotina, sintomas não motores de doença de Parkinson selecionados dentre demência, depressão, apatia, alucinações, excesso de saliva (sialoreia), constipação, dor, problemas genitourinários e transtornos do sono, transtorno obsessivo compulsivo, fenômeno liga/desliga, vício em opioides, osteoporose, pancreatite, ataques de pânico, doença de Parkinson, demência por doença de Parkinson, psicose por doença de Parkinson, movimento periódico dos membros durante o sono (PLMS), doença vascular periférica, tumor da pituitária, neuralgia pós-herpético, paralisia supranucelar progressiva, doença de Príon, incluindo doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), prolactinoma, efeito pseudobulbar (PBA), lentidão psicomotora, psicose, psicoses secundárias a transtornos neurodegenerativos, transtornos psicossomáticos, depressão psicótica, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), doença de Raynaud, distrofia simpática reflexa, síndrome das pernas inquietas, doença da retina, transtornos esquizoafetivos, esquizofrenia, sintomas negativos de esquizofrenia, comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia, sepse, síndrome de serotonina, disfunção sexual, disfunção sexual associada a uso de antidepressivos, apneia do sono, transtornos do sono, insônia de manutenção do sono, transtorno de ansiedade social, lesão espinhal, atrofia espinocerebelar, tendência suicida, trombose, Acidente vascular cerebral hemorrágico trombótico, púrpura trombocitopênica trombótica, zumbido, cansaço, síndrome de Tourette, insônia temporária, lesão cerebral traumática, depressão resistente a tratamento, esquizofrenia resistente a tratamento, tremor, secura vaginal, vigília por vasospasmo, demência vascular, alucinações associadas à doença de Parkinson,

ilusões associadas à doença de Parkinson; câncer, câncer cerebral, glioma, câncer pancreático, transtorno de desejo sexual hipoativo, diabetes mellitus tipo 2 em adultos com doença de Parkinson ou demência e fibrose hepática.

[0277] As vias de administração adequadas de compostos de Fórmula (I) podem, por exemplo, incluir administração oral, rectal, transmucosal, topical ou intestinal; distribuição parenteral, incluindo injeções intramuscular, subcutânea, intravenosa, intramedular, assim como injeções intratecal, intraventricular direta, intraperitoneal, intranasal ou intraocular. Os compostos também podem ser administrados em formas de dosagem de liberação sustentada ou controlada, incluindo injeções de depósito, bombas osmóticas, pílulas, emplastros transdérmicos (incluindo eletrotransporte) e similares, para administração pulsada prolongada e/ou temporizada, a uma taxa predeterminada.

[0278] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira que é conhecida, em si, *por exemplo,* por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, produção de drágea, levigação, emulsificação, encapsulamento, captura ou formação de tablete.

[0279] As composições farmacêuticas para uso como descrito no presente documento, portanto, podem ser formuladas de maneira convencional usando um ou mais carreadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação adequada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas, carreadores e excipientes bem conhecidos podem ser usados conforme for adequado e como entendido na técnica; *por exemplo,* no documento Remington's Pharmaceutical Sciences, acima.

[0280] Para administração oral, os compostos podem ser formulados prontamente combinando-se os compostos ativos com carreadores farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidps na técnica. Tais carreadores possibilitam que os compostos da invenção sejam formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e similares, para ingestão oral por um paciente a ser tratado.

EXEMPLOS

[0281] Exceto se indicado de outro modo, os materiais de partida foram obtidos a partir de fornecedores comerciais, como (mas sem limitação); Chemtronica, Merck (Sigma-Aldrich), Fluorochem, Fisher, Bepharm, Broadpharm, Larodan, Activate Scientific e Enamina.

[0282] Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados no instrumento Varian a 400 MHz, a 25°C. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm (δ) usando o solvente residual como padrão interno. As multiplicidades de picos são expressadas conforme a seguir: s, singleto; d, dupleto; t, tripleto; q, quarteto; p, penteto; h, hepteto; m, multipleto; b s, singleto amplo ou combinações dos mesmos, incluindo, mas sem limitação, dd, dupleto de dupletos e dt, dupleto de tripleto.

[0283] LC-MS foram adquiridos numa HPLC de Agilent 1100 acoplada com um espectrômetro de massa de Agilent MSD operando em modo de ionização de ES (+). Coluna: Simetria de Waters 2,1 x 30 mm C18 ou Chromolith RP-18 2 x 50 mm. Solvente A água + 0,1% de TFA e solvente B Acetonitrila + 0,1% de TFA. Comprimento de onda 254 nM

[0284] HPLC Preparativas foram adquiridas num sistema Gilson. Fluxo: Coluna de 10 ml/min: kromasil coluna 100-5-C18. Comprimento de onda: 220 nM Solvente A água + 0,1% de TFA e solvente B Acetonitrila + 0,1% de TFA. Gradiente: 40% a 95% de B em 15 min

[0285] A seguir estão os exemplos de abreviações usadas

[0286] EtOAc Etilacetato

[0287] DIEA N,N-di-isopropiletilamina

[0288] HCl ácido clorídrico

[0289] DMF N,N-dimetilformamida

[0290] THF tetra-hidrofurano

[0291] $CDCl_3$ clorofórmio-d

[0292] DMSO-D6 dimetilsulfóxido-d6

[0293] $MgSO_4$ sulfato de magnésio

[0294] $POCl_3$ oxicloreto de fósforo(V)

[0295] KOH hidróxido de potássio

[0296] NaOH hidróxido de sódio

[0297] Na_2SO_4 sulfato de sódio

[0298] K_2CO_3 carbonato de potássio

[0299] Na_2CO_3 carbonato de sódio

[0300] TFA ácido trifluoroacético

[0301] Boc *t*-butoxicarbonila

[0302] FMOC Fluorenilmetiloxicarbonila

[0303] FMOC-Cl cloreto de 9-Fluorenilmetoxicarbonila

[0304] TEOC 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila

[0305] equiv. equivalentes

[0306] min minutos

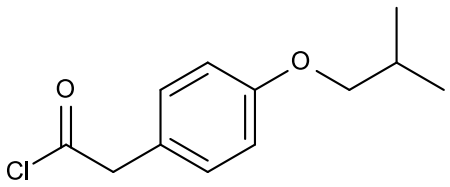
[0307] cat catalítico

[0308] HCl ácido clorídrico

[0309] HPLC cromatografia de líquido de alto desempenho

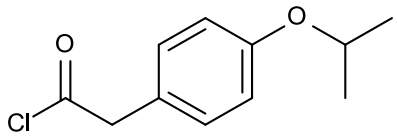
[0310] Preparação de materiais de partida e compostos intermediários

[0311] Intermediário 1: cloreto de 2-[4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila



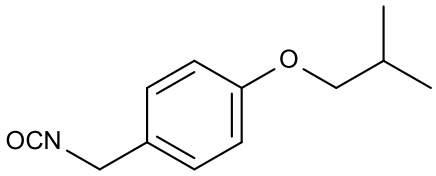
[0312] Cloreto de tionila (21,6 ml, 298 mmol) foi adicionado a ácido 2-[4-(2-metilpropoxi)fenil]acético (6,21 g, 29,8 mmol) em diclorometano (29,8 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes de ser concentrada para produzir o composto de título (6,77 g, 100%).

[0313] Intermediário 2: cloreto de 2-[4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila



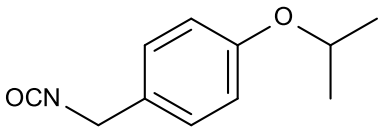
[0314] O composto foi preparado em analogia com cloreto de 2-[4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila, usando ácido 2-[4-(propan-2-iloxi)fenil]acético.

[0315] Intermediário 3: 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno



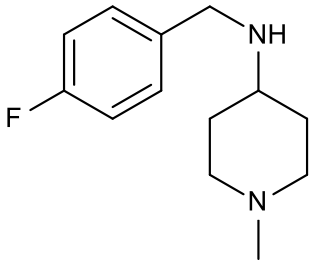
[0316] Cloreto de 2-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila (6,12 g, 27 mmol) foi dissolvido em acetona (8 ml) e a solução resultante foi adicionada ao longo de 10 minutos à azida de sódio (2,46 g, 37,8 mmol) em água (8 ml). Após agitação adicionalmente por 1 hora, a mistura foi diluída com água e extraída com tolueno (3 x 25 ml). A fase orgânica foi seca usando sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi sutilmente concentrado a cerca de 25 ml. A mistura foi agitada a 65°C por 20 minutos antes de ser concentrada para produzir o composto de título (5,41 g, 98%).

[0317] Intermediário 4: 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno



[0318] O composto foi preparado em analogia com 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno, usando cloreto de 2-[4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila

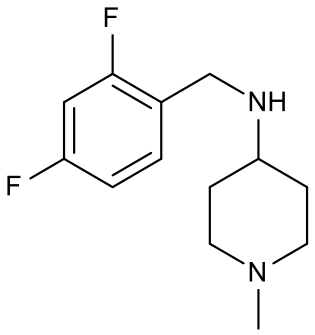
[0319] Intermediário 5: N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina



[0320] 4-fluorobenzilamina (80,8 mmol, 10,4 g) foi dissolvido em etanol (80 ml) e N-metil-4-piperidona (80,8 mmol, 9,43 g) foi adicionada. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (161,6 mmol, 35,4 g) foi adicionado em porções e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Hidróxido de sódio (aquoso, 5M) foi adicionado até o pH> 13 e a mistura resultante foi agitada por 1 hora e,

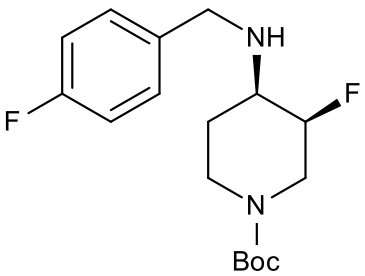
então, particionada entre éter dietílico e água. A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa foi extraída novamente com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas para fornecer o intermediário desejado como um óleo amarelo (17,48 g, 97%).

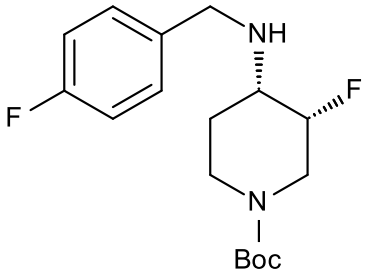
[0321] Intermediário 6: N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina



[0322] 2,4-difluorobenzilamina (4,0 g, 27,1 mmol) foi dissolvida em etanol (30 ml) e N-metil-4-piperidona (3,16 g, 27,1 mmol) foi adicionada seguida por triacetoxiboro-hidreto de sódio (54,2 mmol, 11,85 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, particionada entre éter dietílico e 2 M de hidróxido de sódio (100 ml). A fase orgânica foi coletada e extraída com 2M de ácido clorídrico (50 ml), então, a fase aquosa ácida foi tornada básica com 5 M de hidróxido de sódio (30 ml) e extraída com éter dietílico. O extrato orgânico foi seco e evaporado para fornecer o composto de título como um óleo amarelo (5,96 g, 91% de rendimento).

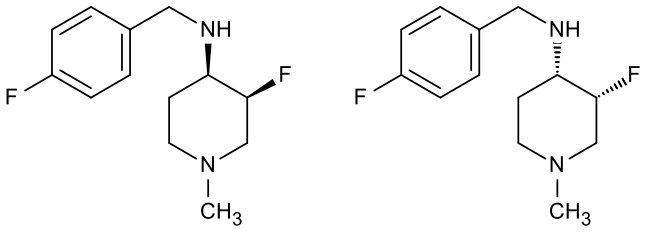
[0323] Intermediário 7: (3S,4R)-3-Fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e (3R,4S)-3-Fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina





[0324] Triacetoxiboro-hidreto de sódio (100 mmol, 21,2 g) foi adicionado a uma solução de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (10,86 g, 50 mmol) e 4-fluorobenzilamina (6,286 ml, 55 mmol) em etanol (100 ml). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, bicarbonato de sódio saturado (100 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml), seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silicone, eluindo com 25 a 100% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir os compostos de título como uma mistura de 1:1 de enantiômeros (8,90 g, 55%).

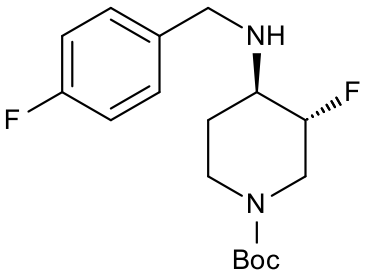
[0325] (3S,4R)-3-Fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e (3R,4S)-3-Fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina

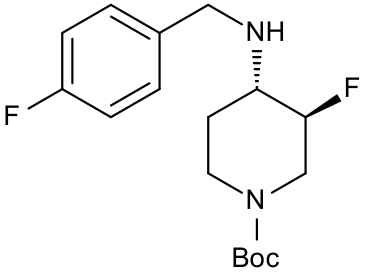


[0326] Ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a uma mistura de 1:1 de (3S,4R)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e (3R,4S)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,73 g, 5,31 mmol) em diclorometano (15 ml). Após 50 minutos, a mistura foi concentrada e redissolvida em etanol (53 ml). Formaldeído (37% aquoso, 198 µl, 2,66 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,13 g, 5,31 mmol) foram adicionados. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, formaldeído adicional (37% aquoso, 99 µl, 1,33 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (565 mg, 2,66 mmol) foram adicionados. Após adicionalmente 45 minutos de agitação, a mistura foi concentrada. O bicarbonato de sódio (saturado, 100 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silicone, eluindo com 5 a 15% de metanol em diclorometano para produzir os compostos de título como uma mistura de 1:1 de enantiômeros (545 mg, 43%).

[0327] Intermediário 8: (3R,4R)-3-fluoro-4-{[(4-

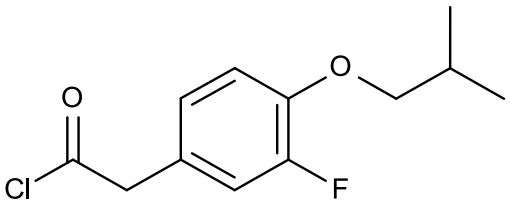
fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila e (3S,4S)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila





[0328] A uma mistura de (4-fluorofenil)metanamina (1,07 ml, 9,44 mmol) e 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,87 g, 8,58 mmol) em diclorometano (35 ml) triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,73 g, 12,9 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 20 minutos e a agitação foi continuada por 1 hora à temperatura ambiente. A reação foi diluída com carbonato de hidrogênio de sódio (saturado, aquoso, 100 ml) e extraída com diclorometano (3 x 50 ml). A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada. O bruto (3 g) foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir (2,2 g, 78%) de (3S,4R)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila e (3R,4S)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila como a mistura racêmica, e (0,25 g, 9%) de (3R,4R)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila e (3S,4S)-3-fluoro-4-{[(4-fluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila como a mistura racêmica.

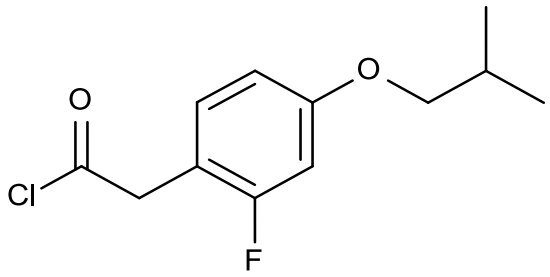
[0329] Intermediário 9: Cloreto de 2-[3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila



[0330] Ácido sulfúrico (49 µl, 882 µmol) foi adicionado a ácido 2-(3-

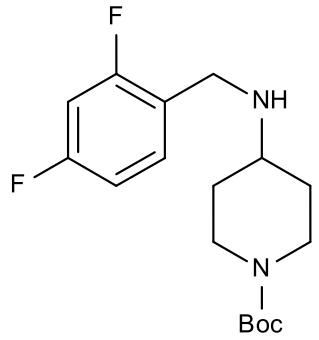
fluoro-4-hidroxifenil)acético (500 mg, 2,94 mmol) em metanol (5 ml). Após 1,5 hora, tri-hidrato de acetato de sódio (2 mmol) foi adicionado e a mistura foi concentrada. O bruto foi suspenso em acetato de etila (5 ml), filtrado e concentrado. Dimetilformamida (3 ml), brometo de isobutila (799 µl, 7,35 mmol), carbonato de potássio (813 mg, 5,88 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (109 mg, 294 µmol) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 70°C e agitada por 16 horas antes de ser resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (50 ml). A mistura foi lavada com água (5 x 30 ml), seca (separador de fase) e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 10% de acetato de etila em éter de petróleo para fornecer o éter intermediário (619 mg, 88%). O material foi dissolvido em metanol (4 ml) e hidróxido de sódio (aquoso, 2M, 2,58 ml, 5,15 mmol) foi adicionado. Após 1 hora, ácido clorídrico (aquoso, 2M, 3 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (separador de fase), concentradas e redissolvidas em diclorometano (2 ml). Cloreto de tionila (1,87 ml, 25,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes de ser concentrada para fornecer o cloreto de acila desejado (633 mg, quantitativo).

[0331] Intermediário 10: Cloreto de 2-[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila



[0332] O composto foi preparado em analogia com cloreto de 2-[3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila usando ácido 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acético. Rendimento: 87%.

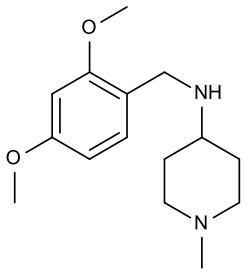
[0333] Intermediário 11: 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0334] O composto foi preparado em analogia com N-[(4-fluorofenil)metil

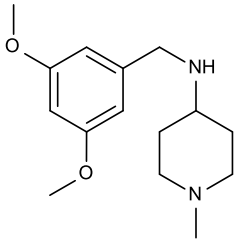
[0335] -1-metilpiperidin-4-amina usando (2,4-difluorofenil)metanamina e 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila para produzir o intermediário desejado (quantitativo).

[0336] Intermediário 12: N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina



[0337] O composto foi preparado em analogia com N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina, usando 2,4-dimetoxibenzilamina e 1-metilpiperidin-4-ona. Rendimento: 71%.

[0338] Intermediário 13: N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina

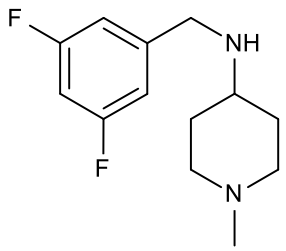


[0339] O composto foi preparado em analogia com N-[(4-

fluorofenil)metil

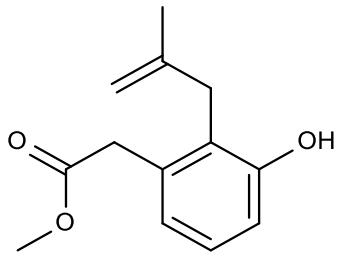
[0340] -1-metilpiperidin-4-amina usando (3,5-dimetoxifenil)metanamina e 1-metilpiperidin-4-ona para produzir o intermediário desejado (88%). Tetra-hidrofurano foi usado em vez de etanol.

[0341] Intermediário 13A: N-[(3,5-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina



[0342] O composto foi preparado em analogia com N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina usando (3,5-difluorofenil)metanamina e 1-metilpiperidin-4-ona para produzir o intermediário desejado (54%). Tetra-hidrofurano foi usado em vez de etanol.

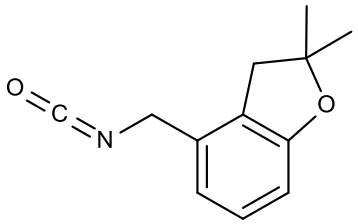
[0343] Intermediário 14: 2-[3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil]acetato de metila e 2-[3-hidroxi-4-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil]acetato de metila



[0344] Uma mistura de 3-bromo-2-metilprop-1-eno (4,15 ml, 41,2 mmol), 2-(3-hidroxifenil)acetato de metila (4,56 g, 27,4 mmol), iodeto de tetrabutilamônio (1,01 g, 2,74 mmol) e K_2CO_3 (7,58 g, 54,9 mmol) em DMF (20 ml) foi aquecido a 60°C por 15 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 17% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir 2-{3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}acetato de metila (4,7 g).

[0345] Uma solução de 2-{3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}acetato de metila (3,6 g, 16,3 mmol) em NMP (50 ml) foi aquecida a 220°C por 8 horas. Água (160 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com éter dietílico (800 ml). A fase orgânica foi lavada com água (3x300 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 25% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir 2-[3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil]acetato de metila (700 mg) e 2-[3-hidroxi-4-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil]acetato de metila.

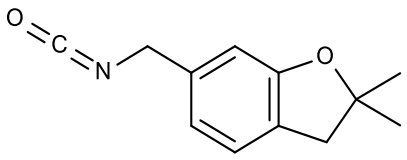
[0346] Intermediário 15: 4-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano



[0347] Uma solução de 2-[3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil]acetato de metila (700 mg) em ácido fórmico (10 ml) foi aquecida a 100°C por 20 minutos. O solvente foi concentrado para produzir 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)acetato de metila (670 mg). O hidróxido de sódio (1,98 ml, 5 M aq., 9,89 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)acetato de metila (670 mg) em metanol (6 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Éter dietílico (100 ml) e HCl (3 ml, 5 M aq.) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com água (30 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir ácido 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)acético (540 mg). Cloreto de tionila (2,0 ml, 27,5 mmol) foi adicionado ao ácido 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)acético (540 mg, 2,62 mmol) em CH_2Cl_2 (3 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetona (3 ml), resfriado a 0°C e NaN_3 (238 mg, 3,67 mmol) em água (3 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora. A mistura foi extraída com tolueno (100 ml), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada (a 20 ml) sob pressão reduzida. A solução foi aquecida a 60°C por 1 hora, então,

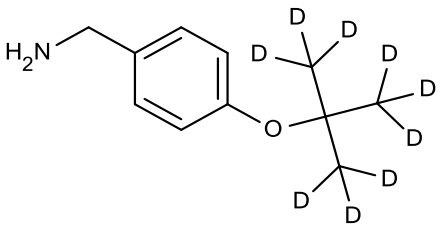
concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano (492 mg) que foi usado sem purificação adicional.

[0348] Intermediário 16: 6-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano



[0349] 6-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano foi produzido em analogia com 4-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano e foi usado sem purificação adicional.

[0350] Intermediário 17: (4-{[2-($^2H_3$)metil($^2H_6$)propan-2-il]oxi}fenil)metanamina

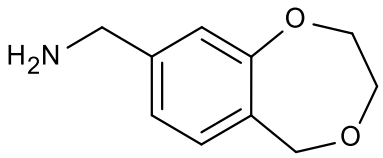


[0351] Hidreto de sódio (39,6 mg, 1,65 mmol) foi adicionado a uma solução de *terc*-butanol-d_{10} (100 mg, 1,19 mmol) em tetra-hidrofurano (1 ml). Após 35 minutos, a evolução de gás havia parado e a mistura foi concentrada em sólidos brancos. Os sólidos foram ressuspensos em tetra-hidrofurano (1 ml) e uma solução de 4-fluorobenzonitrila (100 mg, 0,826 mmol) em tetra-hidrofurano (1 ml) foi adicionada. Após 2 horas, a mistura foi aquecida a 65°C. Após 21 horas, NaOH (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (1 ml). A fase orgânica foi separada, seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 6% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir 4-{[2-($^2H_3$)metil($^2H_6$)propan-2-il]oxi}benzonitrila (63,7 mg, 42%).

[0352] Borano frio (2 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado a 4-{[2-($^2H_3$)metil($^2H_6$)propan-2-il]oxi}benzonitrila (61,4 mg, 0,333 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 65°C. Após 18 horas, a mistura foi concentrada e metanol

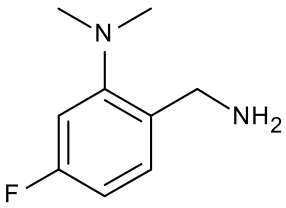
(2 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 50°C por 15 minutos quando a evolução de gás foi interrompida. A mistura foi concentrada, redissolvida em acetato de etila (3 ml), lavada com NaOH (1 ml, 1 M aquoso), a fase orgânica foi separada, seca usando um separador de fase e concentrada para produzir o intermediário desejado como óleo (32,4 mg, 52%).

[0353] Intermediário 18: (3,5-di-hidro-2H-1,4-benzodioxepin-8-il)metanamina



[0354] Hidreto de sódio (15,3 mg, 0,638 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-[5-(aminometil)-2-fluorofenoxi]etan-1-ol (50,6 mg, 0,254 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml). Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida a 50°C. Após 3,5 horas K_2CO_3 (ponta de espátula) foi adicionado, e a mistura aquecida a 60°C. Após 2 horas, a mistura foi aquecida num reator de micro-ondas a 200°C por 30 minutos fornecendo uma solução marrom. Hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado e a mistura extraída com acetato de etila (3x3 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir uma solução do intermediário desejado (1 ml). Este material foi usado sem purificação adicional.

[0355] Intermediário 19: 2-(aminometil)-5-fluoro-N,N-dimetilanilina

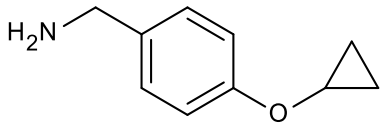


[0356] Hidreto de sódio (88 mg, 60%, 3,67 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-amino-4-fluorobenzonitrila (100 mg, 0,735 mmol) em tetra-hidrofurano (1 ml), seguido por iodeto de metila (183 µl, 2,94 mmol). Após 2 horas, hidreto de sódio adicional (42 mg, 60%, 1,75 mmol) foi adicionado seguido por iodeto de metila (90 µl, 1,45 mmol). Após 17 horas de agitação à temperatura

ambiente, NaOH (2 ml, 1 M aquosa) foi adicionado, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x3 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase, e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 15% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir 2-(dimetilamino)-4-fluorobenzonitrila (111 mg, 92%).

[0357] Borano (2,0 ml, 1 M em THF, 2,0 mmol) foi adicionado a 2-(dimetilamino)-4-fluorobenzonitrila (111 mg, 0,676 mmol). Após 18 horas de agitação à temperatura ambiente, borano adicional (2 ml, 1 M em THF, 2 mmol) foi adicionado, e a mistura aquecida a 45°C. Após outras 24 horas de agitação a 45°C, a mistura foi diluída com acetato de etila (5 ml), lavada com NaOH (3x4 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada para produzir o intermediário desejado (112 mg).

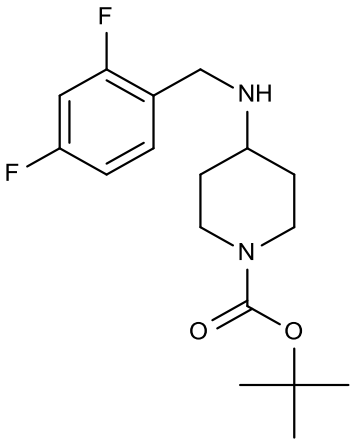
[0358] Intermediário 20: (4-ciclopropoxifenil)metanamina



[0359] 4-cianofenol (1,0 g, 7,97 mmol), carbonato de césio (16,0 mmol, 5,25 g), iodeto de sódio (0,8 mmol, 121 mg), brometo de ciclopropila (31,9 mmol, 2,64 ml) e N,N-dimetilacetamida (4,0 ml) foram agitados a 150°C por 20 horas num recipiente de parede espessa vedado e, então, particionados entre água e éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes, então, seca e evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 25 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir 4-ciclopropiloxi-benzonitrila (832 mg, 5,22 mmol, 65% de rendimento). 4-ciclopropiloxi-benzonitrila (1,188 g, 7,46 mmol) foi resfriado num banho de gelo e borano (1 M em tetra-hidrofurano, 30 ml, 30 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas e 60°C por 30 min, então, arrefecida bruscamente com metanol (10 ml), evaporada e aquecida em metanol (20 ml) ao refluxo por 2 horas. A mistura foi evaporada e particionada entre éter dietílico e hidróxido de sódio (aquoso, 1 M). A fase orgânica foi coletada e extraída com ácido clorídrico (aquoso,

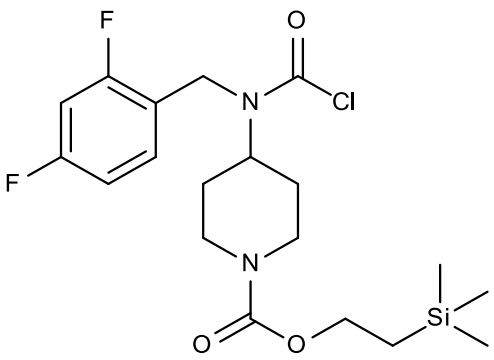
1 M). A fase aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio (aquoso, 5 M), então, extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi seca e evaporada para fornecer (4-ciclopropoxifenil)metanamina bruta (878 mg, 72% de rendimento).

[0360] Intermediário 21: 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0361] (2,4-difluorofenil)metanamina (8,0 g, 54,7 mmol) foi adicionada ao 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (11,3 g, 54,7 mmol) em etanol (60 ml) seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (23,9 g, 110 mmol). A reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Então, NaOH (160 ml, 2 M, aq.) foi adicionado, e a mistura extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, eca usando $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado (18,3 g). Este intermediário foi usado sem purificação adicional.

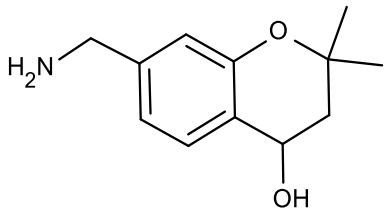
[0362] Intermediário 22: 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila



[0363] (2,4-difluorofenil)metanamina (1,68 g, 11,4 mmol) foi adicionada a 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (2,4 g, 9,27 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (4,46 g, 20,4 mmol). A reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Então, NaOH (0,5 M, aq.) foi adicionado, e a mistura extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca usando $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O intermediário bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com acetato de etila para produzir 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (3,49 g).

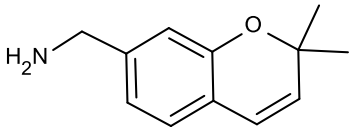
[0364] Uma solução de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (2,04 g, 5,49 mmol) e piridina (1,8 ml, 22,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionada a uma solução de trifosgênio (1,09 g, 3,66 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) a 0º C. A reação foi agitada por 1 hora a esta temperatura. Então, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, dissolvida em éter dietílico e lavada com HCl (0,5 M aq.). A fase orgânica foi seca usando $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O intermediário bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 25% de acetato de etila em hexanos para produzir o intermediário desejado (1,98 g).

[0365] Intermediário 23: 7-(aminometil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-4-ol



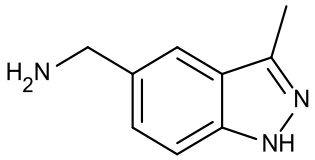
[0366] $LiAlH_4$ (28,3 mg, 0,745 mmol) foi adicionado em porções a 2,2-dimetil-4-oxo-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-7-carbonitrila (30 mg, 0,149 mmol) em THF (4,0 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para outro, então, $NaSO_4$*10 H_2O foi adicionado em porções até a evolução de gás cessar, a mistura foi diluída com acetato de etila (5 ml), filtrada e concentrada para produzir o intermediário desejado (30,0 mg, 97% de rendimento).

[0367] Intermediário 24: (2,2-dimetil-2H-cromen-7-il)metanamina



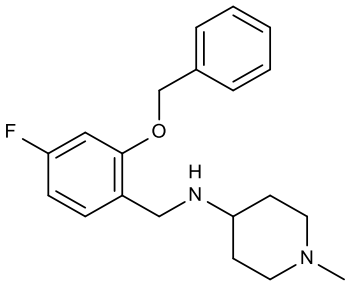
[0368] $LiAlH_4$ (37,7 mg, 0,993 mmol) foi adicionado em porções a 2,2-dimetil-2H-cromeno-7-carbonitrila (46 mg, 0,248 mmol) em THF (4,0 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para outro, então, $NaSO_4$*10 H_2O foi adicionada em porções até a evolução de gás cessar, a mistura foi diluída com acetato de etila (5 ml), filtrada e concentrada para produzir o intermediário desejado (46,0 mg, 97% de rendimento).

[0369] Intermediário 25: (3-metil-1H-indazol-5-il)metanamina



[0370] $LiAlH_4$ (84,5 mg, 2,23 mmol) foi adicionado em porções a 3-metil-1H-indazol-5-carbonitrila (70 mg, 0,445 mmol) em THF (10,0 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para outro, então, $NaSO_4$*10 H_2O foi adicionada em porções até a evolução de gás cessar, a mistura foi diluída com acetato de etila (15 ml), filtrada e concentrada para produzir o intermediário desejado (23,7 mg, 31% de rendimento).

[0371] Intermediário 26: N-{[2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metil}-1-metilpiperidin-4-amina



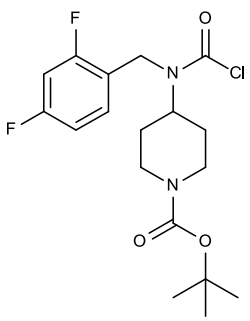
[0372] Álcool benzílico (0,77 g, 7,2 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de *terc*-butóxido de potássio (0,97 g, 8,6 mg) em dioxano (15 ml) à temperatura ambiente. Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente

2,4-difluorobenzonitrila (1,00 g, 7,2 mmol) foi adicionado numa porção. Após mais 90 minutos, água (10 ml) foi adicionada, e a mistura extraída com éter dietílico (3x10 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em sólidos. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 25 a 50% diclorometano em éter de petróleo para produzir 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrila como um sólido branco (1,33 g, 81%).

[0373] Uma solução fria de borano (1,4 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionada a 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrila (208 mg, 915 µmol). Após 15 horas de agitação à temperatura ambiente, borano adicional (1,4 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado. Após mais 19 horas de agitação, borano adicional (1,0 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado. Após 3 horas, a mistura foi adicionada a hidróxido de sódio (5 ml, 1 M aquoso), extraída com acetato de etila (3x5 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir [2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metanamina como óleo (260 mg, quantitativo). Este material foi usado sem purificação adicional.

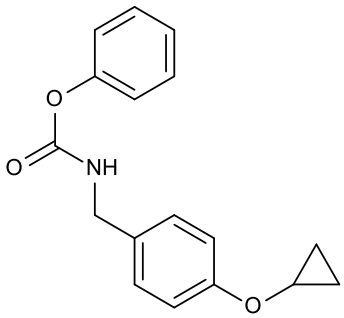
[0374] *N*-Metil-4-piperidona (150 mg, 1,32 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de [2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metanamina (204 mg, 882 µmol) em etanol (5 ml), após 5 minutos, triacetoxiboro-hidreto de sódio (372 mg, 1,76 mmol) foi adicionado. Após 6 horas, a mistura de reação foi concentrada, redissolvida em diclorometano (5 ml), lavada com hidróxido de sódio (5 ml, 1 M aquoso), a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional (2x1 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado como um óleo amarelo (253 mg, 87%).

[0375] Intermediário 27: 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0376] Difosgênio (184 µl, 1,54 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) foi adicionado em gotas a uma mistura de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 3,07 mmol) e DIPEA (1,07 ml, 6,15 mmol) em CH_2Cl_2 (8 ml) à temperatura ambiente. Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente, difosgênio adicional (100 µl, 0,837 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionado. Após mais 2 horas de agitação, NaOH (1 ml, 1 M aq.) foi adicionado. A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 3 a 12% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (1,34 g).

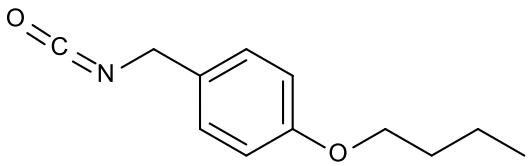
[0377] Intermediário 28: N-[(4-ciclopropoxifenil)metil]carbamato de fenila



[0378] 4-cianofenol (1 g, 7,97 mmol), carbonato de césio (16,0 mmol, 5,25 g), iodeto de sódio (0,8 mmol, 121 mg), brometo de ciclopropila (31,9 mmol, 2,64 ml) e dimetilacetamida (4,0 ml) oram agitados a 150°C por 20 horas num recipiente vedado e, então, particionados entre água e éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes, então, seca e evaporada, e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 20 a 30% de acetato de etila em éter de petróleo e forneceu 4-ciclopropiloxi-benzonitrila (405 mg, 2,54 mmol, 32% de rendimento). Este procedimento foi repetido uma vez e forneceu 4-ciclopropiloxi-benzonitrila (832 mg, 5,22 mmol, 65% de rendimento). As duas bateladas foram combinadas e forneceram 1,188 g (7,46 mmol), que foi resfriado num banho de gelo e uma solução de BH_3 (30 ml, 1 M em tetra-hidrofurano, 30 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas e a 60°C por 30 min, então, foi arrefecida bruscamente com metanol

(10 ml), evaporada e aquecida em metanol (20 ml) ao refluxo por 2 horas. A mistura foi evaporada e particionada entre éter e 1 M de NaOH. A fase orgânica foi coletada e extraída com 1 M de HCl, a fase aquosa foi separada e tornada básica com 5 M de NaOH, então, extraída com éter dietílico e a fase orgânica foi coletada, seca e evaporada para fornecer 4-ciclopropiloxi-benzilamina bruta (878 mg, 5,37 mmol, 72% de rendimento). Este material foi dissolvido em diclorometano (5 ml), piridina (8,1 mmol, 660 µl) foi adicionada seguida por cloroformato de fenila (7,0 mmol, 906 µl) dissolvido em diclorometano (4,0 ml) em gotas num banho de gelo e a mistura foi agitada 30 min, então, particionada entre diclorometano e 1 M de HCl, a fase orgânica foi separada, seca e evaporada para fornecer um material cristalino. Este foi recristalizado a partir de EtOAc/hexanos e forneceu o composto de título (881 mg, 3,1 mmol, 58% de rendimento). A partir do licor-mãe outro corte foi cristalizado (218 mg, 0,77 mmol). O rendimento combinado de N-[(4-ciclopropoxifenil)metil]carbamato de fenila foi de 72%.

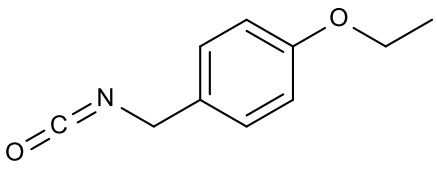
[0379] Intermediário 29: 1-butoxi-4-(isocianatometil)benzeno



[0380] Ácido 2-(4-butoxifenil)acético (4,0 g, 18,81 mmol) foi submetido ao refluxo 2 horas numa mistura de diclorometano (24 ml), cloreto de tionila (16 ml) e DMF (160 µl). A mistura foi evaporada e éter dietílico foi adicionado. Os sólidos foram removidos e o extrato de éter foi evaporado e forneceu cloreto de 2-(4-butoxifenil)acetila (4,35 g, 100% de rendimento). Este cloreto ácido (3,5 g, 14,7 mmol) foi dissolvido em acetona (10 ml) e adicionado a 0°C durante 10 min a uma solução de azida de sódio (1,35 g, 20,53 mmol) em água (10 ml). Após agitação a 0°C por 1 hora, a mistura foi diluída com água fria (40 ml) e extraída com tolueno 2x 40 ml. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados a 60 ml num evaporador giratório usando um banho de água a 30°C. A solução de tolueno foi, então, aquecida a 65°C num banho de óleo até que a evolução de gás fosse interrompida (30 min). A mistura foi agitada por mais 5 min e, em seguida, evaporada para fornecer um óleo que foi dissolvido em n-heptano (40 ml). A

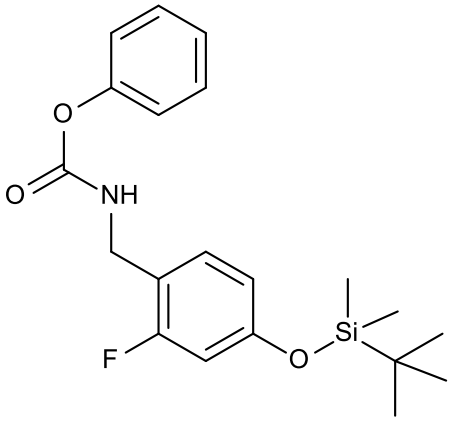
solução foi filtrada para remover quaisquer sólidos e o filtrado foi evaporado para fornecer o composto de título como um óleo (3,21 g, 100% de rendimento).

[0381] Intermediário 30: 1-etoxi-4-(isocianatometil)benzeno



[0382] O composto foi preparado em analogia ao 1-butoxi-4-(isocianatometil)benzeno.

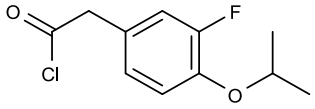
[0383] Intermediário 31: N-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-fluorofenil}metil)carbamato de fenila



[0384] 2-Fluoro-4-hidroxi-benzaldeído (982 mg, 7,0 mmol), imidazol (20,0 mmol, 1,375 g) e DMF (4,0 ml) foram agitados e uma solução de cloreto de t-butildimetilsilila (14,0 mmol, 2,175 g) dissolvida em DMF (4,0 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 20°C por 20 horas e, então, particionada entre água e éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes, seca, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o benzaldeído sililado como um óleo. Este material foi dissolvido em etanol (5 ml) e boro-hidreto de sódio (7,0 mmol, 270 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora, então, concentrada e particionada entre água e éter dietílico. A fase orgânica foi separada e evaporada para produzir o álcool benzílico intermediário (961 mg, 3,75 mmol, 54% de rendimento por duas etapas). Este álcool (961 mg,

3,75 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 ml) e di-isopropiletilamina (9,4 mmol, 1,64 ml) foi adicionada seguida por cloreto de p-toluenossulfonila (5,63 mmol, 1,083 g). A mistura foi agitada 72 horas e, então, purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o tosilato de benzila intermediário (866 mg, 2,11 mmol, 56% de rendimento). Este material (853 mg, 2,07 mmol), ftalimida de potássio (4,0 mmol, 750 mg) e DMF (3,0 ml) foram agitados e piridina (1,0 mmol, 81 µl) foi adicionada. A mistura foi agitada 22 horas, então, particionada entre 0,5 M de HCl e éter dietílico. A fase orgânica foi separada, então, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o derivado de fatlimida intermediário (735 mg, 1,9 mmol). Este material foi agitado numa mistura de etanol (5 ml) e metilamina solução (8 M, 40 mmol, 5,0 ml) por 20 horas, então, concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com metanol para produzir a benzilamina intermediária (104 mg, 0,407 mmol, 20% de rendimento por duas etapas). Este material (104 mg, 0,407 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,0 ml) e piridina (1,0 mmol, 82 µl) foi adicionada, a mistura foi resfriada num banho de gelo e cloroformato de fenila (0,8 mmol, 104 µl) foi adicionado. A mistura foi agitada 1 hora, então, particionada entre água e éter dietílico, a fase orgânica foi separada, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir N-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-fluorofenil}metil)carbamato de fenila (165 mg, 100% de rendimento).

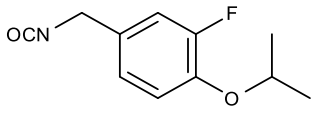
[0385] Intermediário 33: cloreto de 2-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila



[0386] O composto foi preparado em analogia com cloreto de 2-[3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila usando ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético e 2-iodopropano ao invés de brometo de isobutila. Iodeto de tetrabutilamônio foi

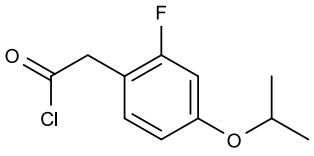
omitido.

[0387] Intermediário 34: 2-fluoro-4-(isocianatometil)-1-(propan-2-iloxi)benzeno



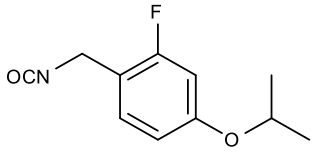
[0388] O composto foi preparado em analogia com 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno, usando cloreto de 2-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila.

[0389] Intermediário 35: cloreto de 2-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila



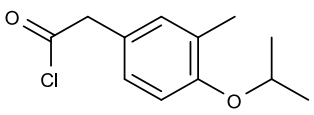
[0390] O composto foi preparado em analogia com cloreto de 2-[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila usando ácido 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acético e 2-iodopropano.

[0391] Intermediário 36: 2-fluoro-1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno



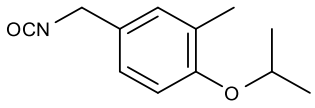
[0392] O composto foi preparado em analogia com 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno, usando cloreto de 2-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila.

[0393] Intermediário 37: cloreto de 2-[3-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila.



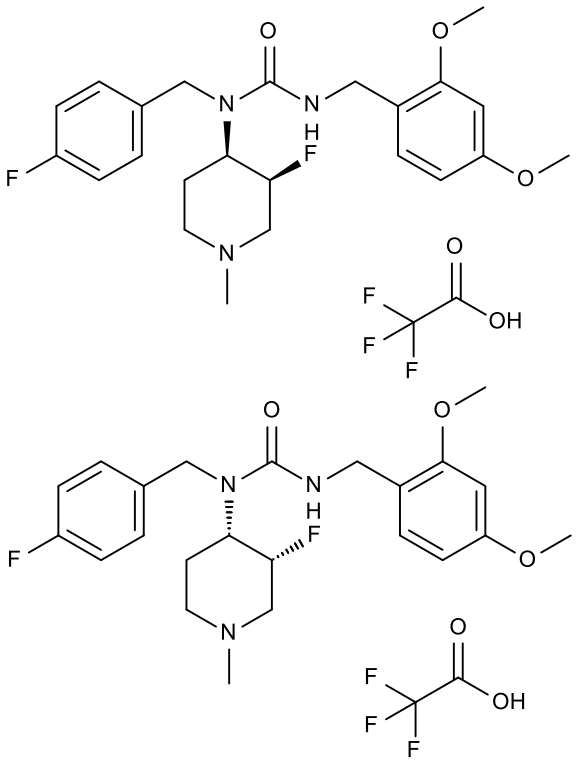
[0394] O composto foi preparado em analogia com cloreto de 2-[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila usando ácido 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acético e 2-iodopropano ao invés de brometo de isobutila. Iodeto de tetrabutilamônio foi omitido.

[0395] Intermediário 38: 4-(isocianatometil)-2-metil-1-(propan-2-iloxi)benzeno



[0396] O composto foi preparado em analogia com 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno, usando cloreto de 2-[3-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]acetila.

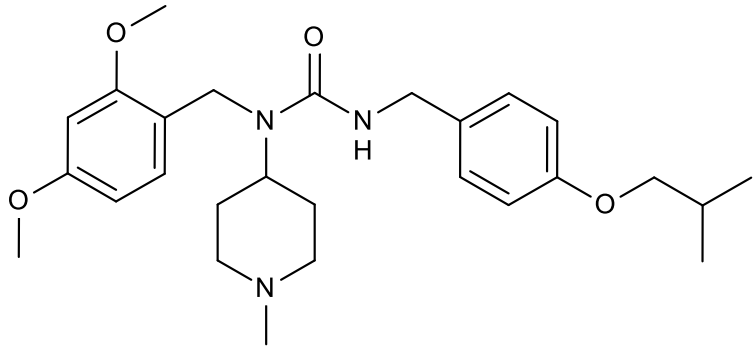
[0397] Exemplo 1: 1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[(3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (1a) e 1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[(3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (1b)



[0398] (2,4-dimetoxifenil)metanamina (104 µmol) e trietilamina (35 µl,

250 µmol) em diclorometano foram adicionadas a difosgênio (6 µl, 50 µmol) em diclorometano (0,5 ml), usando uma bomba de seringa (0,5 ml/hora). A mistura foi agitada por mais 1 hora à temperatura ambiente antes de (3R,4S)-3-Fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e (3S,4R)-3-fluoro-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1, 83 µmol) em diclorometano (0,5) ml serem adicionadas. Após 24 horas, a mistura foi lavada com água (1,5 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (1,5 ml). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fase) e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 85% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir os compostos de título. Rendimento: 31,3 mg, 55%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,18 – 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 6,38 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,17 – 4,95 (m, 2H), 4,79 (dd, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,20 (qd, 2H), 3,91 – 3,72 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,94 – 2,75 (m, 4H), 2,63 – 2,45 (m, 1H), 1,77 (d, 1H); LC-MS: 434,3 $[M+H]^+$.

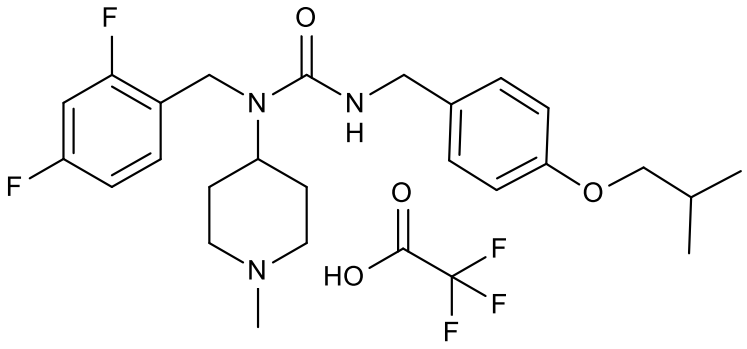
[0399] Exemplo 2: 3-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (2)



[0400] N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (0,34 mmol, 90 mg) em diclorometano foi adicionada a 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (0,37 mmol, 77 mg) em diclorometano. A solução foi agitada por 1 hora e, então, particionada entre diclorometano e hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M). A fase orgânica foi separada, seca (sulfato de sódio), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício. Rendimento: 101 mg, 63%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,11 – 7,03 (m, 3H), 6,78 (d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,45 (m, 1H),

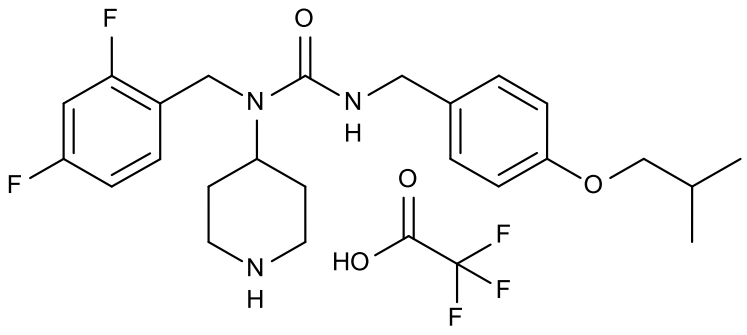
4,29 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 – 3,65 (m, 5H), 2,86 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14 – 1,99 (m, 3H), 1,77-1,61 (m, 4H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 470,3 $[M+H]^+$.

[0401] Exemplo 3: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (3)



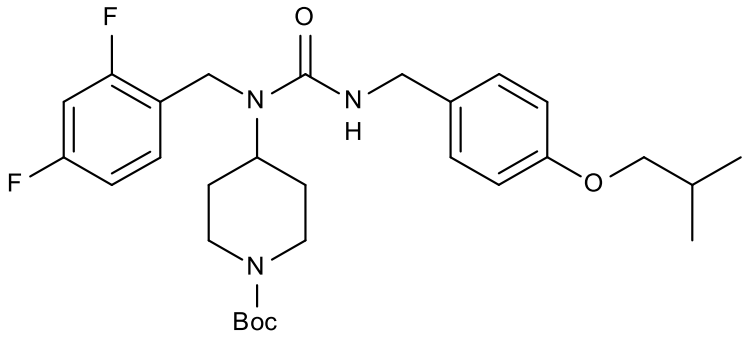
[0402] 1-(Isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (61,5 mg, 300 µmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado a N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (60,0 mg, 250 µmol) em diclorometano (1 ml). A mistura foi agitada de um dia para outro e, então, concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 38 a 72% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (31 mg, 22%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,79 (m, 4H), 4,78 - 4,65 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,16 (d, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,02 (d, 6H); LC-MS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0403] Exemplo 4: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (4)



[0404] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(2-

metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila

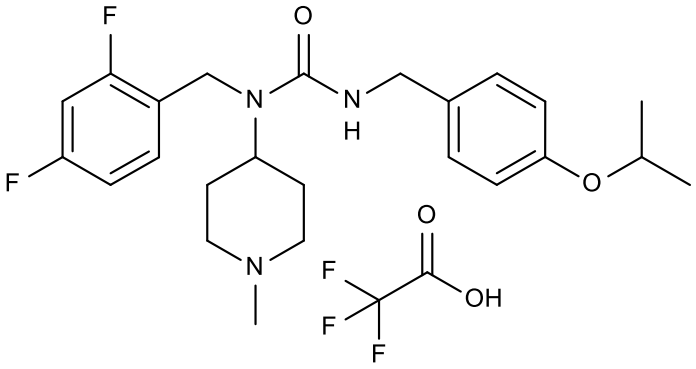


[0405] A uma solução agitada de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (469 mg, 1,61 mmol) em diclorometano (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (396 mg, 1,93 mmol) em diclorometano (0,2 ml) em gotas ao longo de 1 minuto. A mistura foi agitada por 2,5 horas, então, 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno adicional (198 mg, 0,96 mmol) foi adicionado numa porção. A mistura foi agitada por 1,5 hora, então, concentrada para produzir o intermediário desejado (811 mg).

[0406] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

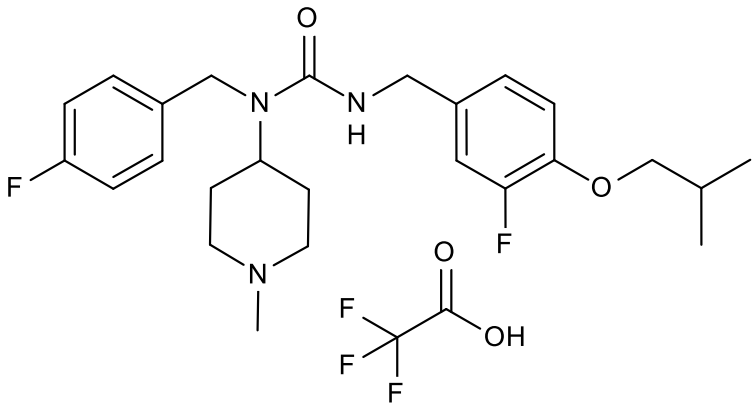
[0407] A uma solução agitada de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (57 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (1,5 ml) à temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoroacético (0,5 ml). Após 1 hora, a mistura de reação foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 80% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (23 mg, 39%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,60 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,13 (q, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,80 (t, 4H), 4,69 – 4,53 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,41 (d, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,13 – 1,98 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 4H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 432,2 $[M+H]^+$.

[0408] Exemplo 5: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (5)



[0409] 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (23,9 mg, 125 µmol) foi adicionado a N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (20,0 mg, 83,2 µmol) em diclorometano (500 µl). A mistura foi agitada de um dia para outro e, então, concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (32 mg, 71%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 11,99 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,87 – 6,75 (m, 4H), 4,83 – 4,66 (m, 2H), 4,51 (hept, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,63 (d, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,32 (d, 6H); LC-MS: 432,3 $[M+H]^+$.

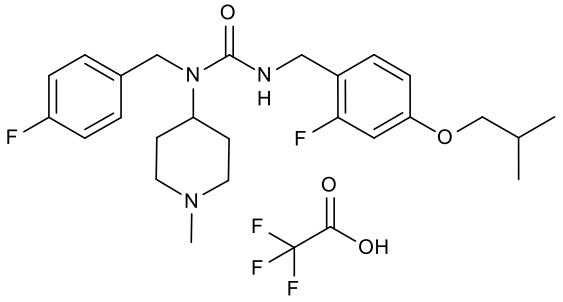
[0410] Exemplo 6: 3-{[3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (6)



[0411] Cloreto de 2-[3-Fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila (48,9 µl, 200 µmol) em acetona (100 µl) foi adicionado a azida de sódio (18,2 mg, 280 µmol) em água (100 µl) a 0°C. Após 1 hora, a mistura foi diluída com água (1 ml) e extraída com tolueno (3 x 1 ml). A fase orgânica foi seca usando sulfato de sódio e filtrada. O filtrado foi sutilmente concentrado a cerca de 1 ml. A mistura foi agitada a 60°C

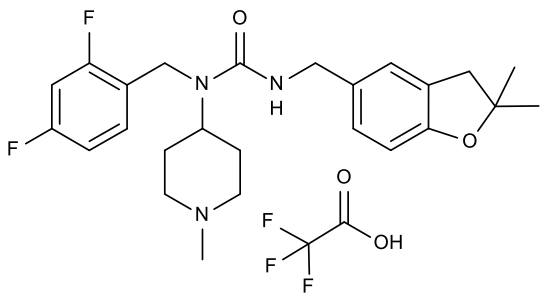
por 15 minutos e, então, resfriada a 0°C. N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (48,9 mg, 220 µmol) em tolueno (1 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura foi concentrada e o bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 25 a 45% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (69,8 mg, 62%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,41 (bs, 1H), 7,16 (dd, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,86 – 6,71 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 4,69 (ddd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 – 2,12 (m, 2H), 2,08 (dq, 1H), 1,88 (d, 2H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 446,3 $[M+H]^+$

[0412] Exemplo 7: 3-{[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (7)

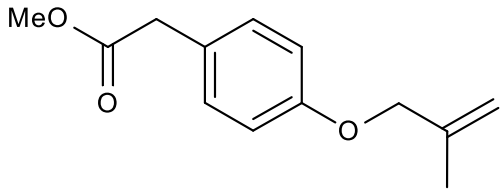


[0413] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 6 usando cloreto de 2-[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]acetila. Rendimento: 29%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,55 (bs, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,81 – 4,62 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,16 (tt, 2H), 2,05 (dq, 1H), 1,87 (d, 2H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0414] Exemplo 8: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (8)

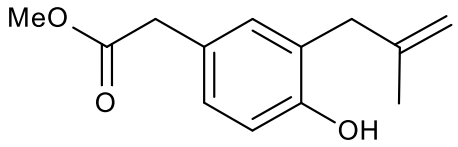


[0415] 2-{4-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}acetato de metila



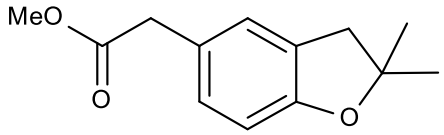
[0416] 3-bromo-2-metilprop-1-eno (1,41 ml, 14 mmol) foi adicionado a 2-(4-hidroxifenil)acetato de metila (1,66 g, 10 mmol) e carbonato de potássio (3,46 g, 25 mmol) em acetona (50 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo e agitada de um dia para outro antes de ser resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (20 ml), filtrada através de um plugue de celite e concentrada (2,11 g, 96%).

[0417] 2-[4-hidroxi-3-(2-metilprop-2-en-1-il)acetato de metila



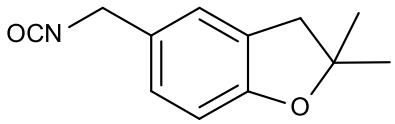
[0418] 2-{4-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}acetato de metila (1,94 g, 8,81 mmol) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (45 ml). A mistura foi aquecida a 200°C e agitada de um dia para outro antes de ser resfriada à temperatura ambiente e concentrada (2,56 g, quantitativo, contendo 20% de N-metil-2-pirrolidona).

[0419] 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)acetato de metila



[0420] 2-[4-hidroxi-3-(2-metilprop-2-en-1-il)fenil acetato de metila (2,43 g, contendo 20% de N-metil-2-pirrolidona, 8,81 mmol) foi dissolvido em ácido fórmico (33,2 ml). A mistura foi aquecida a 100°C e agitada de um dia para outro antes de ser resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 15% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (1,84 g, 95%).

[0421] 5-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano

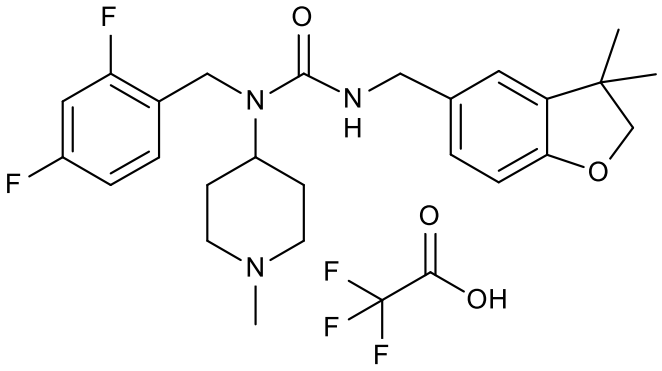


[0422] 2-(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)acetato de metila (1,84 g, 8,35 mmol) foi dissolvido em metanol (15 ml) e hidróxido de sódio (aquoso, 2M, 8,35 ml, 16,7 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, ácido clorídrico (aquoso, 1M, 50 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secas (separador de fase), concentradas e redissolvidas em diclorometano (2 ml). Cloreto de tionila (6,08 ml, 83,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes de ser concentrada. O bruto foi dissolvido em acetona (5,52 ml) e resfriado a 0°C. Azida de sódio (760 mg, 11,7 mmol) em água (5,52 ml) foi adicionada. Após agitação por 1 hora, a mistura foi diluída com água (50 ml) e extraída com tolueno (3 x 50 ml). A fase orgânica foi seca usando sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi sutilmente concentrado a cerca de 55 ml. A mistura foi agitada a 60°C por 20 minutos antes de ser concentrada (1,77 g, quantitativo).

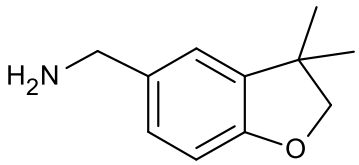
[0423] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0424] 5-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano (203 mg, 1 mmol) em diclorometano (2,5 ml) foi adicionado a N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (288 mg, 1,2 mmol) em diclorometano (2,5 ml). A mistura foi agitada por 30 minutos e, então, concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com 10 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (448 mg, 80%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,72 (bs, 1H), 7,13 (q, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 4H), 6,61 (d, 1H), 4,74 (tt, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,90 – 2,73 (m, 5H), 2,18 (qd, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,46 (s, 6H); LC-MS: 444,3 $[M+H]^+$.

[0425] Exemplo 9: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (9)



[0426] (3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metanamina

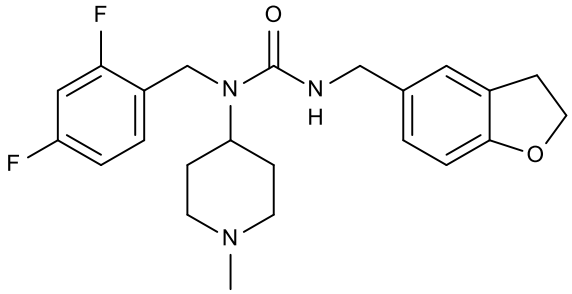


[0427] Ácido 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-carboxílico (115.mg, 600 µmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e cloreto de oxalila (56,7 µl, 660 µmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente for 5 minutos antes de N,N-dimetilformamida (2,3 µl) ser adicionada. Após 40 minutos, amônia (28% aquosa, 1,02 ml, 54 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada vigorosamente por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 ml). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fase) e concentrada. Borano (1M em tetra-hidrofurano, 2,4 ml, 2,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 horas antes de ser aquecida a 50°C. Após mais 7 horas, mais borano (1M em tetra-hidrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 17 horas. A reação foi arrefecida bruscamente com metanol e concentrada. Hidróxido de sódio (aquoso, 1M, 10 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A fase orgânica foi extraída com ácido clorídrico (aquoso, 1M, 10 ml). A fase aquosa foi tornada básica usando hidróxido de sódio (aquoso, 5M) e extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada (45 mg, 42%).

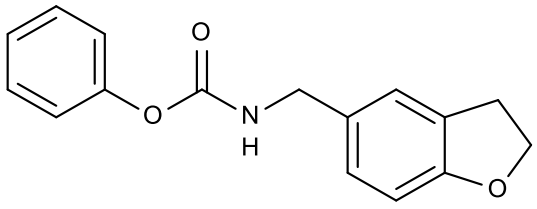
[0428] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0429] A uma solução agitada de difosgênio (12 µl, 100 µmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada (3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metanamina (35,4 mg, 200 µmol) em diclorometano (1 ml). di-isopropiletilamina (105 µl, 600 µmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 15 minutos antes de N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (71 mg, 295 µmol) ser adicionada. Após mais 30 minutos, a mistura foi lavada com hidróxido de sódio (aquoso, 1M, 2 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (1 ml). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fase) e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (91 mg, 82%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,56 (bs, 1H), 7,14 (q, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,86 – 6,77 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 4,75 (tt, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,18 (qd, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,29 (s, 6H).; LC-MS: 444,0 $[M+H]^+$.

[0430] Exemplo 10: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (10)



[0431] Bis(N-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]carbamato de fenila)



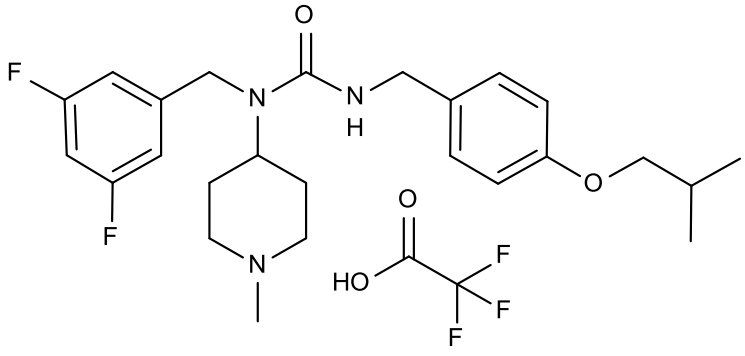
[0432] (2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metanamina, (59 mg, 0,39 mmol) e piridina (65 µl, 0,8 mmol) foram agitadas em diclorometano (1 ml) e

cloroformato de fenila (71 µl, 0,55 mmol) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, particionada entre diclorometano e hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M). A fase orgânica foi separada, seca, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 67% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (88 mg, 83%).

[0433] 1-(2,4-difluorobenzil)-3-((2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)metil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

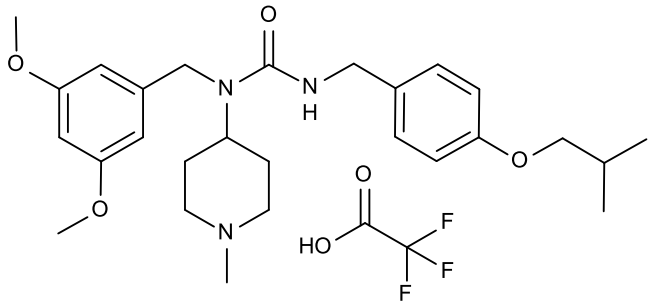
[0434] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (101 mg, 0,40 mmol) e bis(N-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]carbamato de fenila) (88 mg, 0,326 mmol) foram dissolvidos em tolueno (2,0 ml) e di-isopropiletilamina (105 µl, 6,0 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 120°C por 17 h, então, particionada entre hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M) e éter. A fase orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 33% de metanol em acetato de etila. Frações contendo o material desejado foram agrupadas, concentradas, suspensas em éter dietílico e filtradas para remover os sólidos. A solução clara foi evaporada para produzir o composto de título como um óleo (92 mg, 68%). Este óleo foi triturado em éter/hexanos para fornecer o composto de título como a base livre não higroscópica cristalina (69,2 mg, 51%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,22 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,90 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,71 (m, 4H); LC-MS: 416,2 $[M+H]^+$.

[0435] Exemplo 11 (comparativo): 1-[(3,5-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (11)



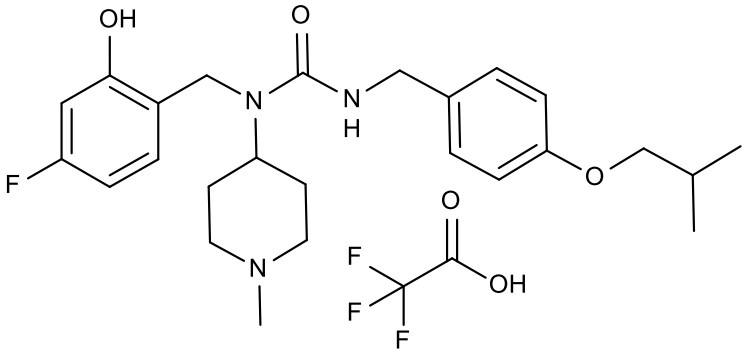
[0436] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 2 usando N-[(3,5-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 62%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,02 (d, 2H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 – 4,25 (m, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 2,05 (dq, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0437] Exemplo 12 (comparativo): 1-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (12)

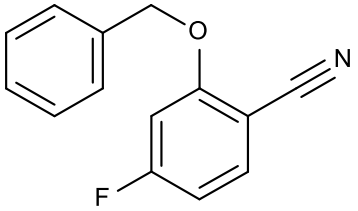


[0438] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 2 usando N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 34%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,02 (d 2H), 6,80 – 6,74 (m, 2H), 6,34 (m, 3H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,68 (d, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,15 – 2,01 (m, 3H), 1,81 – 1,63 (m, 4H), 1,01 (d, 6H); LC-MS: 470,3 $[M+H]^+$.

[0439] Exemplo 13: 1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (13)

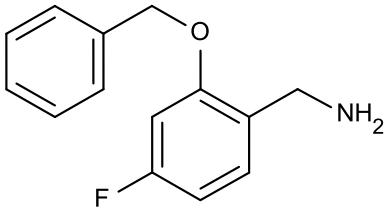


[0440] 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrila



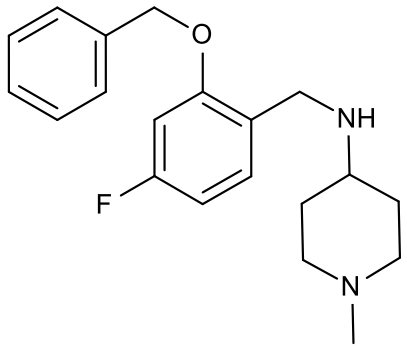
[0441] A uma suspensão agitada de *terc*-butóxido de potássio (2,34 g, 21 mmol) em dioxano (15 ml) à temperatura ambiente foi adicionado álcool benzílico (2,33 g, 22 mmol) numa porção. A mistura foi agitada por 10 minutos, então 2,4-difluorobenzonitrila (1,00 g, 7,2 mmol) foi adicionado numa porção. A mistura foi agitada por 1,5 hora, então, água (10 ml) foi adicionada e a mistura extraída com éter dietílico (3x10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em sólidos. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 25 a 50% diclorometano em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (1,33 g, 5,8 mmol, 81%).

[0442] [2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metanamina



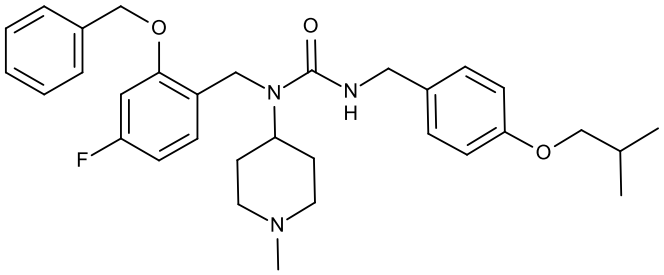
[0443] 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrila (208 mg, 0,92 mmol) foi dissolvido numa solução de 4°C de BH_3 (1,4 ml, 1 M em tetra-hidrofurano). Após adição de 5 horas, a solução de BH_3 (1,4 ml) foi adicionada à temperatura ambiente, após mais 19 horas, solução adicional de BH_3 (1 ml) foi adicionada e a agitação continuada por 3 horas, então, NaOH (5 ml, 1 M aquoso) foi adicionado em gotas e a mistura extraída com acetato de etila (3x5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (260 mg).

[0444] N-{[2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metil}-1-metilpiperidin-4-amina



[0445] A uma solução agitada de [2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metanamina (204 mg) em etanol (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionada 1-metilpiperidin-4-ona (163 µl), seguida por triacetoxiboro-hidreto de sódio (372 mg) numa porção. A mistura foi agitada 6 horas, então, concentrada, diluída com NaOH (5 ml, 1 M aquoso) e lavada com diclorometano (3x5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (253 mg).

[0446] 1-{[2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (13b)



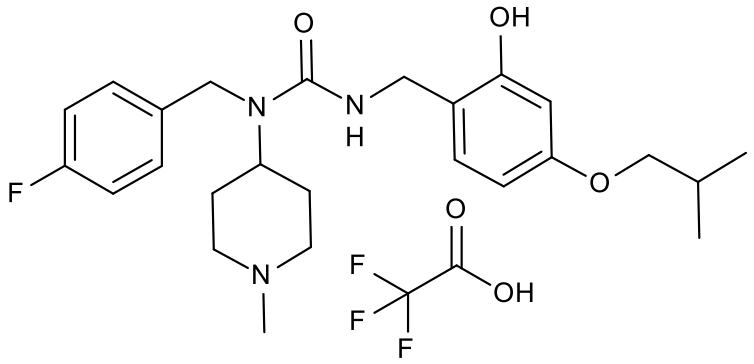
[0447] A uma solução agitada de N-{[2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metil}-1-metilpiperidin-4-amina (127 mg) em diclorometano (2 ml) à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (112 mg) em diclorometano (1 ml). A mistura foi agitada 3 horas, então, lavada com NaOH (3x1 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em óleo (229 mg).

[0448] 1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

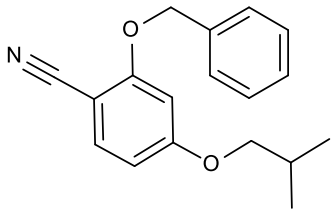
[0449] A uma solução agitada de 1-{[2-(benziloxi)-4-fluorofenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (90 mg) em etanol (5

ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado paládio (10% em peso) em carvão (58 mg) numa porção à temperatura ambiente. A atmosfera de nitrogênio foi trocada por uma atmosfera de hidrogênio e a mistura foi agitada por 2,5 horas. A atmosfera de hidrogênio foi removida, a mistura foi filtrada através de um plugue de celite com etanol e o solvente filtrado foi concentrado em óleo bruto. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 55 a 75% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (33 mg, 0,059 mmol, 41% ao longo de 4 etapas). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,13 (bs, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,47 (t, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,19 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,45 (d, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,36 (q, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 1H), 1,82 (d, 2H), 1,00 (d, 6H); LC-MS: 444,3 $[M+H]^+$.

[0450] Exemplo 14: 1-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[2-hidroxi-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (14)



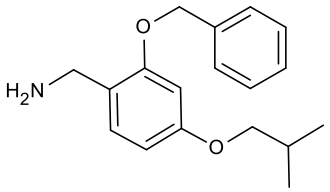
[0451] 2-(benziloxi)-4-(2-metilpropoxi)benzonitrila



[0452] A uma solução agitada de 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrila (208 mg, 0,92 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente foi adicionado isobutanol (126 µl), seguido por *terc*-butóxido de potássio (146 mg) numa porção. A mistura foi agitada por 17 hora, então, água (10 ml) foi adicionada e a mistura extraída com éter

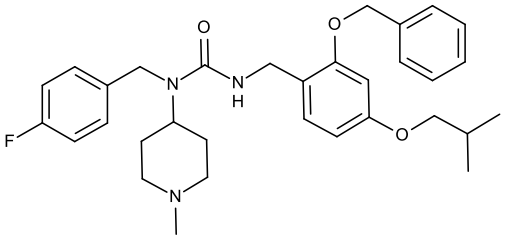
dietílico (3x10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (287 mg).

[0453] [2-(benziloxi)-4-(2-metilpropoxi)fenil]metanamina



[0454] 2-(benziloxi)-4-(2-metilpropoxi)benzonitrila (287 mg mmol) foi dissolvido numa solução de 4°C of BH_3 (1 ml, 1 M em tetra-hidrofurano). Após 1,5 hora, a mistura foi aquecida a 60°C, após 1,5 hora, mais solução de BH_3 (1 ml) foi adicionada e a agitação continuada por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, NaOH (4 ml, 1 M aquoso) foi adicionado em gotas e a mistura extraída com éter dietílico (3x5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (393 mg).

[0455] 3-{[2-(benziloxi)-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia



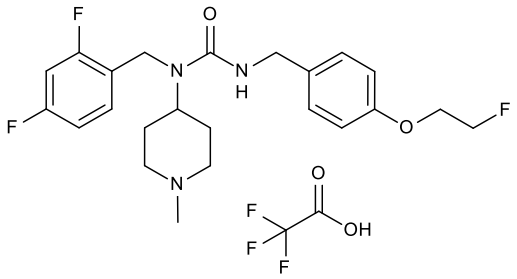
[0456] A uma solução agitada de difosgênio (50 µl) em diclorometano (1 ml) a 0°C foi adicionada uma mistura de [2-(benziloxi)-4-(2-metilpropoxi)fenil]metanamina (102 mg) e piridina (87 µl) em diclorometano (1 ml) em gotas ao longo de 2 minutos. A mistura foi agitada por 1 hora, então, adicionada a uma solução agitada de N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (71 mg) em diclorometano (1 ml) à temperatura ambiente em gotas ao longo de 2 minutos. A mistura foi agitada 3 horas, então, lavada com NaOH (3x1 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em óleo (168 mg).

[0457] 1-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[2-hidroxi-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0458] A uma solução agitada de 3-{[2-(benziloxi)-4-(2-

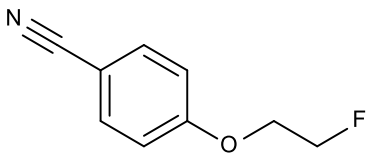
metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (168 mg) em etanol (5 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado paládio (10% em peso) em carvão (70 mg) numa porção à temperatura ambiente. A atmosfera de nitrogênio foi trocada por uma atmosfera de hidrogênio e a mistura foi agitada por 2,5 horas. A atmosfera de hidrogênio foi removida, a mistura foi filtrada através de um plugue de celite com etanol e o solvente filtrado foi extraído com diclorometano (3x5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo bruto. Um terço do material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 40 a 70% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (15 mg, 0,026 mmol, 33% ao longo de 4 etapas). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,65 (bs, 1H), 7,10 (dd, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,89 – 2,74 (m, 5H), 2,23 (q, 2H), 2,05 (p, 1H), 1,85 (d, 2H), 1,00 (d, 6H); LC-MS: 444,3 $[M+H]^+$.

[0459] Exemplo 15: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (15)



.

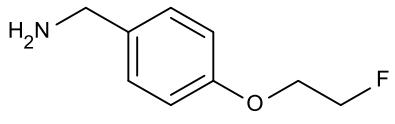
[0460] 4-(2-fluoroetoxi)benzonitrila



[0461] 2-fluoroetanol (145 µl, 2,46 mmol) foi adicionado a uma mistura de terc-butóxido de potássio (277 mg, 2,46 mmol) em dioxano (2 ml). Após 5 minutos de agitação à temperatura ambiente, 4-fluorobenzonitrila (199 mg, 1,64 mmol) em dioxano (2 ml) foi adicionado à mistura. Após 16 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a uma camada de éter dietílico (5

ml) em água (5 ml). A fase de água foi extraída com éter dietílico (3 x 5 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado como um sólido branco (261,3 mg).

[0462] [4-(2-fluoroetoxi)fenil]metanamina



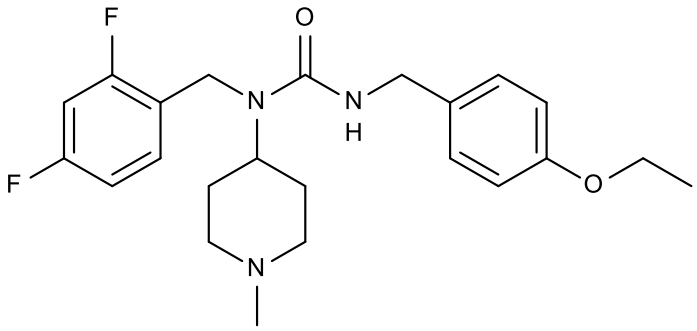
[0463] Borano (2 ml, 1 M em tetra-hidrofurano, 2 mmol) foi adicionado a 4-(2-fluoroetoxi)benzonitrila (133 mg, 0,805 mmol). Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida a 40°C. Após 1 hora de agitação a mistura foi concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (2 ml), submetido ao refluxo por 1 hora e concentrado num óleo. NaOH (1 ml, 1 M aquos) foi adicionado e o produto foi extraído com acetato de etila (2 x 1 ml). A camada orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada para produzir o intermediário desejado como um óleo (113,8 mg).

[0464] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0465] [4-(2-fluoroetoxi)fenil]metanamina (51,3 mg, 0,303 mmol) dissolvida em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada a difosgênio (18,3 µl, 0,152 mmol) dissolvida em diclorometano (0,5 ml), então, di-isopropiletilamina (106 µl, 0,606 mmol) foi adicionada em gotas. Após 15 minutos de agitação à temperatura ambiente N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (87,4 mg, 0,364 mmol) dissolvida em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada. Após mais 2 horas de agitação, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 15 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (87,0 mg, 52%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,88 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,86 – 6,75 (m, 4H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,23 – 4,19 (m, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 2,90 – 2,73 (m, 5H), 2,17 (qd, 2H), 1,89 (d, 2H).; LCMS: 436,3 $[M+H]^+$.

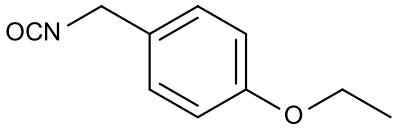
[0466] Exemplo 16: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etoxifenil)metil]-1-

(1-metilpiperidin-4-il)ureia (16)



.

[0467] 1-etoxi-4-(isocianatometil)-benzeno



[0468] Ácido 4-etoxifenilacético (10,0 g, 53,38 mmol) foi submetido ao refluxo por 2 horas numa mistura de diclorometano (60 ml), cloreto de tionila (40 ml) e N,N-dimetilformamida (200 ul). A mistura foi evaporada e triturada em éter dietílico. O extrato de éter dietílico foi evaporado para fornecer cloreto de 2-(4-etoxifenil)acetila (10,98 g, 100% de rendimento). Este material (7,0 g, 95% de pureza, 33,4 mmol) foi dissolvido em acetona (15 ml) e adicionado a 0°C durante 10 minutos a uma solução de azida de sódio (3,07 g, 46,8 mmol) em água (15 ml). Após agitação a 0°C por 1 hora, a mistura foi diluída com água fria (40 ml) e extraída com tolueno 2x 40 ml. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (sulfato de sódio) e concentrados a 60 ml num evaporador giratório usando um banho de água a 30°C. A solução de tolueno foi aquecida a 65°C num banho de óleo até que a evolução de gás fosse interrompida (30 minutos). A mistura foi agitada por mais 5 minutos e, em seguida, evaporada para fornecer um óleo que foi dissolvido em heptano (40 ml). A solução foi filtrada para remover sólidos e o filtrado foi evaporado para produzir o composto de título como um óleo (6,81 gramas, 100% de rendimento).

[0469] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-etoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

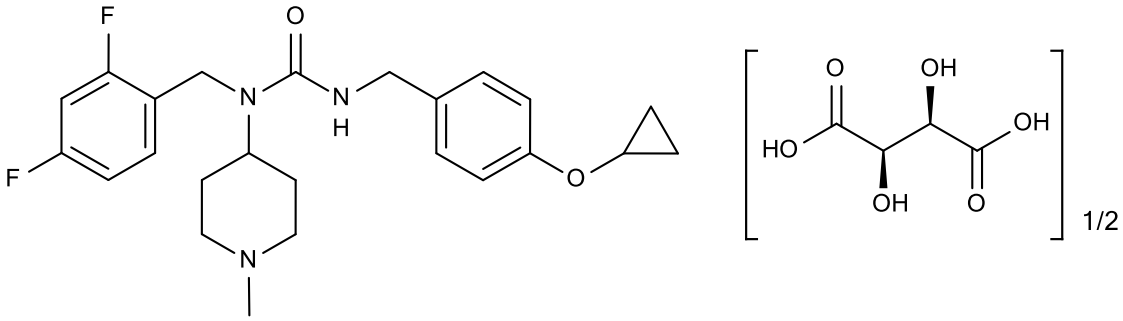
[0470] 1-etoxi-4-(isocianatometil)benzeno (87% puro, 200 mg 1,08

mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (200 mg, 832 µmol) dissolvida em diclorometano (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada por 20 min, então, particionada entre hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M) e diclorometano. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi recristalizado consecutivo a partir de éter dietílico/hexanos, acetona/água e éter dietílico/hexanos para fornecer 109 mg de composto impuro. O material foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 0 a 33% de metanol em acetato de etila para produzir o composto de título (71 mg, 21% de rendimento); RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,26 – 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,86 – 6,73 (m, 4H), 4,53 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 4H), 1,40 (t, 3H); 418,0 $[M+H]^+$.

[0471] Exemplo 17: 3-[(4-ciclopropoxifenil)metila

[0472] -1-[(2,4-difluorofenil)metil

[0473] -1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; hemitartrato (17)



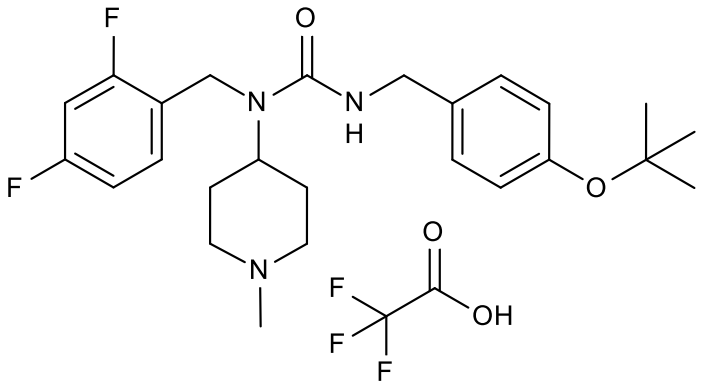
.

[0474] 3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; hemitartrato

[0475] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1,89 mmol, 478 mg), carbamato de N-[(4-ciclopropoxifenil)metil]fenila (97%, 585 mg, 2,0 mmol) e carbonato de potássio (2,5 mmol, 350 mg) foram suspensos em tolueno (5,0 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 16 horas, então, particionada entre tolueno e hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M). A fase orgânica foi separada e concentrada. O material foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 0 a 50% de metanol em acetato de etila. Frações contendo o produto desejado foram

agrupadas e concentradas. Éter dietílico (10 ml) foi adicionado. A mistura foi filtrada e concentrada para fornecer 3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (725 mg, 1,688 mmol, 89% de rendimento). Este material (725 mg, 1,688 mmol) e ácido L-(+)-tartárico (0,844 mmol, 127,3 mg) foram dissolvidos em etanol (5,0 ml) usando um banho de ultrassonicação. Os solventes foram, então, evaporados para fornecer o composto de título como o sal de hemitartrato (espuma vítrea, 906 mg). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,16 (q, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,84 – 6,73 (m, 2H), 4,70 (bt, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,42 (t, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 0,76 (m, 4H); LC-MS: 430,3 $[M+H]^+$.

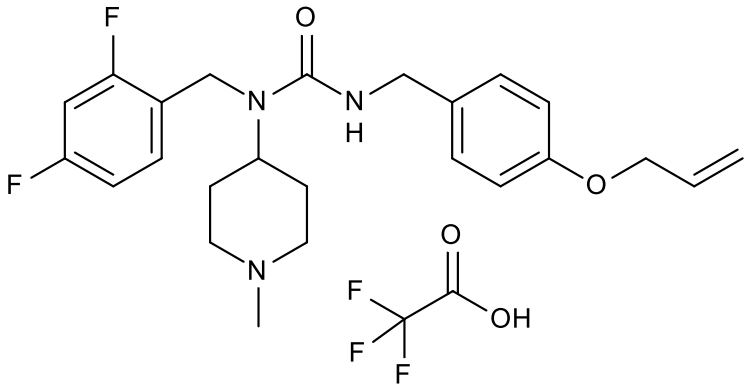
[0476] Exemplo 18: 3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (18)



.

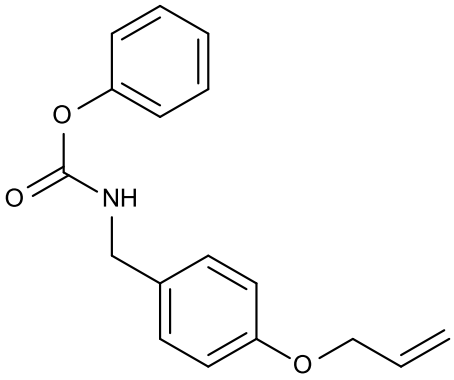
[0477] O composto foi preparado em analogia com 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (exemplo 15) usando 4-fluorobenzonitrila e terc-butóxido de potássio. 2-fluoroetanol não foi adicionado. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 55% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (19,7 mg, 32%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,57 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,81 (t, 2H), 4,81 – 4,65 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,93 – 2,72 (m, 5H), 2,17 (q, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,31 (s, 9H); LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0478] Exemplo 19: 3-(4-(aliloxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (19)



.

[0479] N-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil}carbamato de fenila



[0480] 4-(hidroxi)-benzaldeído (10,0 g, 80,25 mmol), carbonato de potássio (163,8 mmol, 22,6 g), iodeto de tetrabutilamônio (1,0 mmol, 377 mg), brometo de alila (121 mmol, 10,6 ml) e N,N-dimetilformamida (4,0 ml) foram agitados a 20°C por 6 horas e, então, particionados entre água e éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes, então, seca e evaporada para fornecer 4-(aliloxi)-benzaldeído como um óleo (13,3 g, 100%). Este material (11,17 g, 68,8 mmol) foi dissolvido em etanol (40 ml) e boro-hidreto de sódio (35 mmol, 1,351 g) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada 1 hora e, então, concentrada, hidróxido de sódio (aquoso, 5 M, 30 ml) e água (100 ml) foram adicionados e a mistura foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e, então, evaporada para fornecer álcool 4-(aliloxi)-benzílico (10,49 g, 63,9 mmol, 93%). Este álcool (3,0 g, 18,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e cloreto de tionila (37 mmol, 2,8 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 40°C por 10 min e, então, evaporada. O resíduo foi dissolvido em N,N-

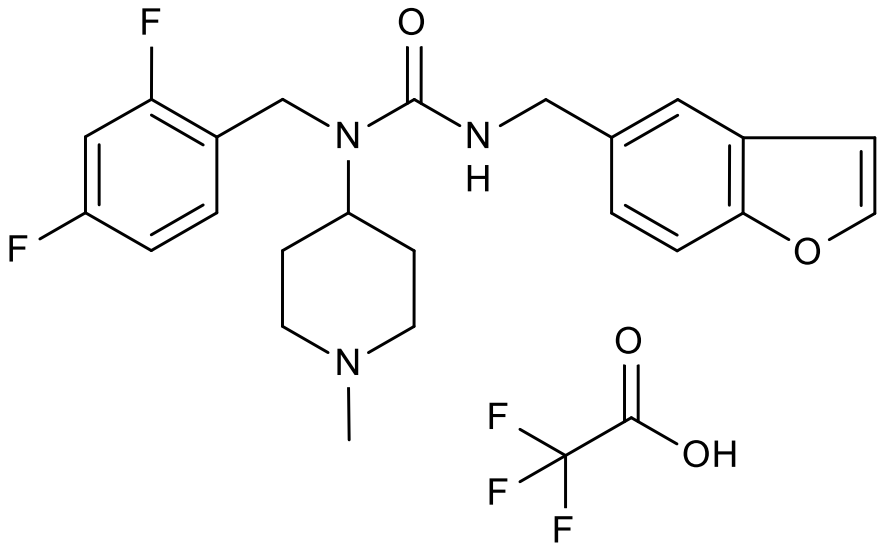
dimetilformamida (7 ml) e ftalimida de potássio (20 mmol, 3,75 g) seguida por piridina (5 mmol, 410 µl) foram adicionadas. A mistura foi agitada à temperatura ambiente 20 horas e, então, a 50°C por 30 min. Ácido clorídrico (aquoso, 1 M, 20 ml) foi adicionado. Os cristais foram isolados por filtração, lavados com 33% de metanol em água e secos para fornecer 5,18 g de material que foi recristalizado a partir de 95% de etanol para fornecer o derivado de ftalimida (4,7 g, 88% de rendimento). Este material foi agitado em 33% de metilamina em etanol (16 ml) e etanol (15 ml) por 18 horas, então, a 60°C por 30 min. A mistura foi particionada entre éter dietílico e hidróxido de sódio (0,2 M). A fase orgânica foi separada e extraída com ácido clorídrico (aquoso, 1 M). A fase aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio (5 M), então, extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi seca e evaporada para fornecer o intermediário 4-aliloxi-benzilamina (2,247 g, 86%). Este material (1,5 g, 9,1 mmol) e piridina (11,83 mmol, 0,96 ml) foram agitados em diclorometano (10 ml) num banho de gelo e cloroformato de fenila (10,01 mmol, 1,614 g, 1,3 ml) dissolvido em diclorometano (5 ml) foi adicionado em gotas durante 20 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, então, particionada entre diclorometano e ácido clorídrico (aquoso, 0,5 M). A fase orgânica foi seca e evaporada a um óleo (2,3 g). A recristalização a partir de etanol/água forneceu o intermediário desejado como cristais (4,62 mmol, 1,31 g, 51%).

[0481] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

[0482] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (0,588 mmol, 149 mg) e carbamato de N-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil}fenila (200 mg, 0,705 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1,5 ml) e carbonato de césio (1,0 mmol, 326 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada a 80°C por 2 horas, então, particionada entre éter dietílico e hidróxido de sódio (aquoso, 0,5 M). A fase orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 0 a 50% de metanol em acetato de etila. Frações contendo o produto desejado foram agrupadas e concentradas. Éter dietílico foi adicionado. A mistura foi filtrada e concentrada para fornecer o composto desejado como a base livre (112 mg, 0,261 mmol, 44% de rendimento). Este material foi dissolvido em dioxano (3 ml) e ácido trifluoroacético (0,27 mmol, 21 ul) foi adicionado seguido por secagem por

congelamento para produzir o composto de título (0,27 mmol, 146 mg, 100% de rendimento). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,96 (s, 1H), 7,13 (q, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,87 – 6,75 (m, 4H), 6,04 (m, 1H), 5,40 (qd, 1H), 5,29 (qd, 1H), 4,78 – 4,63 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (d, 2H); LC-MS: 430,3 $[M+H]^+$.

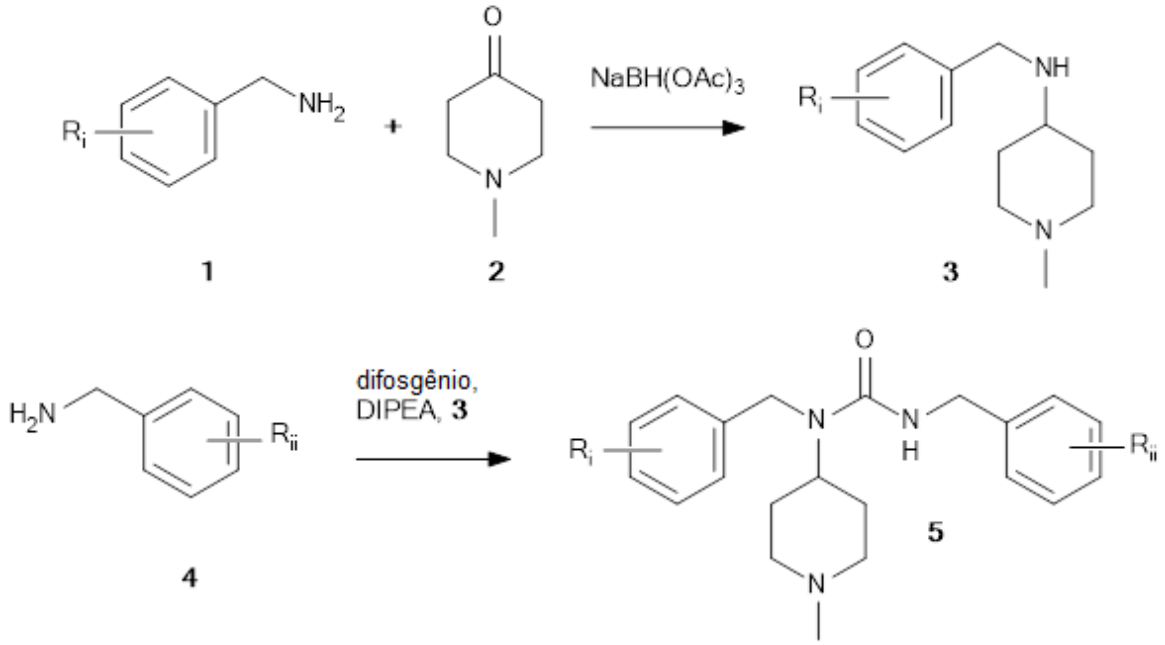
[0483] Exemplo 20: 3-[(1-benzofuran-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (20)



.

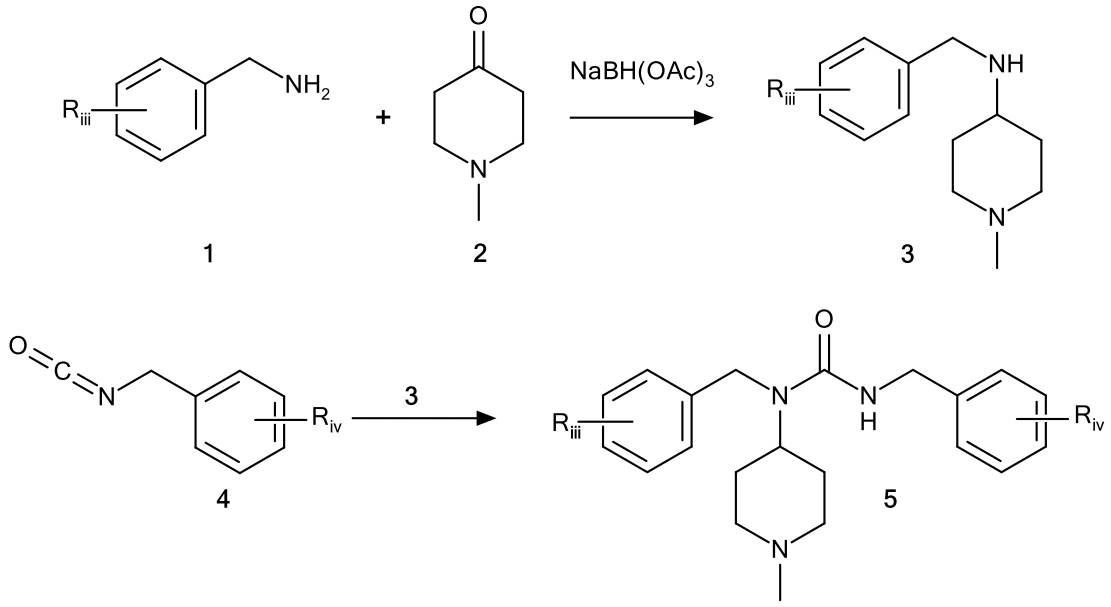
[0484] A uma solução agitada de difosgênio (21,2 mg, 107 µmol) em diclorometano (700 µl) foi adicionada (1-benzofuran-5-il)metanamina (30,0 mg, 204 µmol) e trietilamina (56,8 µl, 408 mmol) em diclorometano (700 µl). A mistura foi agitada por 30 minutos antes de N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (51,4 mg, 214 µmol) ser adicionada. Após mais 5 horas, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 15 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (79 mg, 74%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,07 (bs, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,80 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,17 (qd, 2H), 1,91 (d, 2H).; LC-MS: 414,2 $[M+H]^+$.

[0485] Procedimentos gerais



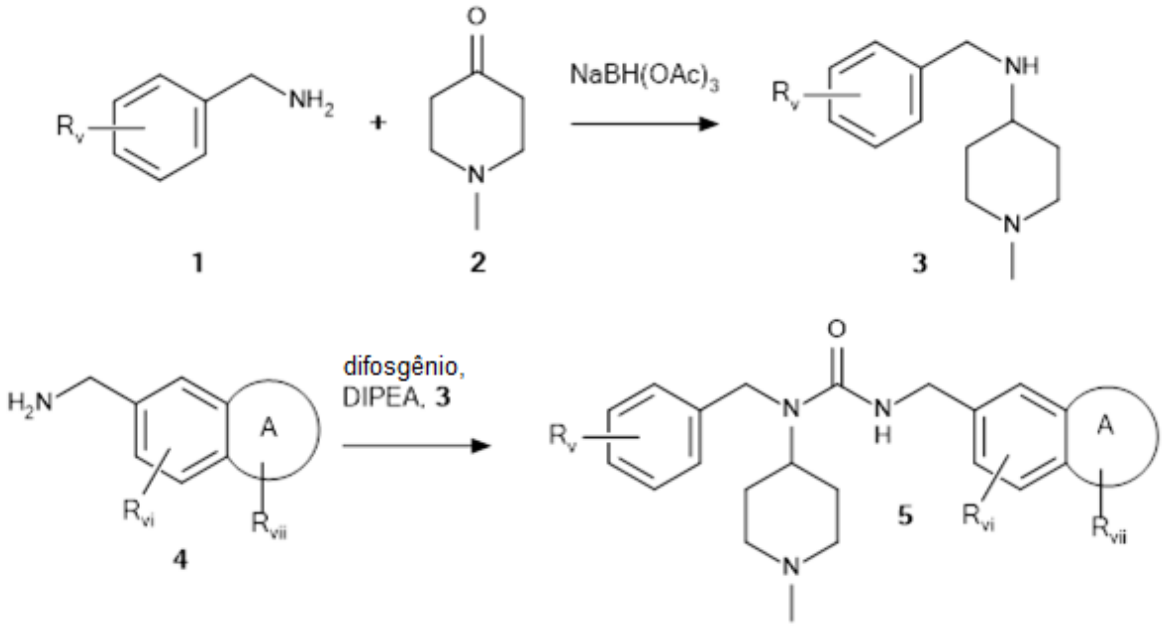
[0486] Esquema S1: Procedimento geral A (GP A).

[0487] Amina **1** (1,1 equiv.) foi adicionada a cetona **2** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 equiv.). A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaOH (1 M, aq.) e extraído com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer aminas secundárias **3**, que foram usadas na próxima etapa sem purificação ou purificadas por cromatografia de coluna de gel de sílica. Uma solução de amina **4** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (0,5 equiv.) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. DIPEA (3,0 equiv.) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de amina secundária **3** (1,1 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionada e a mistura de reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e a ureia desejada **5** foi purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o sal de TFA do produto ou purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água, contendo 6 ppm de amônia (28% aq.), para produzir o produto como a base livre.



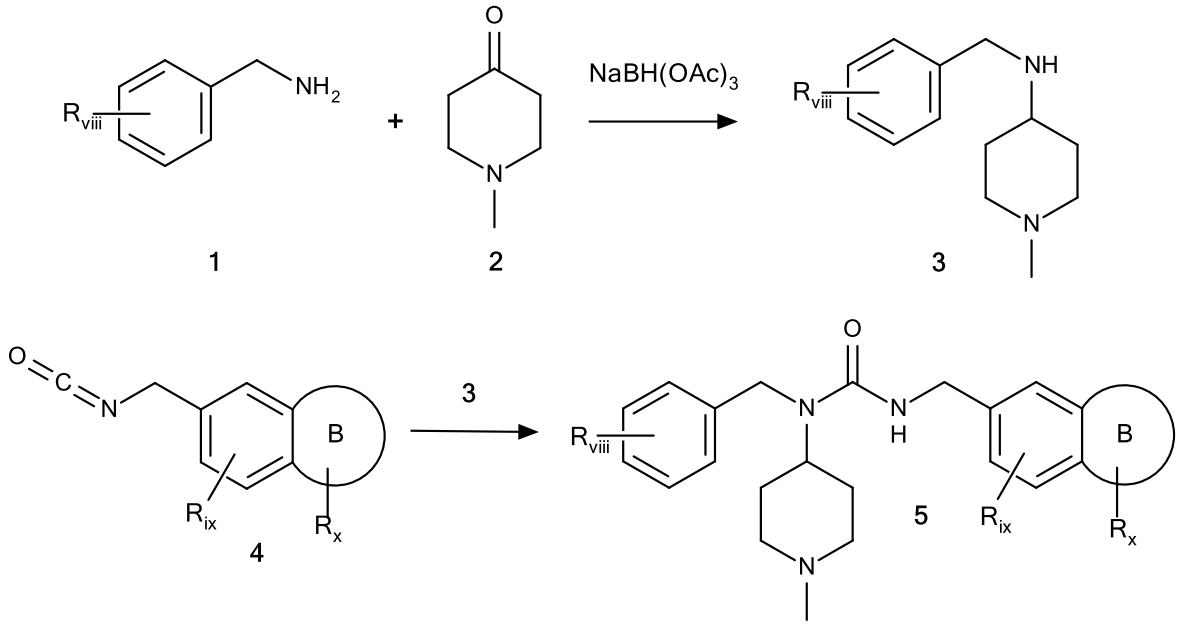
[0488]Esquema S2: Procedimento geral B (GP B).

[0489]Amina **1** (1,1 equiv.) foi adicionada a cetona **2** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 equiv.). A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaOH (1 M, aq.) e extraído com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer aminas secundárias **3**, que foram usadas na próxima etapa sem purificação ou purificadas por cromatografia de coluna de gel de sílica. Isocianato **4** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionado a uma solução de amina secundária **3** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, a mistura de reação foi agitada por 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e a ureia desejada **5** foi purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o sal de TFA do produto ou purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água, contendo 6 ppm de amônia (28% aq.), para produzir o produto como a base livre.



[0490] Esquema S3: Procedimento geral C (GP C).

[0491] Amina **1** (1,1 equiv.) foi adicionada a cetona **2** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 equiv.). A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaOH (1 M, aq.) e extraído com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer aminas secundárias **3**, que foram usadas na próxima etapa sem purificação ou purificadas por cromatografia de coluna de gel de sílica. Uma solução de amina **4** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (0,5 equiv.) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. DIPEA (3,0 equiv.) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de amina secundária **3** (1,1 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionada e a mistura de reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e a ureia desejada **5** foi purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o sal de TFA do produto ou purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água, contendo 6 ppm de amônia (28% aq.), para produzir o produto como a base livre.



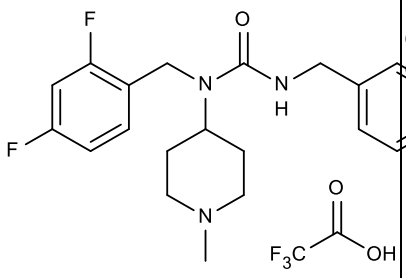
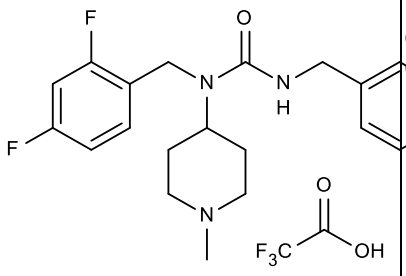
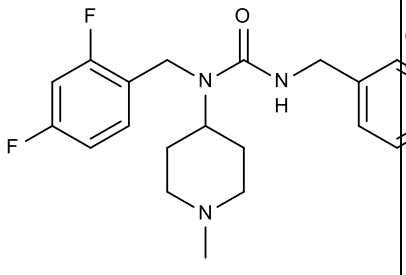
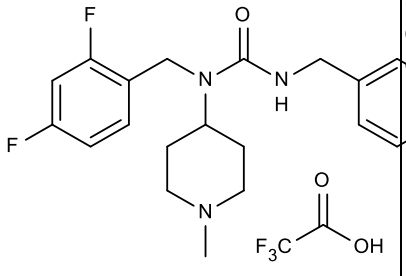
[0492] Esquema S4: Procedimento geral D (GP D).

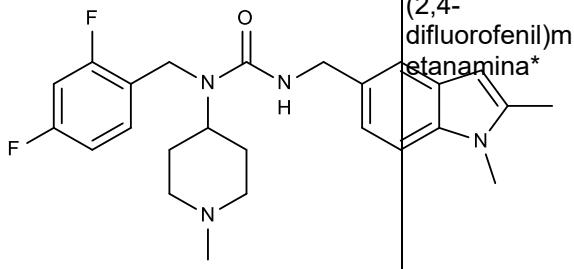
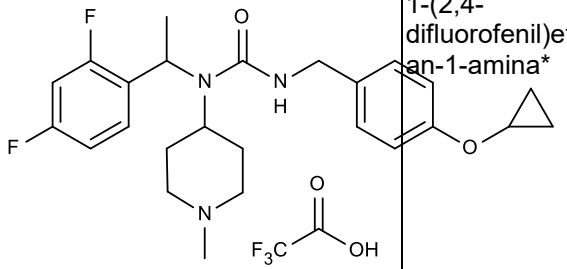
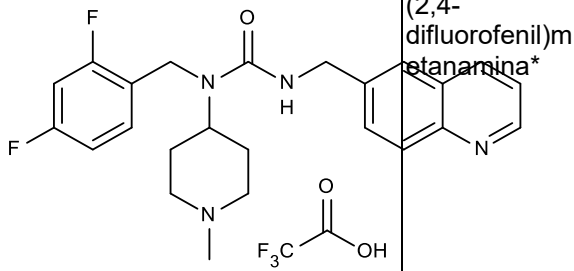
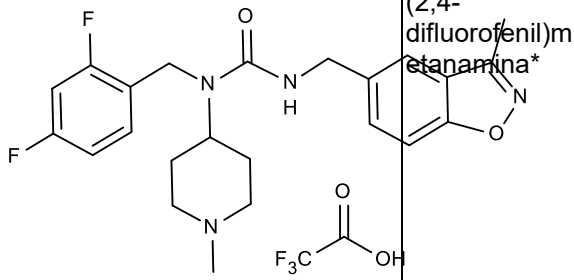
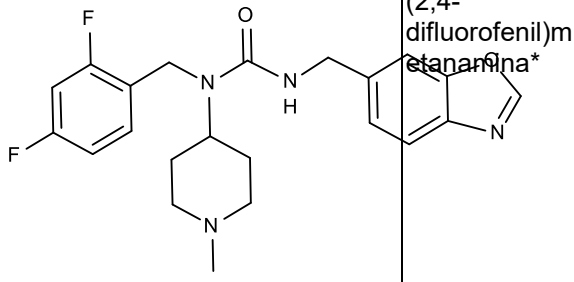
[0493] Amina **1** (1,1 equiv.) foi adicionada a cetona **2** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 equiv.). A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaOH (1 M, aq.) e extraído com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer aminas secundárias **3**, que foram usadas na próxima etapa sem purificação ou purificadas por cromatografia de coluna de gel de sílica. Isocianato **4** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 foi adicionado a uma solução de amina secundária **3** (1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, a mistura de reação foi agitada por 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e a ureia desejada **5** foi purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o sal de TFA do produto ou purificada por HPLC preparativa eluindo com acetonitrila em água, contendo 6 ppm de amônia (28% aq.), para produzir o produto como a base livre.

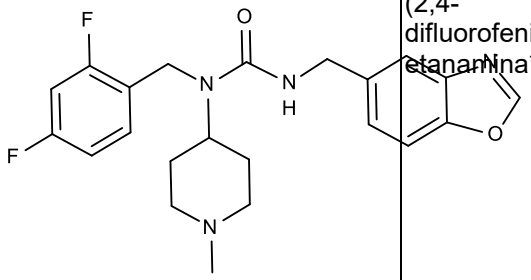
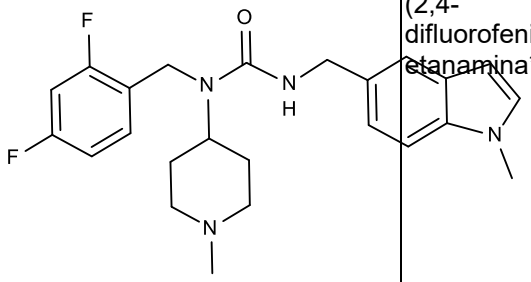
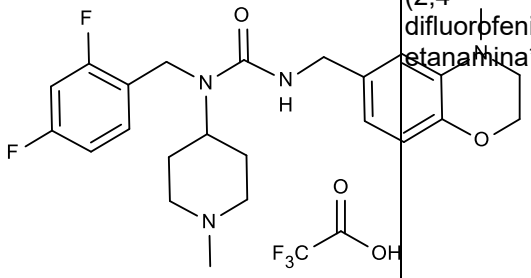
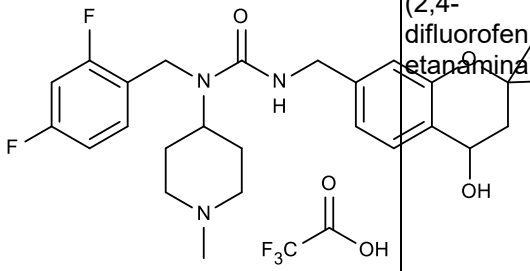
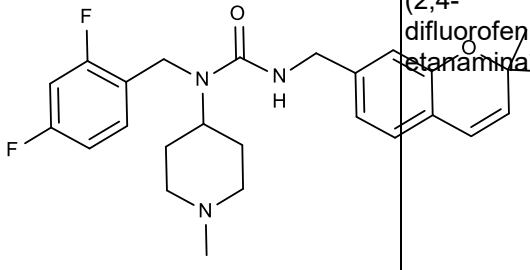
[0494] Nos Esquemas S1 a S4 acima, R_i, R_{ii}, R_{iii}, R_{iv},, R_v, R_{vi}, R_{vii}, R_{viii}, R_{ix}, e R_x são independentemente ausentes, ou presentes 1, 2 ou 3 vezes e o grupo R é divulgado no composto final na Tabela 1, isto é, no Exemplo 21, R_v está presente duas vezes, ambas as vezes, os flúor, R_{vi} está ausente, e R_{vii} está presente uma vez e é metila.

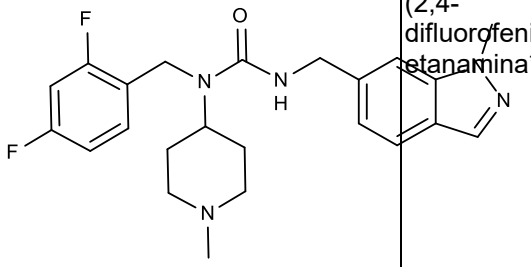
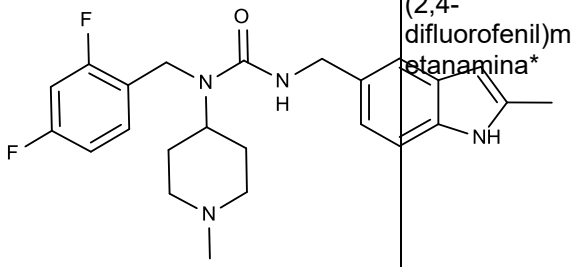
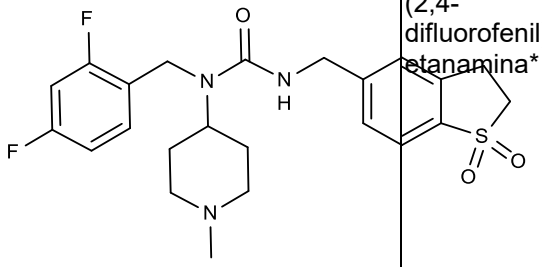
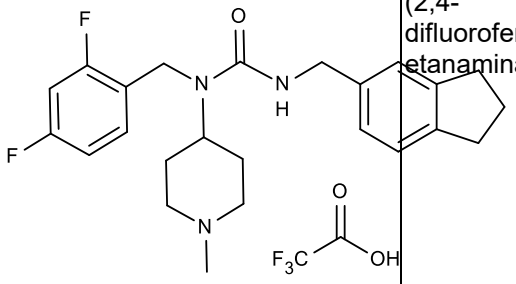
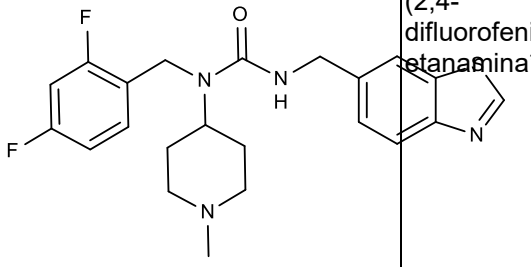
[0495] Nos Esquemas S3 e S4, sistemas de anel A e B são selecionados a partir do grupo consistindo em sistemas de anel com 5 e 6 membros, como alicíclico, heteroalicíclico, arila e heteroarila, e o respectivo sistema de anel pode ser visto na Tabela 1. Por exemplo, o sistema de anel A no Exemplo 22 é um anel heteroalicíclico, isto é, um oxazol.

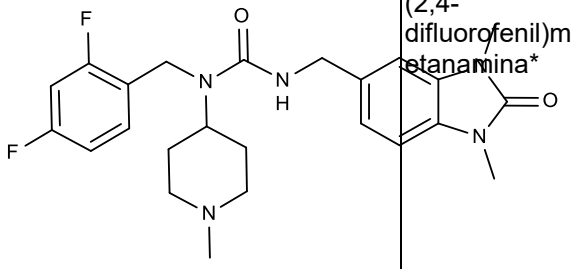
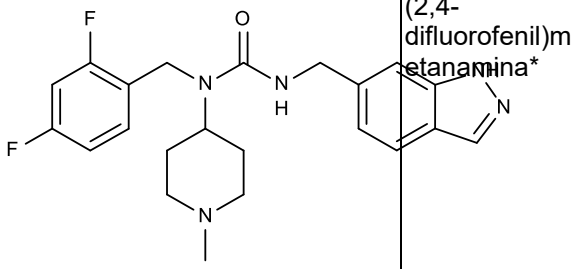
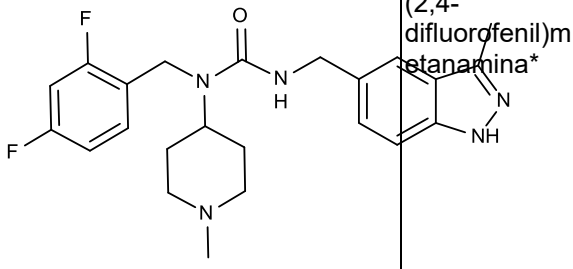
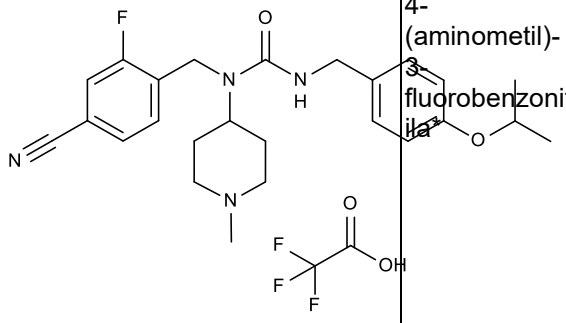
TABELA 1: COMPOSTOS PREPARADOS POR GP A, GP B, GP C E GP D.

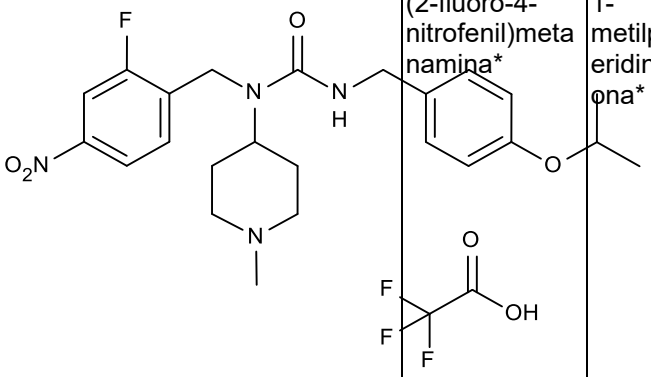
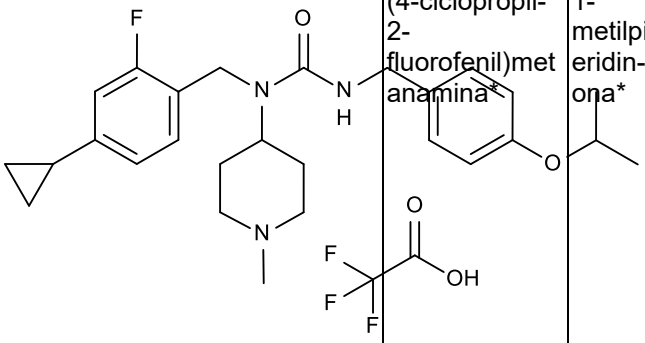
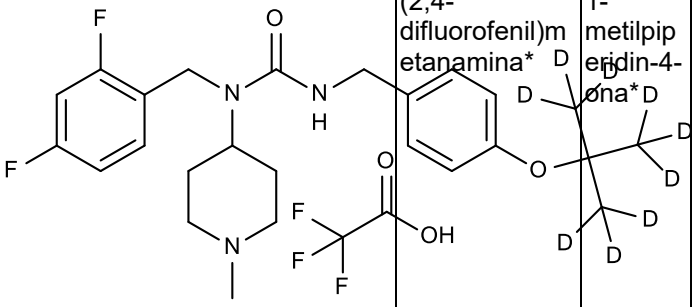
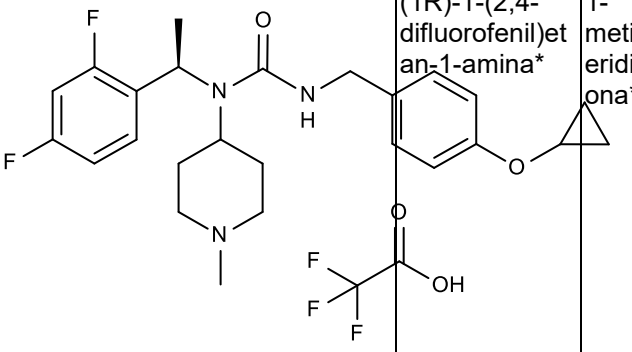
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
21		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(3-metil-1H-indol-5-il)metanamina*	C
22		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)metanamina*	C
23		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)metanamina*	C
24		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(3-metil-1,2-benzoxazol-6-il)metanamina*	C

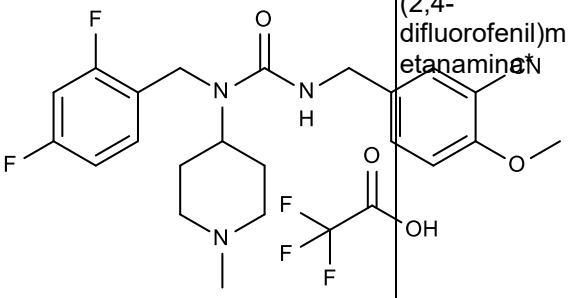
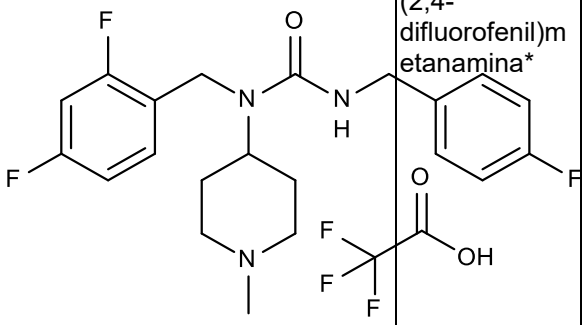
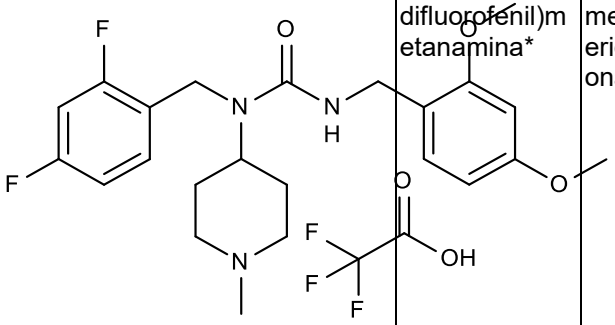
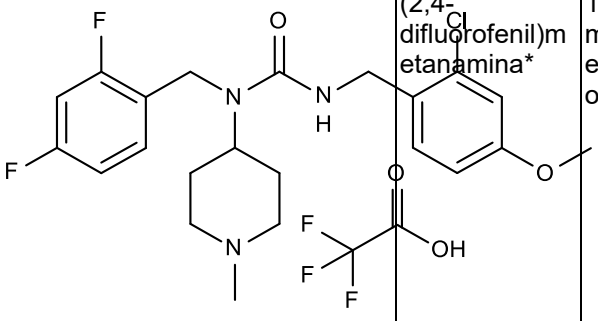
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
25		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metanamina*	C
26		1-(2,4-difluorofenil)etan-1-amina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(4-ciclopropoxifenil)metanamina	A
27		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(quinolin-6-il)metanamina	C
28		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(3-metil-1,2-benzoxazol-5-il)metanamina*	C
29		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1,3-benzoxazol-6-il)metanamina*	C

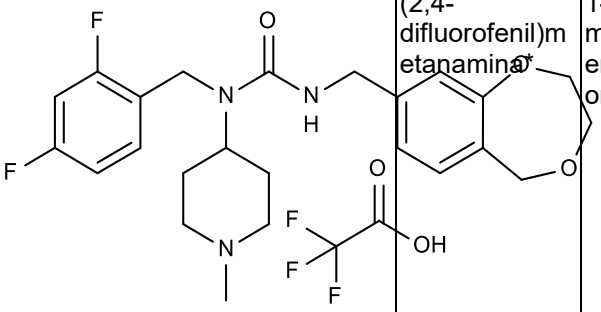
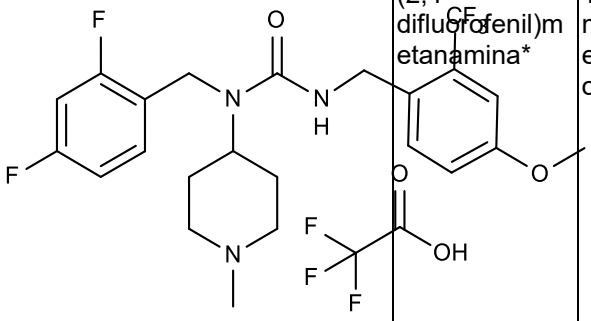
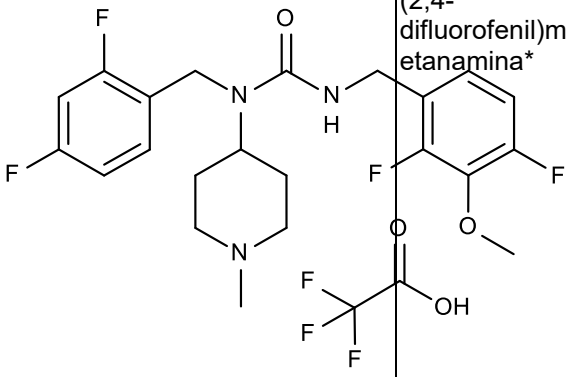
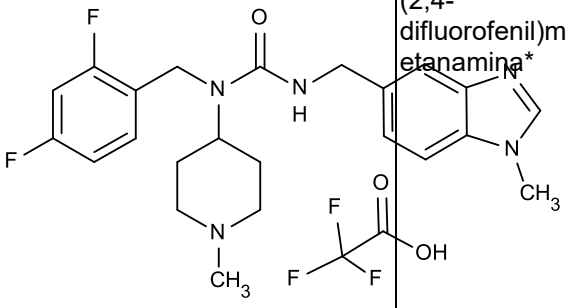
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
30		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1,3-benzoxazol-5-il)metanamina*	C
31		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1-metil-1H-indol-5-il)metanamina*	C
32		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metanamina*	C
33		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	7-(aminometil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-4-ol	C
34		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2,2-dimetil-2H-cromen-7-il)metanamina	C

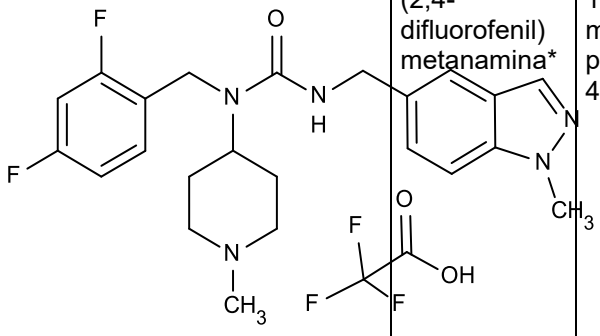
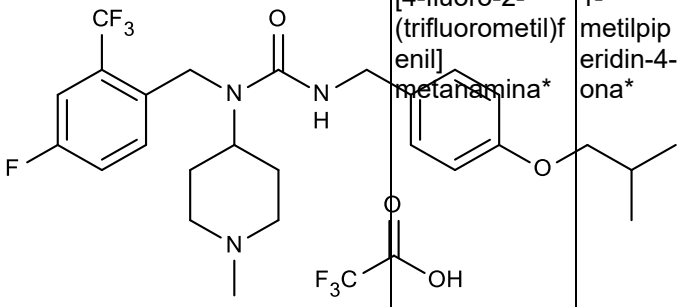
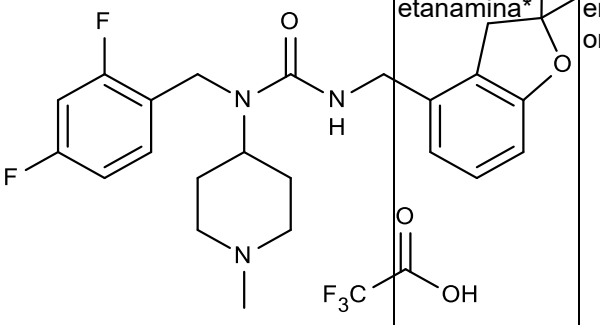
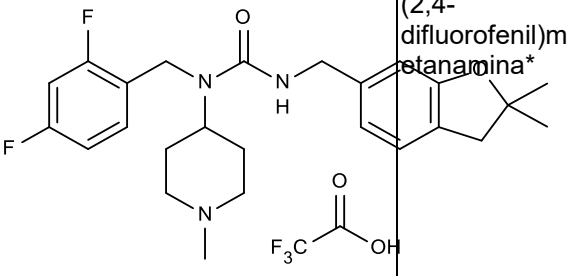
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
35		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1-metil-1H-indazol-6-il)metanamina	C
36		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2-metil-1H-indol-5-il)metanamina*	C
37		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	5-(aminometil)-2,3-di-hidro-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona*	C
38		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)metanamina*	C
39		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1,3-benzotiazol-6-il)metanamina*	C

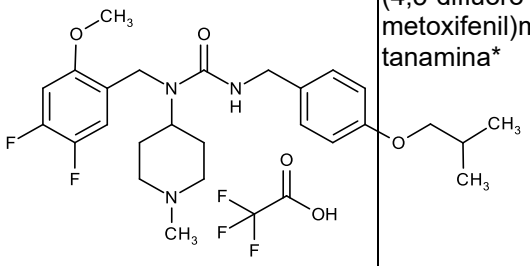
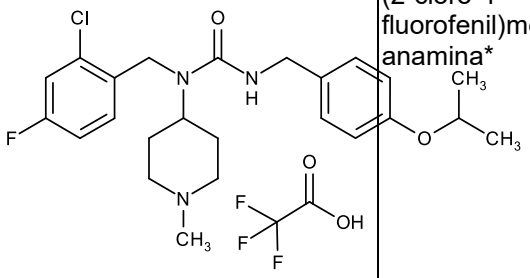
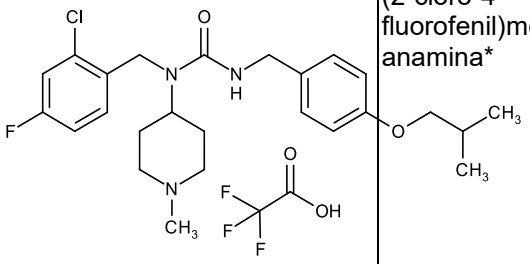
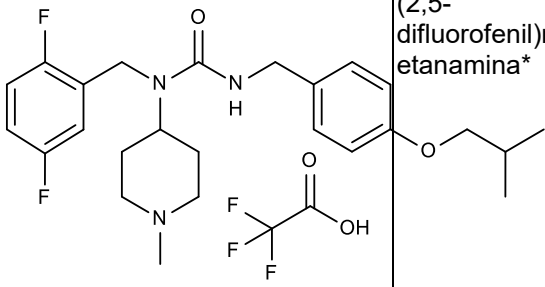
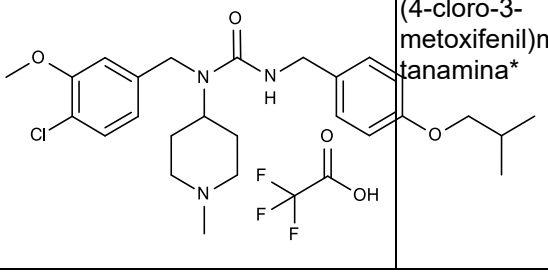
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
40		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	5-(aminometil)-1,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona*	C
41		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1H-indazol-6-il)metanamina*	C
42		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(3-metil-1H-indazol-5-il)metanamina	C
43		4-(aminometil)-3-fluorobenzonitrila*	1-metilpiperidin-4-ona*	[4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina*	A

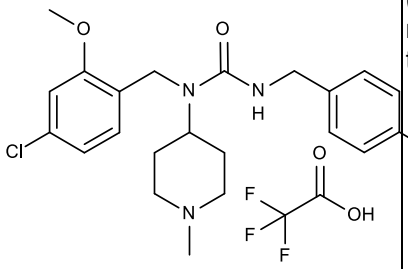
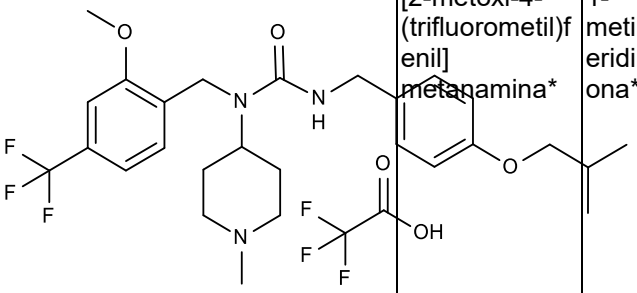
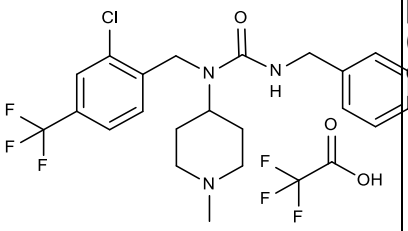
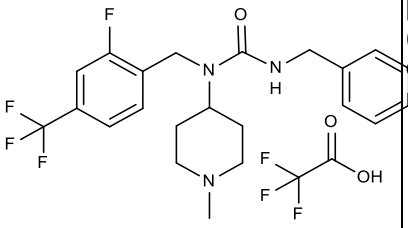
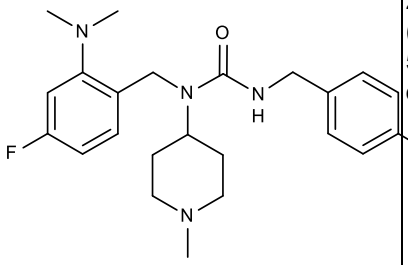
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
44		(2-fluoro-4-nitrofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	[4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina*	A
45		(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	[4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina*	A
46		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(4-{[2-($^2H_3$)metil($^2H_6$)propan-2-iloxi}fenil)metanamina**	A
47		(1R)-1-(2,4-difluorofenil)etan-1-amina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(4-ciclopropoxifenil)metanamina**	A

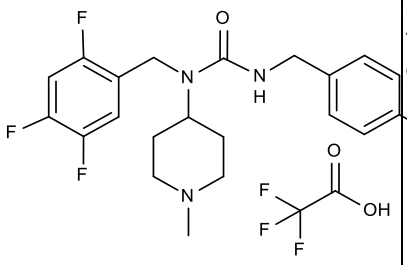
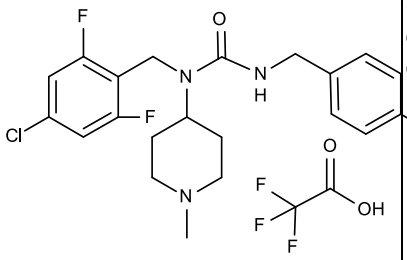
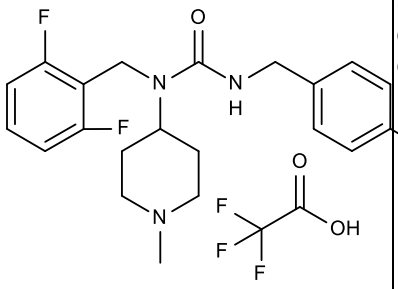
Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
48		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	5-(aminometil)-2-metoxibenzonitrila	A
49		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(4-fluorofenil)metanamina*	A
50		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2,4-dimetoxifenil)metanamina*	A
51		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2-cloro-4-metoxifenil)metanamina	A

Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
52		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(3,5-di-hidro-2H-1,4-benzodioxepin-8-il)metanamina**	C
53		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil] metanamina*	A
54		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metanamina*	A
55		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)metanamina*	C

Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
56		(2,4-difluorofenil) metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	(1-metil-1H-indazol-5-il)metanamina*	C
57		[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
58		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	4-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano**	D
59		(2,4-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	6-(isocianatometil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofurano**	D

Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
60		(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
61		(2-cloro-4-fluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno**	B
62		(2-cloro-4-fluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
63		(2,5-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
64		(4-cloro-3-metoxifenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B

Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
65		(4-cloro-2-metoxifenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
66		[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
67		[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
68		[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
69		2-(aminometil)-5-fluoro-N,N-dimetilanilina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B

Exemplo/Composto	Estrutura	Materiais de partida			Procedimento
70		(2,4,5-trifluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
71		(4-cloro-2,6-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
72		(2,6-difluorofenil)metanamina*	1-metilpiperidin-4-ona*	1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno**	B
* Comercialmente disponível ** intermediário preparado descrito no presente documento					

Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$]
21	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,62 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 4H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,51 - 3,25 (m, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,89 - 1,66 (m, 4H).	426,9
22	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 4H), 7,13 - 6,95 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,53 - 3,14 (m, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,90 - 1,69 (m, 4H).	429,3
23	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,19 (q, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,87 (d, 3H), 6,41 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,71 (d, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,09 (d, 3H), 1,88 (t, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 4H).	429,3

Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$
24	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 13,22 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (q, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (q, 2H), 4,99 (t, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (q, 2H), 1,90 (d,2H).	429,3
25	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,31 - 7,14 (m, 4H), 7,06 - 6,90 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (t, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 4H).	441,3
26	RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,55 (q, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 4H), 5,29 (q, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 2H), 3,72 (tt, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,12 - 2,77 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,70 - 2,51 (m, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,57 (d, 3H), 0,94 (d, 1H), 0,81 - 0,72 (m, 2H), 0,68 - 0,57 (m, 2H).	444,3
27	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,99 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,92 - 1,73 (m, 4H).	425,3
28	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,37 (br. s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,15 (q, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 4,97 (br. s, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,94-2,75 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (dq, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H).	429,3
29	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,07 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 2H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,62 - 4,33 (m, 5H), 3,20 (br. s, 2H), 2,65-2,36 (m, 5H), 2,06 (br. s, 2H), 1,81 (d, 2H).	415,3
30	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,09 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47-4,32 (m, 3H), 3,08 (br. s, 2H), 2,52-2,21 (m, 5H), 1,93 (br. s, 2H), 1,78 (d, 2H).	415,3
31	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,40 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,87 - 6,68 (m, 2H), 6,45 - 6,35 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,44-4,29 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 4H).	427,3
32	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 11,79 (br.s, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H),	445,3

Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$
	4,86 (br. s, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 5H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,34-2,20 (m, 2H), 1,93 (d, 2H).	
33	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,37 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (q, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,70 - 6,53 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,96 - 4,64 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,17 (dd, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,83 (dd, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).	474,3
34	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 5H), 3,05 (br. s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (br. s, 2H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,41 (s, 6H).	456,3
35	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,48-4,29 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,02 (br. s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (br. s, 2H), 1,96-1,71 (m, 4H).	428,3
36	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,93 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 - 6,69 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (br. s, 1H), 2,96 (br. s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (br. s, 2H), 1,74 (br. s, 4H).	427,3
37	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,65 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,84 (q, 2H), 4,80 (br. s, 1H), 4,48-4,39 (m, 4H), 4,28 (br.s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (br. s, 2H), 1,86-1,67 (m, 4H).	464,2
38	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,82 (br. s, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,91-6,77 (m, 3H), 4,82-4,62 (m, 2H), 4,48 - 4,28 (m, 4H), 3,60 (d, 2H), 2,85 (q, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,06 (p, 2H), 1,92 (d, 2H).	414,3
39	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 - 7,08 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 4H), 4,03-3,89 (m, 1H), 2,72 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 4H).	431,2
40	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,21 (q, 1H), 6,94 - 6,74 (m, 5H), 4,70 (br. s, 1H), 4,53-4,35 (m, 5H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,18 (br. s, 2H), 2,66-2,27 (m, 5H), 1,97 (br. s, 2H),	458,3

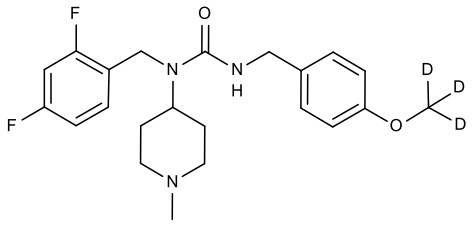
Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$
	1,80 (d, 2H).	
41	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,11-7,93 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,41 (q, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 2H), 4,91 - 3,95 (m, 5H), 3,11 (d, 2H), 2,79 (br. s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,04 (m, 4H), 1,98 (d, 2H).	414,3
42	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,86 (br. s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 2H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,36 (br. s, 1H), 2,96 (br. s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (br. s, 2H), 1,90-1,69 (m, 4H).	428,3
43	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,10 (d, 3H), 6,82 (d, 2H), 4,56 (p, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 4H), 1,24 (d, 6H).	439,3
44	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (s, 1H), 8,09 (dd, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,11 (d, 3H), 6,82 (d, 2H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 4H), 1,24 (d, 6H).	459,3
45	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,81 (s, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 3H), 6,85 - 6,75 (m, 3H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 2H), 4,51 (p, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (q, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 1,05 - 0,95 (m, 2H), 0,72 - 0,63 (m, 2H).	454,3
46	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,79 (s, 1H), 7,13 (q, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,81 (t, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,19 (q, 2H), 1,90 (d, 2H).	455,4
47	RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,04 (dd, 4H), 5,34 (q, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 2H), 3,78 (tt, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74 - 2,54 (m, 2H), 1,82 (d, 1H), 1,63 (d, 3H), 1,01 (d, 1H), 0,88 - 0,63 (m, 4H).	444,3
48	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,66 (bs, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,13 (q, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (qd, 2H), 1,89 (d, 2H).	429,3
49	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,94	392,2

Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$
	(s, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,82 (t, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 5H), 2,21 (qd, 2H), 1,90 (d, 2H).	
50	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,80 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (q, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,77 - 4,65 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 5H), 2,14 (q, 2H), 1,87 (d, 2H).	434,3
51	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,66 (bs, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (q, 1H), 6,86 - 6,70 (m, 4H), 4,91 (t, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 5H), 2,17 (q, 2H), 1,88 (d, 2H).	438,3
52	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,94 (bs, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 4H), 4,79 - 4,66 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 5H), 2,20 (q, 2H), 1,90 (d, 2H).	446,3
53	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,70 (bs, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,87 - 6,69 (m, 2H), 4,80 - 4,62 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (d, 2H), 2,95 - 2,71 (m, 5H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,90 (d, 2H).	472,3
54	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,63 (s, 1H), 7,08 (q, 1H), 6,91 - 6,74 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,78 - 4,59 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 5H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 1,89 (d, 2H).	440,3
55	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,90 (s, 1H), 7,85 (d,1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,80 (t, 1H) 5,37 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 1,95 (d, 2H).	428,3
56	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,49 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d 1H), 7,19 (dd 1H), 7,14 (q 1H), 6,80 (t 2H), 4,73 (t 1H), 4,46 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,62 (d 2H), 2,89 (d 2H), 2,80 (s, 3H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 1,93 (d 2H).	428,3
57	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,80 (bs, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,90 - 2,74 (m, 5H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).	496,3

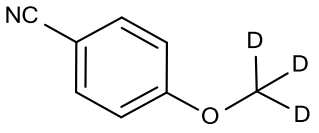
Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$]
58	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,20 - 7,10 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,83 (ddt, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,69 (ddt, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (s, 4H), 2,19 (qd, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,42 (s, 6H).	444,3
59	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,38 (s, 6H).	444,3
60	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,35 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,07 (dp, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).	476,3
61	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,93 (bs, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (td, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,32 (d, 6H).	448,0
62	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,57 (bs, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (td, 1H), 6,80 (dd, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).	462,0
63	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) 12,35 (bs, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 3H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,80 - 4,57 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,00 (d, 6H).	446,3
64	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,71 (d, 3H), 1,99 (dt, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).	474,3
65	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,71 (d, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,74 (d, 4H), 0,97 (d, 6H)	474,3

Exemplo/Composto	RMN	m/z [M+H$^+$
66	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,87 (bs, 1H), 7,17 (q, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 3H), 6,78 (d, Hz, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,15 (q, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,00 (d, 6H).	508,4
67	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,90 (bs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,91 - 2,78 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,40 - 2,13 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).	512,3
68	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,76 (bs, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,20 (q, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).	496,3
69	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,11 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,58 - 2,40 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,87 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).	471,3
70	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,78 (bs, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,76 - 4,54 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,93 - 2,73 (m, 5H), 2,19 (q, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).	464,3
71	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,62 (bs, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 5H), 2,32 (q, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).	480,3
72	RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,34 (bs, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,87 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 5H), 2,41 - 2,22 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,01 (d, 6H),	446,3

[0496] Exemplo 73: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-($^2H_3$)metoxifenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (73)

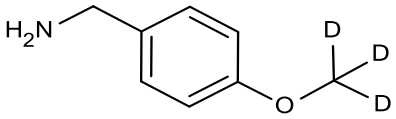


[0497] 4-($^{2}H_3$)metoxibenzonitrila



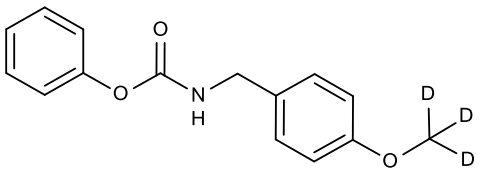
[0498] Uma mistura de 4-hidroxibenzonitrila (1,20 g, 10,1 mmol), iodo($^{2}H_3$)metano (2,19 mg, 15,1 mmol) e K_2CO_3 (2,78 g, 20,1 mmol) em DMF (10,0 mmol) foi aquecida a 37°C por 20 horas. Água (20 ml) foi adicionada, e a mistura extraída com éter dietílico (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água (3x40 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado (1,29 g) que foi usado sem purificação adicional.

[0499] [4-($^{2}H_3$)metoxifenil]metanamina



[0500] $LiAlH_4$ (713 mg, 18,8 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-($^{2}H_3$)metoxibenzonitrila (1,28 g, 9,40 mmol) em THF (30 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 4 horas, então, resfriada à temperatura ambiente. Água (0,7 ml), THF (10 ml), NaOH (0,7 ml, 15% aq.) e água (2,1 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada por 30 minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida, redissolvida em acetonitrila e concentrada novamente para produzir o intermediário desejado (1,1 g) que foi usado sem purificação adicional.

[0501] N-{[4-($^{2}H_3$)metoxifenil]metil}carbamato de fenila

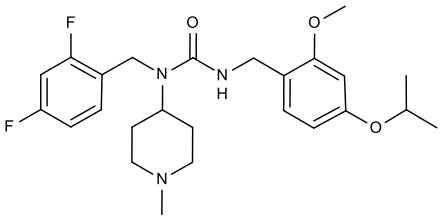


[0502] Cloroformato de fenila (1,60 g, 10,2 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de [4-($^2H_3$)metoxifenil]metanamina (1,10 g, 7,85 mmol) e piridina (0,95 ml) em CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a esta temperatura por 20 minutos, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre éter dietílico (250 ml) e HCl (15,7 ml, 1 M aq.). A fase orgânica foi lavada com água (50 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cristalização a partir de acetato de etila e *n*-heptano para produzir o intermediário desejado (1,56 g).

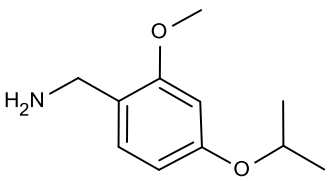
[0503] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-($^2H_3$)metoxifenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

[0504] Uma mistura de carbamato N-{[4-($^2H_3$)metoxifenil]metil}fenila (676 mg, 2,60 mmol), N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (480 mg, 2,00 mmol) e K_2CO_3 (414 mg, 3,00 mmol) em tolueno (6 ml) foi aquecida a 75°C por 12 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o composto de título (760 mg, 94%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,26 - 7,10 (m, 4H), 7,01 (dt, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,91 (dt, 1H), 2,71 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (td, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 4H).; LCMS: 407,3 $[M+H]^+$.

[0505] Exemplo 74: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (74)



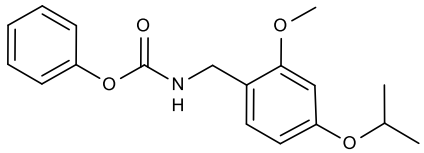
[0506] [2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina



[0507] $LiAlH_4$ (445 mg, 11,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-

metoxi-4-(propan-2-iloxi)benzonitrila (1,12 g, 5,86 mmol) em THF (25 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 2 horas, então, resfriada à temperatura ambiente. Água (0,5 ml), THF (10 ml), NaOH (0,5 ml, 15% aq.) e água (1,5 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada por 30 minutos, filtrada, concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado (1,00 g) que foi usado sem purificação adicional.

[0508] N-{[2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamato de fenila



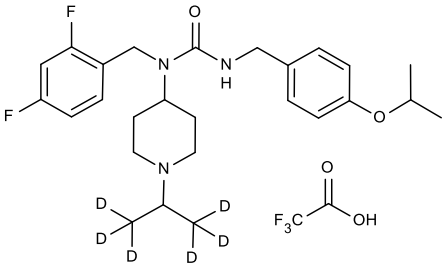
[0509] Cloroformato de fenila (1,04 g, 6,66 mmol) em CH_2Cl_2 (7 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de [2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (1,00 g, 5,12 mmol) e piridina (0,62 ml) em CH_2Cl_2 (7 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a esta temperatura por 20 minutos, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre éter dietílico (250 ml) e HCl (10,2 ml, 1 M aq.). A fase orgânica foi lavada com água (50 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 20% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (1,00 g).

[0510] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

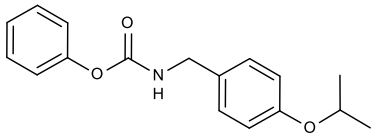
[0511] Uma mistura de carbamato de N-{[2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}fenila (938 mg, 2,98 mmol), N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (550 mg, 2,29 mmol) e K_2CO_3 (474 mg, 3,43 mmol) em tolueno (7 ml) foi aquecida a 75°C por 12 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, NaOH (16 ml, 0,4 M aq.) e éter dietílico (200 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com água (250 ml), seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 7% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o composto de título (700 mg,

66%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,12 (dd, 2H), 6,83 - 6,70 (m, 2H), 6,38 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,50 (h, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,86 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 462,3 $[M+H]^+$.

[0512] Exemplo 75: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^2H_6$)propan-2-il]piperidin-4-il}-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (75)

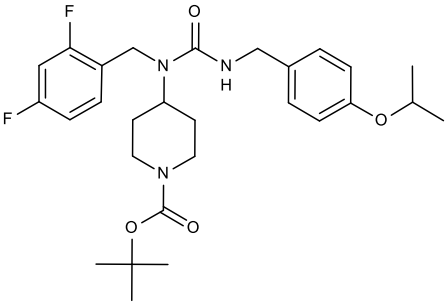


[0513] N-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamato de fenila



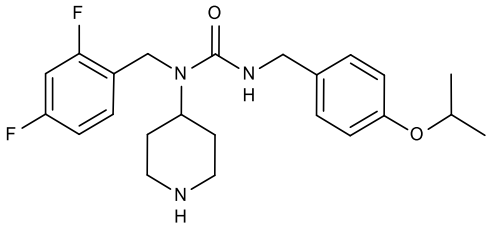
[0514] Cloroformato de fenila (1,84 ml, 15,4 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (2,0 g, 11,9 mmol) e piridina (1,2 ml, 15,4 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a esta temperatura por 1 hora, então, particionada entre diclorometano e HCl (0,4 M aq.). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cristalização a partir de acetato de etila e *n*-heptano para produzir o intermediário desejado (2,93 g).

[0515] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0516] Uma mistura de carbamato de N-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}fenila (892 mg, 3,13 mmol), 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,02 g, 3,13 mmol) e K_2CO_3 (605 mg, 4,38 mmol) em tolueno (10 ml) foi aquecido a 75°C por 21 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, éter dietílico (200 ml) e NaOH (30 ml, 1 M aq.) foi adicionado. A fase de água foi extraída novamente com éter dietílico (100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 ml), dried com Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o composto de título (1,2 g, 74%).

[0517] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (142)



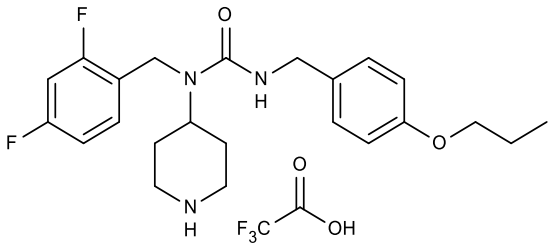
[0518] TFA (4 ml) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,20 g, 2,32 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) à temperatura ambiente. Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, $NaHCO_3$ (10 ml, sat. aq.) e éter dietílico (150 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado (0,80 g) que foi usado sem purificação adicional, ou para obter o concentrado purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia.

[0519] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^2H_6$)propan-2-il]piperidin-4-il}-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

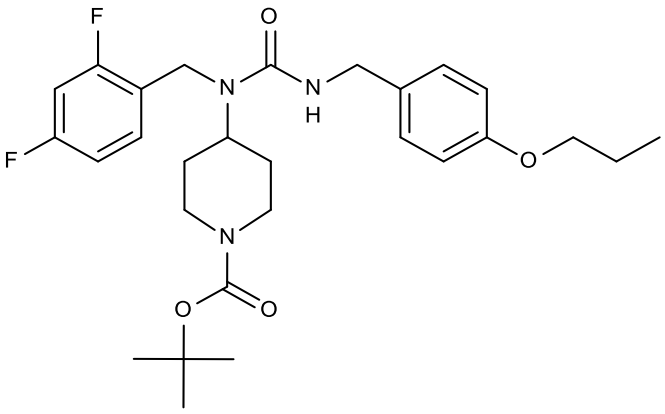
[0520] $NaBH_3CN$ (117 mg, 1,87 mmol) foi adicionado a ($^2H_6$)propan-2-ona (120 mg, 1,87 mmol) e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (260 mg, 0,623 mmol) em etanol (4 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, então, ($^2H_6$)propan-2-ona

adicional (90 mg, 1,40 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por mais 4 dias, então, concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (10 mg, 3%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,91 (s, 1H), 7,22 (dt, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,56 (dt, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,34 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,24 (d, 6H).; LCMS: 466,4 $[M+H]^+$.

[0521] Exemplo 76: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (76)



[0522] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(4-propoxifenil)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



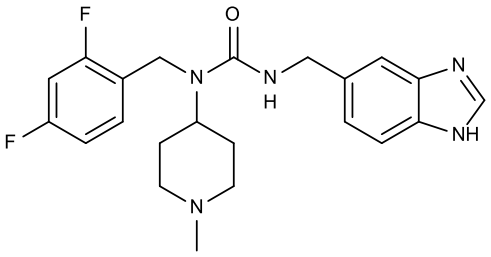
[0523] Uma solução de (4-propoxifenil)metanamina (52,0 mg, 0,315 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (23,0 µl, 0,192 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (132 µl, 0,758 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (133 mg, 0,407 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada de um

dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 5% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário desejado (150 mg).

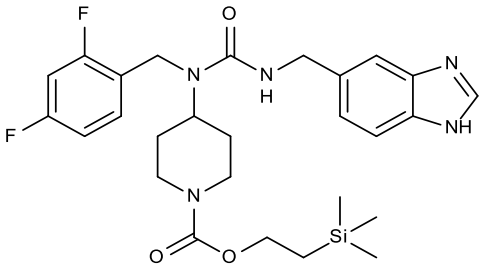
[0524] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético

[0525] TFA (0,5 ml) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(4-propoxifenil)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (80,4 mg, 0,155 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 ml) à temperatura ambiente. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, tolueno (1,5 ml) foi adicionado e a mistura concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (42 mg, 51%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,29 - 4,05 (m, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 2,89 (q, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 6H), 0,96 (t, 3H).; LCMS: 418,3 $[M+H]^+$.

[0526] Exemplo 77: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (77)

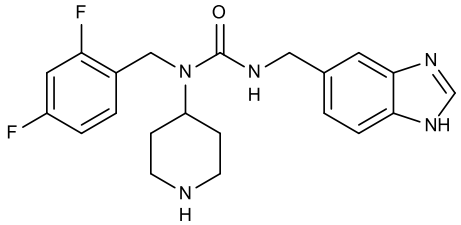


[0527] 2-(trimetilsilil)etil 4-({[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]carbamoil}[(2,4-difluorofenil)metil]amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0528] 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (102 mg, 0,240 mmol) em DMF (2,0 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de di-cloridrato de (1H-1,3-benzodiazol-5-il)metanamina (51,6 mg, 0,234 mmol) e DIPEA (143 µl, 0,821 mmol) em DMF (1,0 ml). A mistura foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente, então, mais 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (34,4 mg, 0,081 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por mais uma hora, então, concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário desejado (111 mg).

[0529] 3-[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia



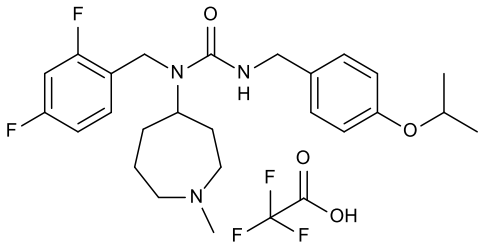
[0530] TBAF (0,6 ml, 1 M em THF) foi adicionado a 4-({[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]carbamoil}[(2,4-difluorofenil)metil]amino)piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (111 mg, 0,204 mmol) em THF (1,5 ml) à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura foi aquecida a 50°C e agitada a esta temperatura de um dia para outro, então, concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 100% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário desejado (110 mg).

[0531] 3-[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

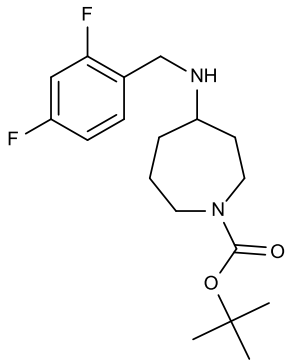
[0532] Formaldeído (30,5 µl, 37% aq., 0,303 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia (110 mg, 0,275 mmol) em etanol (2,0 ml) à temperatura ambiente. $NaBH_3CN$ (26,0 mg, 0,414 mmol) foi adicionado em porções, e a mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A

mistura foi concentrada sob pressão reduzida, particionada entre CH_2Cl_2 (3,0 ml) e NaOH (3,0 ml, 1 M aq.). A fase de água foi extraída com CH_2Cl_2 (3x3 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) seguido de HPLC preparativa, eluindo com 5 a 30% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (31 mg, 21%): RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (bs, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (t, Hz, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,40 (d, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 4H).; LCMS: 414,3 $[M+H]^+$.

[0533] Exemplo 78 (comparativo): 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilazepan-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (78)



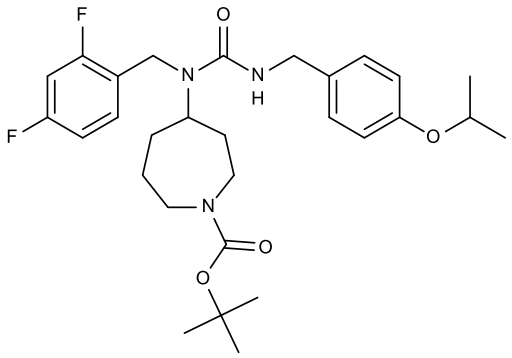
[0534] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}azepano-1-carboxilato de terc-butila



[0535] (2,4-difluorofenil)metanamina (112 mg, 0,779 mmol) foi adicionada a 4-oxoazepano-1-carboxilato de terc-butila (153 mg, 0,719 mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 ml) seguido pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (248 mg, 1,17 mmol). A reação foi agitada por 20 hora à temperatura ambiente. Então, NaOH

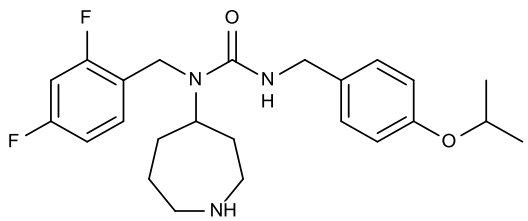
(2 ml, 1 M, aq.) foi adicionada, e a mistura extraída com CH_2Cl_2 (2x1,0 ml). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário racêmico desejado (219 mg).

[0536] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}azepano-1-carboxilato) de terc-butila



[0537] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (100 mg, 0,294 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (17,6 µl, 0,147 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (102 µl, 0,588 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 17 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}azepano-1-carboxilato de terc-butila (58,0 mg, 0,351 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário desejado (83,0 mg).

[0538] 1-(azepan-4-il)-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia.

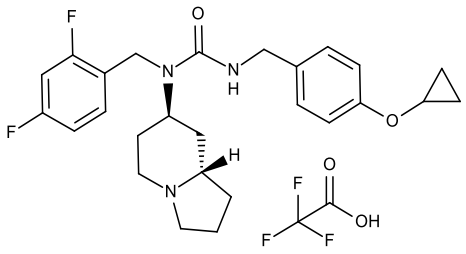


[0539] TFA (0,3 ml) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}azepano-1-carboxilato de terc-butila (82,0 mg, 0,154 mmol) em CH_2Cl_2 (3,0 ml) à temperatura ambiente. Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, tolueno (1,0 ml) foi adicionado e a mistura concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 10% de metanol em CH_2Cl_2, contendo 1% de amônia (28% aq.) para produzir o intermediário desejado (13,7 mg, 21%).

[0540] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilazepan-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

[0541] Formaldeído (9,6 µl, 37% aq., 0,096 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de 1-(azepan-4-il)-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (13,7 mg, 0,032 mmol) em etanol (2,0 ml) à temperatura ambiente. $NaBH_3CN$ (6,7 mg, 0,107 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (12 mg, 68%). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,24 (q, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (dt, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,63 - 4,47 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,26 - 4,04 (m, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,02 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,33 - 1,62 (m, 7H), 1,31 (d, 6H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

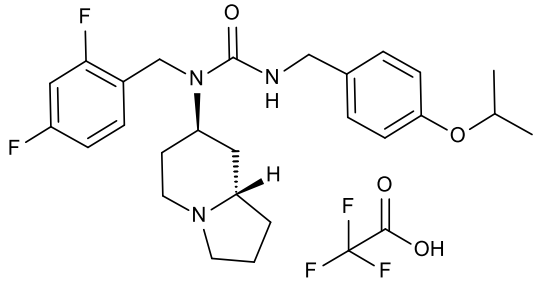
[0542] Exemplo 79: 1-[(7R,8aS)-octa-hidroindolizin-7-il]-3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (79)



[0543] Uma solução de uma (4-ciclopropoxifenil)metanamina (0,040 ml, 0,257 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (0,015 ml, 0,129 mmol) em diclorometano (1 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (0,134 ml, 0,772 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi

agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de uma (7R,8aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-octa-hidroindolizin-7-amina (75,4 mg, 0,283 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (84 mg, 54%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,20 (br. s, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 2H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,93 (br. s, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,34 - 2,08 (m, 6H), 1,98 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 0,82-0,70 (m, 4H). LCMS: 456,3 $[M+H]^+$

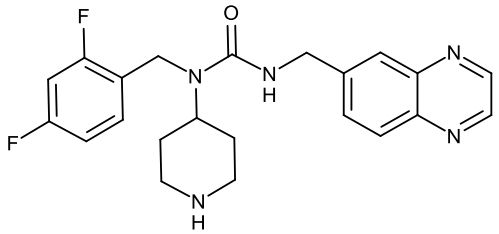
[0544] Exemplo 80: 1-[(7R,8aS)-octa-hidroindolizin-7-il]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (80)



[0545] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (0,023 ml, 0,148 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (0,009 ml, 0,074 mmol) em diclorometano (1 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (0,077 ml, 0,445 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de uma (7R,8aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-octa-hidroindolizin-7-amina (43,4 mg, 0,163 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (42 mg, 48%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,20 (s, 1H), 7,13 (q, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 4H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,51 (sep, 1H), 4,37

(s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,96 (br. s, 1H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 6H), 1,98 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,32 (d, 6H). LCMS: 458,3 $[M+H]^+$

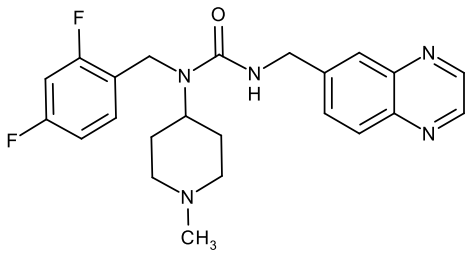
[0546] Exemplo 81: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(quinoxalin-6-il)metil]ureia (81)



[0547] À solução de (quinoxalin-6-il)metanamina (24 mg, 0,150 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml), DIPEA (0,1 ml, 0,600 mmol) e seguido por 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (78 mg, 0,180 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. Os gases voláteis foram evaporados em vácuo. A salmoura (5,0 ml) foi adicionad e o composto foi extraído com CH_2Cl_2 (4 × 7 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 e o solvente foi removido por evaporação giratória. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com acetato de etila em éter de petróleo para produzir para produzir 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(quinoxalin-6-il)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (80 mg, 95%).

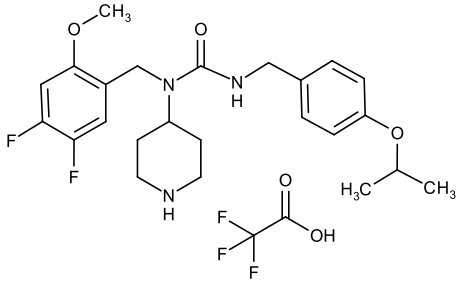
[0548] TBAF (2 ml, 1 M em THF) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(quinoxalin-6-il)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etila (80 mg, 0,144 mmol) em THF (1 ml) à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura foi aquecida a 50°C e agitada a esta temperatura de um dia para outro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com acetonitrila em água (contendo 6 ppm de amônia) para produzir o composto de título (40 mg, 65%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,83 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 6,93 – 6,72 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,43 (d, 3H), 3,16 (d, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,78 (d, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H).LCMS: 412,2 $[M+H]^+$

[0549] Exemplo 82: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(quinoxalin-6-il)metil]ureia (82)

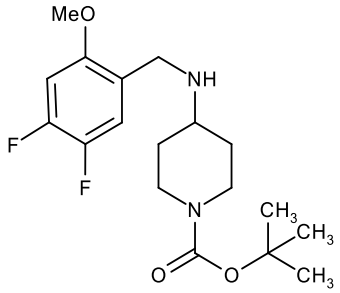


[0550] Formaldeído (0,010 ml, 37% aq., 0,122 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(quinoxalin-6-il)metil]ureia (23 mg, 0,056 mmol) em etanol (3 ml). Em seguida, $NaBH(OAc)_3$ (35,5 mg, 0,168 mmol) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Os gases voláteis foram evaporados em vácuo. CH_2Cl_2 (7 ml) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ (sat. aq.). O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com acetonitrila em água (contendo 6 ppm de amônia) para produzir o composto de título (15 mg, 60%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,83 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 6,95 - 6,68 (m, 2H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,40-4,27 (m, 1H), 2,97 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H). LCMS: 426,3 $[M+H]^+$

[0551] Exemplo 83: 3-[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]-3-(piperidin-4-il)-1-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (83)

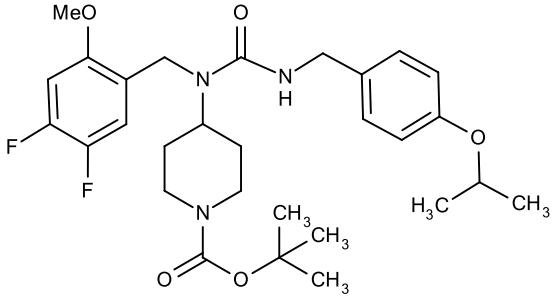


[0552] 4-{[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0553] (4,5-difluoro-2-metoxifenil)metanamina (191 mg) e 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg) foram dissolvidos em etanol. Triacetotoxiboro-hidreto de sódio (319 mg) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, o resíduo diluído com Na_2CO_3 (sat. aq.) e extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca e concentrada para produzir o intermediário desejado (379 mg).

[0554] 4-{[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



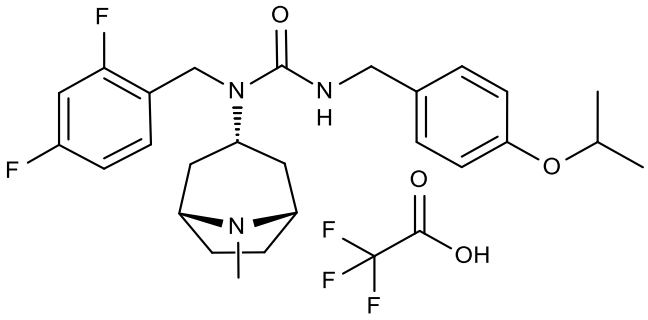
[0555] 4-{[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (82 mg) foi agitado em diclorometano (1 ml) à temperatura ambiente. 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (44 mg) dissolvido em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado em gotas. Agitação da reação de um dia para outro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e a ureia desejada foi purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 50 a 70% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (77 mg).

[0556] 3-[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]-3-(piperidin-4-il)-1-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

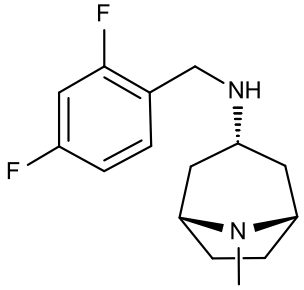
[0557] 4-{[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]({[4-(propan-2-

iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (77 mg) foi dissolvido em diclorometano (1,4 ml). A solução foi resfriada a 0 ℃ e ácido trifluoroacético foi adicionado e a reação foi agitada por 90 minutos. A mistura foi concentrada e o material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 55% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (49 mg, 62%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,67 (dq, 1H), 4,51 (hept, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,03 - 2,79 (m, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 4H), 1,32 (d, 6H); LCMS: 448,3 $[M+H]^+$.

[0558] Exemplo 84 (comparativo): 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R,3R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]-1-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (84)



[0559] (1R,3R,5S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-amina



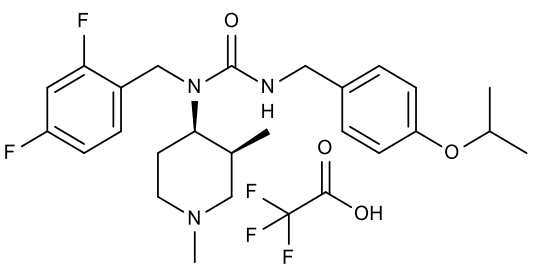
[0560] (2,4-difluorofenil)metanamina (112 mg, 779 μmol) foi adicionado a 8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ona (99,6 mg, 716 μmol) em diclorometano (2 ml). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (224 mg, 1,06 μmol) foi adicionado. Após mais 21 horas de agitação hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado. A mistura

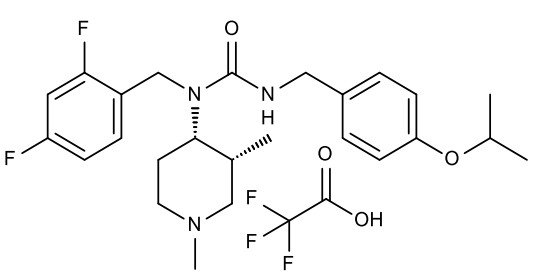
foi extraída com diclorometano (3x1 ml), a fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 10% de metanol em diclorometano, contendo 1% de amônia (28% aquoso) para produzir o intermediário desejado (174 mg).

[0561] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R,3R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]-1-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

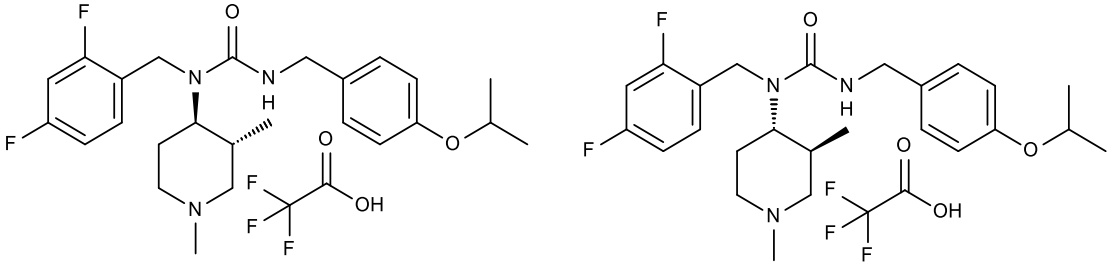
[0562] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (75,0 mg, 0,454 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (16,9 µl, 0,141 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (98,1 µl, 0,563 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de (1R,3R,5S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-amina (56,0 mg, 0,210 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (101 mg, 78%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 11,75 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,90 - 6,72 (m, 4H), 4,52 (hept, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (p, 1H), 3,74 (d, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 5H), 2,36 - 2,12 (m, 6H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 458,3 $[M+H]^+$.

[0563] Exemplo 85: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3R,4S)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3S,4R)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (85)

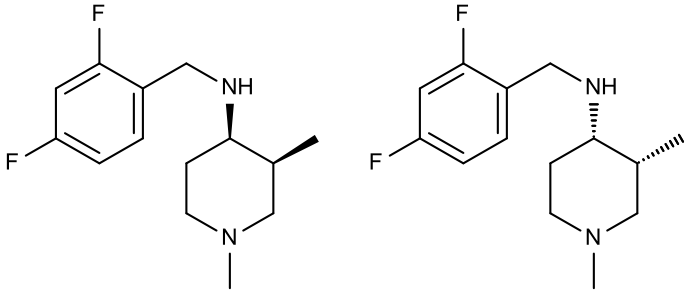




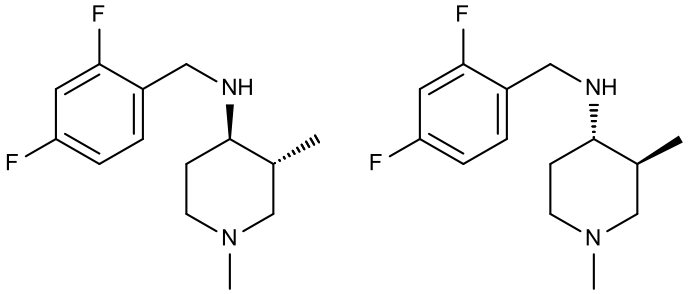
[0564] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3R,4S)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3S,4R)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético



[0565] (3R,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina



[0566] (3R,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina



[0567] 1,3-dimetilpiperidin-4-ona (91,0 mg, 715 µmol) foi adicionada a (2,4-difluorofenil)metanamina (105 mg, 734 µmol) em diclorometano (1 ml). Após 5 minutos de agitação à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (234 mg, 1,10 mmol) foi adicionado. Após mais 3 horas de agitação hidróxido de sódio (1 ml, 1 M aquoso) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (1 ml),

a fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 1 a 10% de metanol em diclorometano, contendo 1% de amônia (28% aquoso) para produzir o intermediário cis. (3R,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (105 mg) e os transintermediários: (3R,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (14 mg).

[0568] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3R,4S)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3S,4R)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

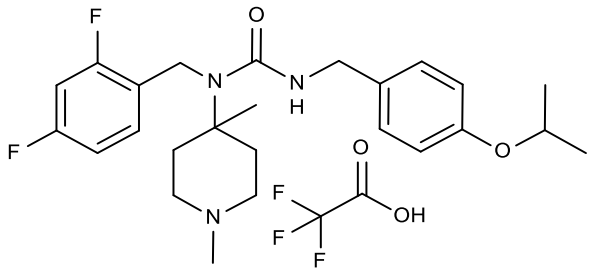
[0569] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (24,9 mg, 0,151 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (9,1 µl, 0,076 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (52,0 µl, 0,298 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução dos intermediários cis: (3R,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (43,4 mg, 0,171 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 2 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir os compostos cis de título (62 mg, 74%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,59 (bs, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,89 - 6,71 (m, 4H), 4,71 - 4,11 (m, 7H), 3,71 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 5H), 2,40 (qd, 1H), 1,63 (d, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 9H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0570] 1-[(2,4-difluorofenil)metil-1-[(3R,4R)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3S,4S)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

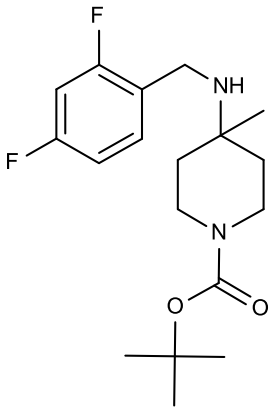
[0571] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (8,7 mg,

0,053 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (3,1 µl, 0,026 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (18,0 µl, 0,103 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução dos transintermediários: (3R,4R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina e (3S,4S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (14,1 mg, 0,055 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 2 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir os compostos trans de título (14 mg, 48%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,96 (bs, 1H), 7,13 (q, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,85 - 6,72 (m, 4H), 4,84 - 4,43 (m, 3H), 4,42 - 4,17 (m, 4H), 3,53 (dd, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 4H), 2,54 (t, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,31 (d, 6H), 0,93 (d, 3H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0572] Exemplo 86: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (86)

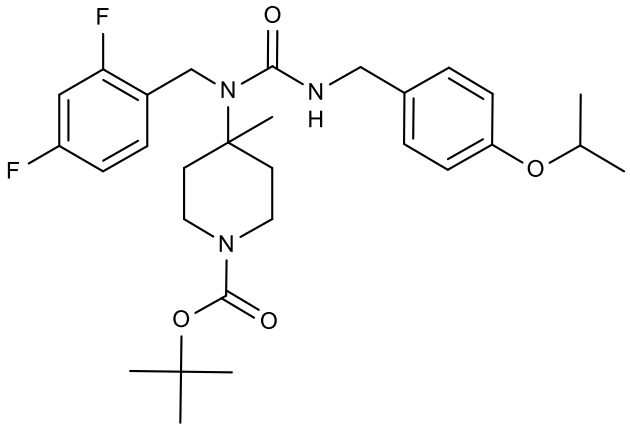


[0573] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0574] 2,4-difluorobenzaldeído (199 mg, 1,40 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (330 mg, 1,54 mmol) em diclorometano (0,5 ml). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (445 mg, 2,10 mmol) foi adicionado. Após mais 18 horas de agitação hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado, a mistura foi extraída com diclorometano (2x1 ml), as fases orgânicas combinadas foram separadas, secas usando um separador de fase e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 10% de metanol em diclorometano, contendo 1% de amônia (28% aquoso) para produzir o intermediário desejado (366 mg).

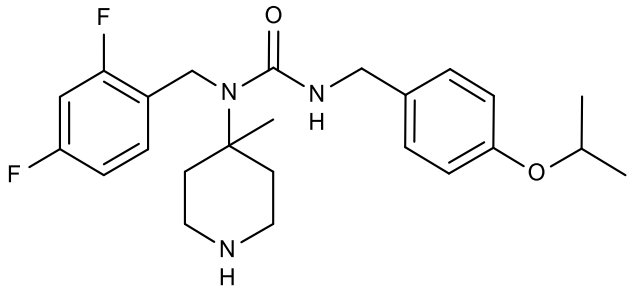
[0575] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0576] Uma solução de [4-(propan-2-iloxi)fenil]metanamina (45 mg, 0,272 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a uma solução agitada de difosgênio (16,3 µl, 136 µmol) em diclorometano (0,5 ml) à temperatura ambiente, fornecendo uma suspensão. Após adição completa, di-isopropiletilamina (95 µl, 0,545 mmol) foi adicionada em gotas, fornecendo uma solução clara e evolução de gás. Após 5 minutos de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,294 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada rapidamente. Após mais 90 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de

silício, eluindo com 6 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (146 mg).

[0577] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(4-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia

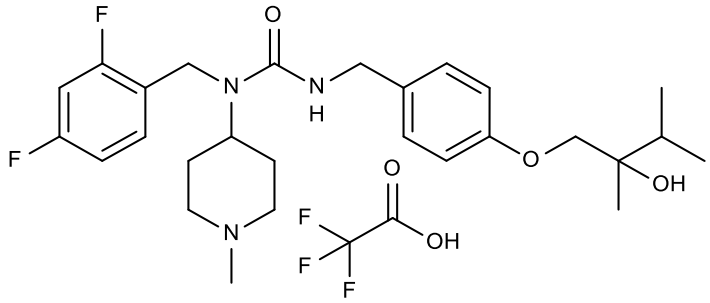


[0578] Ácido trifluoroacético (100 µl) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (62 mg, 117 µmol) em diclorometano (0,9 ml). Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquoso) e água (2 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com diclorometano (3 ml), a fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 10% de metanol em diclorometano, contendo 1% de NH_3 (28% aquoso) para produzir o intermediário desejado (45 mg).

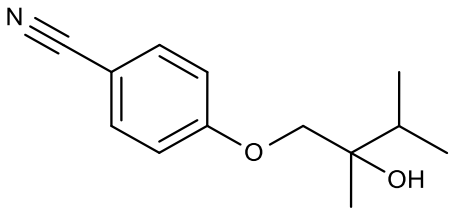
[0579] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

[0580] Formaldeído (13 µl, 37%, 129 µmol) foi adicionado a 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(4-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (45 mg, 104 µmol) em etanol (1 ml). Após 70 minutos de agitação à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (67 mg, 316 µmol) foi adicionado. Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (28,1 mg, 48%). RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,49 (bs, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,95 - 6,70 (m, 4H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,50 (p, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 5H), 2,58 (d, 2H), 2,26 (t, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,33 - 1,28 (m, 6H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0581] Exemplo 87: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (87)

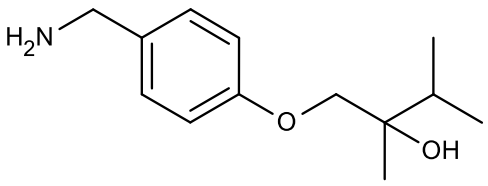


[0582] 4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)benzonitrila



[0583] Brometo de isopropilmagnésio (1,48 ml, 1,3 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado em gotas a 4-(2-oxopropoxi)benzonitrila (260 mg, 1,48 mmol) em éter dietílico (20 ml) à temperatura ambiente. Após 1 dia de agitação à temperatura ambiente, cloreto de amônio (10 ml, sat. aq.) foi adicionado. A mistura foi extraída com éter dietílico (50 ml), a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca usando sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (63 mg).

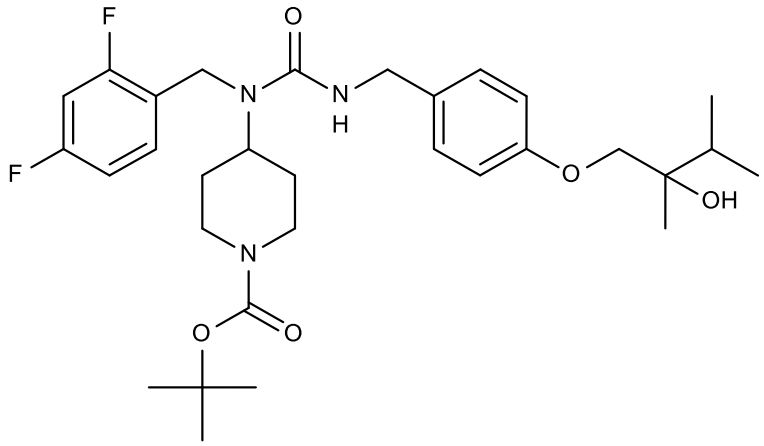
[0584] 1-[4-(aminometil)fenoxi]-2,3-dimetilbutan-2-ol



[0585] Borano (862 µl, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado a 4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)benzonitrila (63 mg, 287 µmol) em tetra-hidrofurano (1 ml). Após 2 dias de agitação à temperatura ambiente, metanol (6 ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 75°C e concentrada. Após 15 horas, a mistura foi

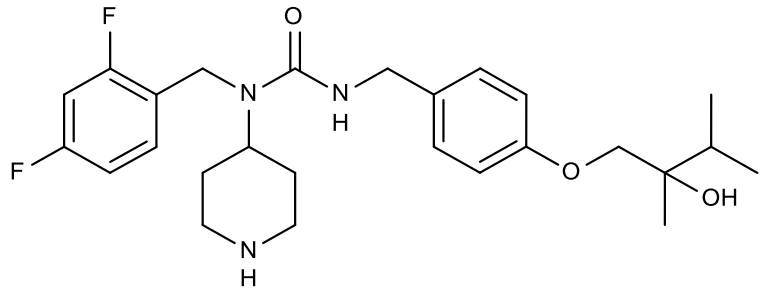
concentrada para produzir o intermediário desejado (69 mg).

[0586] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0587] 1-[4-(aminometil)fenoxi]-2,3-dimetilbutan-2-ol (68,9 mg, 309 µmol) e di-isopropiletilamina (131 µl, 936 µmol) foi adicionada a 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato] de terc-butila (120 mg, 309 µmol) em diclorometano (2 ml). Após 18 horas de agitação à temperatura ambiente, hidróxido de sódio (1 ml, 1 M aquoso) foi adicionado, a fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em óleo (223 mg).

[0588] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metila}-1-(piperidin-4-il)ureia



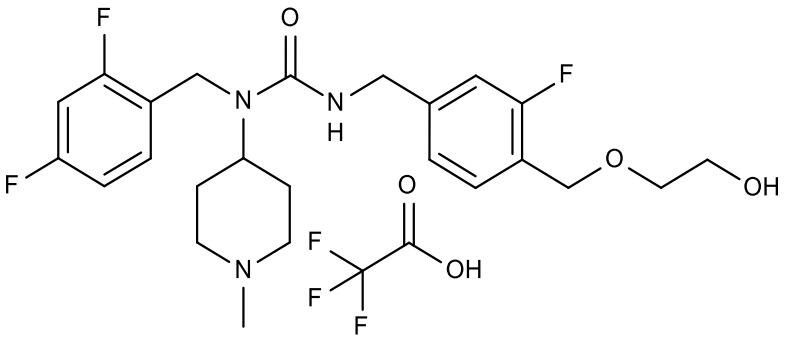
[0589] Ácido trifluoroacético (100 µl) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (223 mg, 387 µmol) em diclorometano (0,9 ml). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, mais ácido trifluoroacético (100 µl) foi adicionado. Após 5 horas de agitação à temperatura ambiente ácido trifluoroacético adicional (100 µl)

foi adicionado. Após 22 horas de agitação à temperatura ambiente, hidróxido de sódio (1 ml, 1 M aquoso) foi adicionado, a fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com uma razão de 1:1:1:1 de butanol, água, acetato de etila e ácido acético para produzir o intermediário desejado (49,6 mg).

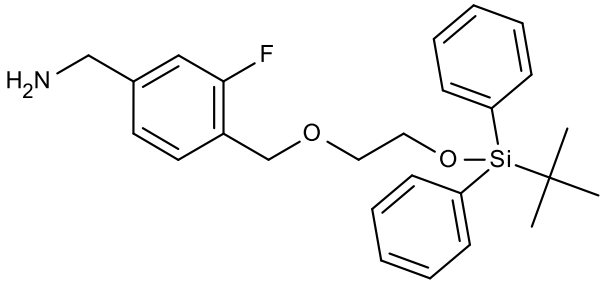
[0590] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0591] Formaldeído (12, 6 µl, 37%. 125 µmol) foi adicionado a 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metila}-1-(piperidin-4-il)ureia (49,6 mg, 104 µmol) em tetra-hidrofurano (1 ml). Após 50 minutos de agitação à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (45 mg, 212 µmol) foi adicionado. Após 19 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (18 mg, 29%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,78 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 4H), 4,78 - 4,64 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,57 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (q, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).; LCMS: 490,3 $[M+H]^+$.

[0592] Exemplo 88: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({3-fluoro-4-[(2-hidroxietoxi)metil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (88)



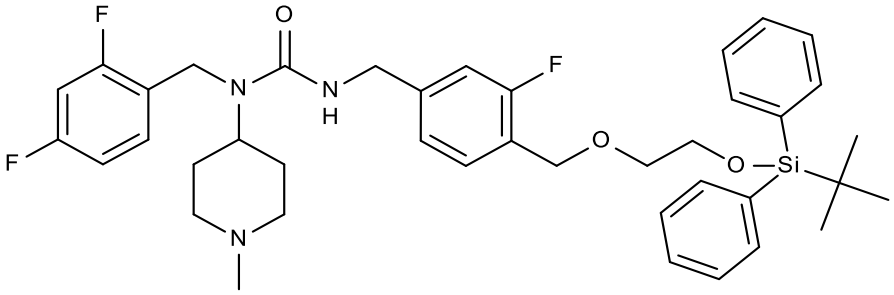
[0593] [4-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etoxi}metila)-3-



fluorofenil]metanamina

[0594] Terc-butil(cloro)difenilsilano (97,7 µl, 0,376 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (3,06 mg, 0,025 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-{[4-(aminometil)-2-fluorofenil]metoxi}etan-1-ol (49,9 mg, 0,250 mmol) e trietilamina (105 µl, 0,751 mmol) em diclorometano (1 ml). Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, NaOH (1 ml, 1 M aquos) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (3x2 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado como óleo (110 mg).

[0595] 3-{[4-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etoxi}metila)-3-fluorofenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

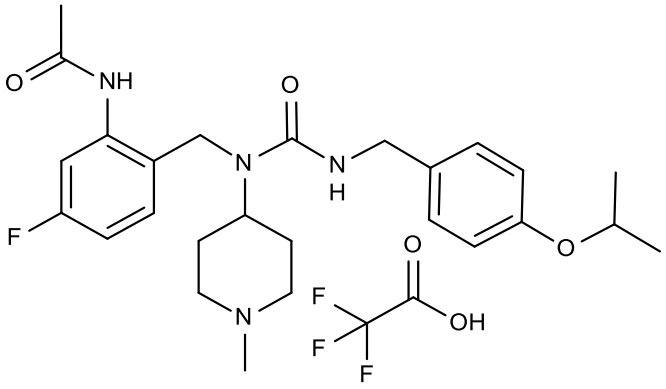


[0596] Uma solução de [4-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etoxi}metila)-3-fluorofenil]metanamina (110 mg, 0,251 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de difosgênio (15,5 µl, 0,128 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) à temperatura ambiente. DIPEA (131 µl, 0,753 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (103 mg, 0,427 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e usada sem purificação adicional.

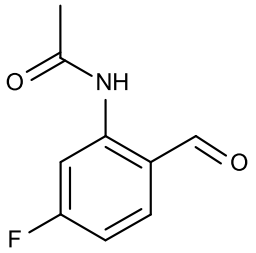
[0597] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({3-fluoro-4-[(2-hidroxietoxi)metil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0598] Fluoreto de tetrabutilamônio (0,5 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado a uma solução de 3-{[4-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etoxi}metila)-3-fluorofenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (117 mg, 0,166 mmol) em tetra-hidrofurano (0,5 ml). Após 1,5 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (26,5 mg, 18% ao longo de 3 etapas). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 13,01 (bs, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (q, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 3H), 4,88 (t, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (d, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 4H), 2,90 - 2,73 (m, 5H), 2,23 (q, 2H), 1,89 (d, 2H).; LCMS: 466,3 $[M+H]^+$.

[0599] Exemplo 89: N-(5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenil)acetamida; ácido trifluoroacético (89)



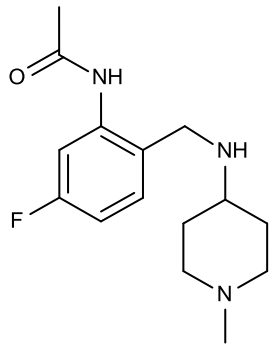
[0600] N-(5-fluoro-2-formilfenil)acetamida



[0601] Anidrido acético (143 µl, 1,29 mmol) foi adicionado a uma

solução de 2-amino-4-fluorobenzaldeído (119 mg, 0,858 mmol) em tetra-hidrofurano (1 ml). Após 5 horas de agitação à temperatura ambiente, anidrido acético (143 µl, 1,29 mmol) foi adicionado. Após 16 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 3 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado como óleo (115 mg).

[0602] N-(5-fluoro-2-{[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil}fenil)acetamida



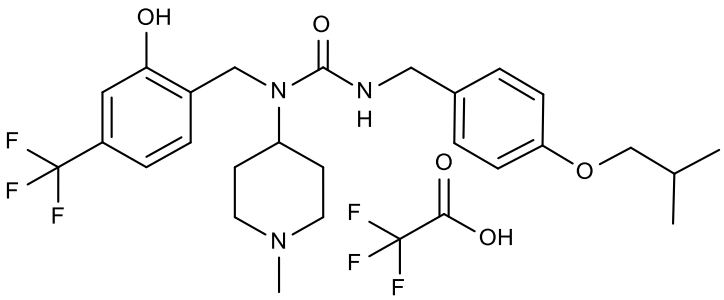
[0603] 1-metilpiperidin-4-amina (42,0 µl, 0,335 mmol) foi adicionada a uma solução de N-(5-fluoro-2-formilfenil)acetamida (66,6 mg, 0,368 mmol) em diclorometano (1 ml), triacetoxiboro-hidreto de sódio (118 mg, 0,555 mmol) foi adicionado numa porção. Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, diclorometano (1 ml) foi adicionado e a mistura aquecida a 40°C. Após 3 horas, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e agitada por 4 dias, então, NaOH (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (1 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado como óleo (126 mg).

[0604] N-(5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenil)acetamida; ácido trifluoroacético

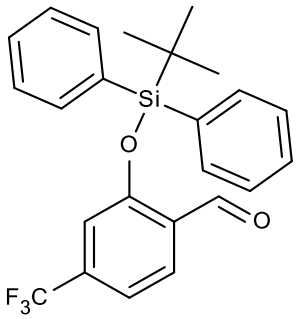
[0605] 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (150 mg, 0,668 mmol) foi adicionado a uma solução de N-(5-fluoro-2-{[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil}fenil)acetamida (126 mg, 0,450 mmol) em diclorometano (1 ml). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água

(contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (12,1 mg, 5%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,45 (bs, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,85 - 6,74 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,73 - 4,40 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 3,43 (d, 2H), 2,79 (d, 5H), 2,46 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,78 (d, 2H), 1,31 (d, 6H).; LCMS: 471,3 $[M+H]^+$.

[0606] Exemplo 90: 1-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (90)

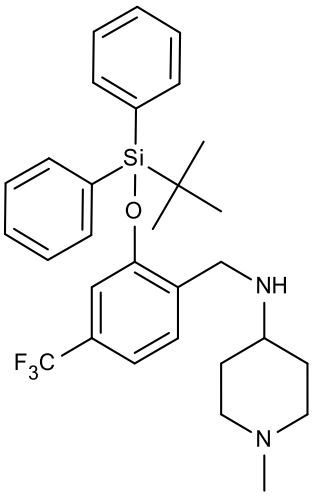


[0607] 2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)benzaldeído



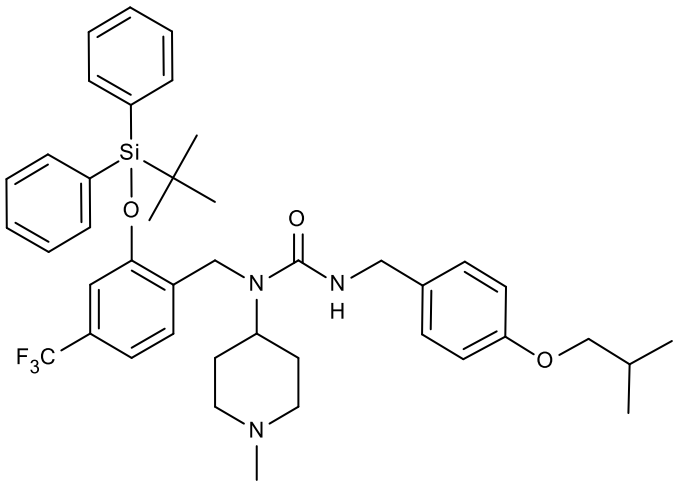
[0608] Terc-butil(cloro)difenilsilano (210 µl, 0,808 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldeído (102 mg, 0,536 mmol), 4-dimetilaminopiridina (12,6 mg, 0,103 mmol) e trietilamina (220 µl, 1,58 mmol) em diclorometano (2 ml). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, HCl (2 ml, 1 M aquos) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (3x2 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 3 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado como óleo (248 mg).

[0609] N-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)fenil}metila)-1-metilpiperidin-4-amina



[0610] 1-metilpiperidin-4-amina (72,6 µl, 0,579 mmol) foi adicionada a uma solução de 2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)benzaldeído (248 mg, 0,579 mmol) em diclorometano (3 ml), triacetoxiboro-hidreto de sódio (193 mg, 0,911 mmol) foi adicionado numa porção. Após 18 horas de agitação à temperatura ambiente, NaOH (2 ml, 1 M aquos) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (3x2 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado como óleo (219 mg).

[0611] 1-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia.



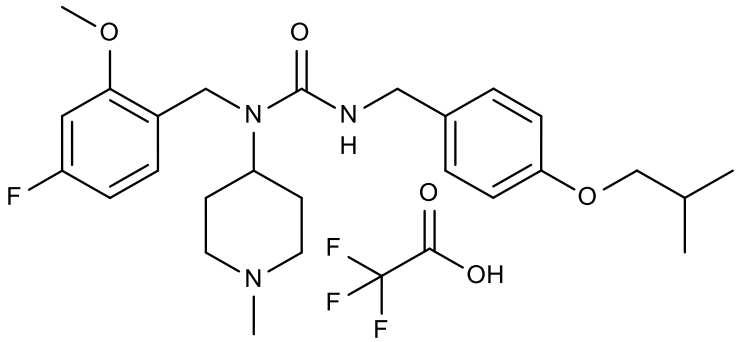
[0612] Uma solução de 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (48 mg, 0,187 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a uma solução de N-

({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)fenil}metila)-1-metilpiperidin-4-amina (54 mg, 0,103 mmol) em diclorometano (1,5 ml). Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, NaOH (2 ml, 1 M aquos) foi adicionado. A mistura foi extraída com diclorometano (3x2 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas para produzir o intermediário desejado (114 mg).

[0613] 1-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

[0614] Fluoreto de tetrabutilamônio (0,5 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionado a uma solução de 1-({2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-4-(trifluorometil)fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (114 mg, 0,156 mmol) em tetra-hidrofurano (0,5 ml). Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 70% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético), seguido por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10% de metanol em diclorometano, seguido por HPLC, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (4,4 mg, 5%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,10 (s, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,50 (d, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,00 (d, 6H).; LCMS: 494,3 $[M+H]^{+}$.

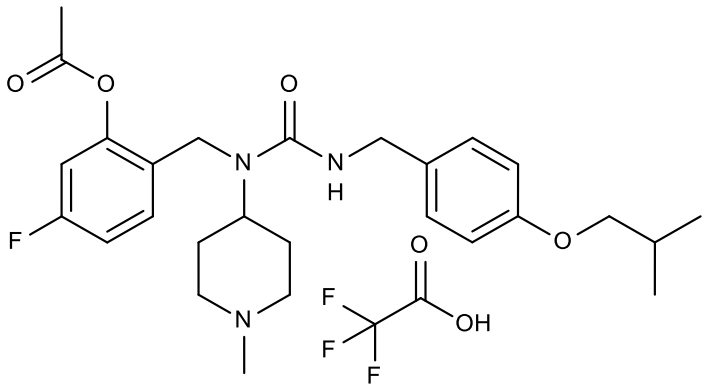
[0615] Exemplo 91: 1-[(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (90)



[0616] Trimetilsilildiazometano (49,8 µl, 0,099 mmol) foi adicionado a

1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (36,8 mg, 0,083 mmol) numa mistura de metanol (0,5 ml) e acetato de etila (1,5 ml) a 0°C. Após 4 horas de agitação, enquanto atinge a temperatura ambiente, o HCl (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado, seguido por NaOH (5 ml, 1 M aquoso). A fase de água foi extraída com acetato de etila (3x3 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (8,7 mg, 18%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,67 (bs, 1H), 7,02 (d, 3H), 6,79 (d, 2H), 6,61 - 6,52 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,15 (q, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).; LCMS: 458,3 $[M+H]^+$.

[0617] Exemplo 92: Acetato de 5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenila; ácido trifluoroacético (92)

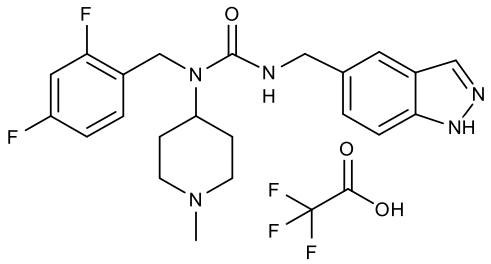


[0618] Acetato de 5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenila; ácido trifluoroacético

[0619] Anidrido acético (15 mg, 147 µmol) foi adicionado a 1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (42,4 mg, 95,6 µmol) em diclorometano (1 ml). Após 20 horas de agitação à temperatura ambiente, NaOH (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado e a mistura extraída com diclorometano (3x2 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido

trifluoroacético) para produzir o composto de título (7 mg, 15%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,55 (bs, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,86 (ddd, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).; LCMS: 486,4 $[M+H]^+$.

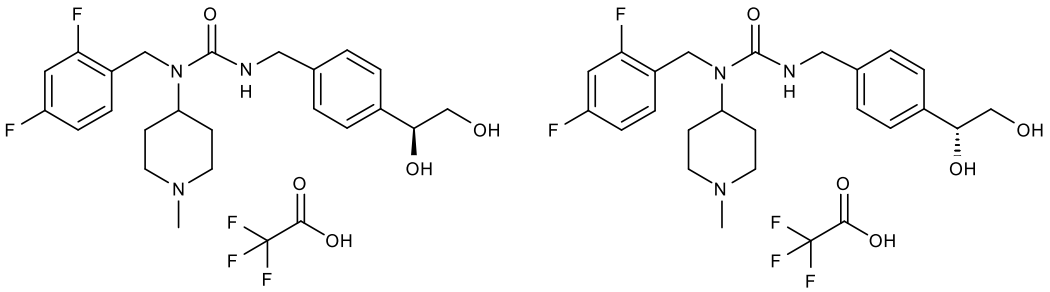
[0620] Exemplo 93: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1H-indazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (93)



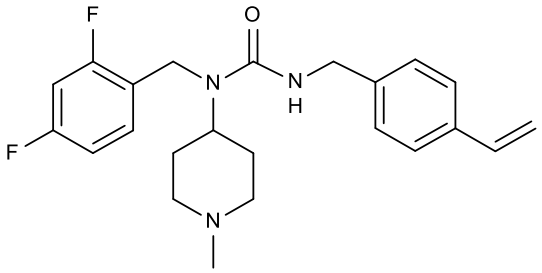
[0621] A 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (50 mg, 129 µmol) e di-isopropiletilamina (33,6 µl, 193 µmol) em diclorometano 1 ml foi adicionada (1H-indazol-5-il)metanamina. A mistura foi sonicada por 2 horas e, então, o produto bruto coletado por filtração. Ao TFA bruto, 500 µl em 1 ml de THF foram adicionados e a reação foi aquecida a 60°C por 1,5 hora. A mistura foi concentrada e, então, suspensa em metanol filtrada e concentrada. Este material, formaldeído (11,5 µl, 155 µmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (54,7 mg, 258 µmol) foram agitados em tetra-hidrofurano (1,0 ml) por 2 horas, mais formaldeído (17,3 µl, 233 µmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (109 mg, 516 µmol) foram adicionados e a reação agitada por 1 hora. Amônia (27% aquosa, 1 ml) foi adicionada e a reação foi agitada de um dia para outro. A reação foi concentrada, e o material bruto purificado por HPLC, eluindo com 10 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético). Rendimento: 9% de cloreto de carbamoíla. RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (q, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,09 – 1,85 (m, 4H).; LCMS: 414,3 $[M+H]^+$.

[0622] Exemplo 94: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(1R)-1,2-dihidroxietil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-

difluorofenil)metil]-3-({4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (94)



[0623] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etenoilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia



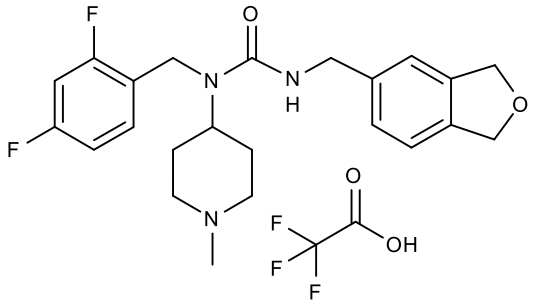
[0624] Os compostos foram preparados em analogia com GP A usando (4-etenoilfenil)metanamina e N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1,2).

[0625] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(1R)-1,2-di-hidroxietil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético e 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

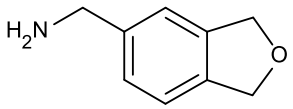
[0626] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etenoilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (39,9 mg, 100 µmol) em acetona (4 ml) foi adicionado a di-hidrato de osmato de potássio(VI) (1,8 mg, 5 µmol) e N-óxido de N-metilmorfolino (50% aquoso, 51,8 µl, 250 µl) em água (2 ml). Após 21 horas de agitação à temperatura ambiente, a reação foi arrefecida bruscamente com tiossulfato de sódio (aquoso) e filtrada através de um plugue de celite. A acetona foi removida sob pressão reduzida e a mistura resultante foi diluída com hidróxido de sódio (aquoso, 1M, 1 ml). O produto foi extraído com diclorometano (3 x 1 ml), seco (separador de fase) e concentrado. O material bruto foi purificado por HPLC,

eluindo com 10 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético). Os compostos foram isolados como uma mistura racêmica. Rendimento: 43,1 mg, 79%. RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,30 (d, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 7,01 – 6,87 (m, 2H), 4,66 (dd, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,39 – 4,24 (m, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,09 – 1,83 (m, 4H).; LCMS: 434,3 $[M+H]^+$.

[0627] Exemplo 95: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (95)



[0628] (1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-il)metanamina

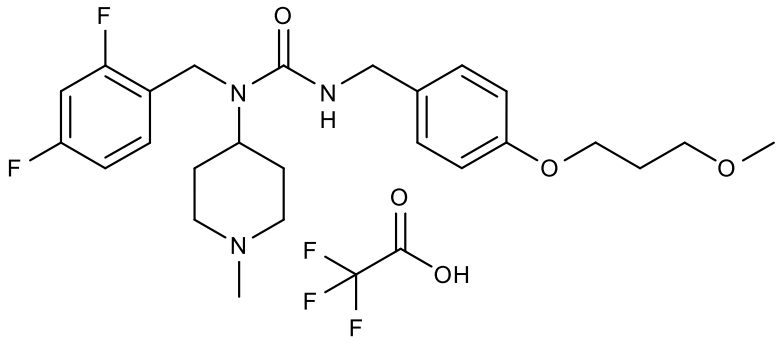


[0629] Cloreto de oxalila (56,7 µl, 660 µmol) e dimetilformamida (2,3 µl, 30 µmol) foram adicionados ao ácido 1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-carboxílico (98,5 mg, 600 µmol) em diclorometano (2 ml). Após 40 minutos de agitação à temperatura ambiente, amônia (27% aquosa, 1,02 ml, 54 mmol) foi adicionada e o sistema de duas fases resultante foi agitado vigorosamente por 30 minutos antes de ser filtrado através de um plugue de celite. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 ml). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fase) e concentrada. Borano (1M em tetra-hidrofurano, 2,4 ml, 2,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 14 horas à temperatura ambiente antes de ser aquecida a 50°C. Após 7 horas, mais borano (1M em tetra-hidrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por mais 17 horas antes de ser arrefecida bruscamente com metanol e concentrada. Hidróxido de sódio (aquoso, 1M, 10 ml) foi adicionado. O produto foi extraído com diclorometano (3 x

10 ml), seco (separador de fase) e concentrado. O bruto foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e extraído com ácido clorídrico (1M, aquoso, 10 ml). A fase aquosa foi tornada básica usando hidróxido de sódio (5 M) e extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada para fornecer a benzil amina desejada (27,4 mg, 31%).

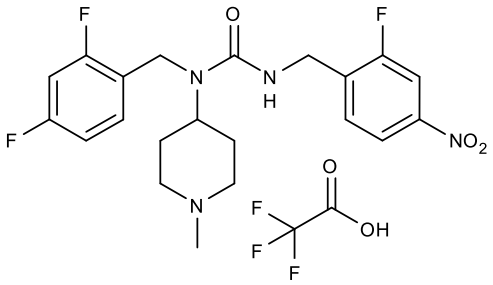
[0630] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético foi preparado em analogia com GP C, usando (1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-il)metanamina e N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1,5). Rendimento: 69%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,64 (bs, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (t, 2H), 5,05 (d, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,71 (tt, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 4H), 3,60 (d, 2H), 2,94 – 2,70 (m, 5H), 2,20 (qd, 2H), 1,91 (d, 2H).; LCMS: 415,9 $[M+H]^+$.

[0631] Exemplo 96: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(3-metoxipropoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (96)



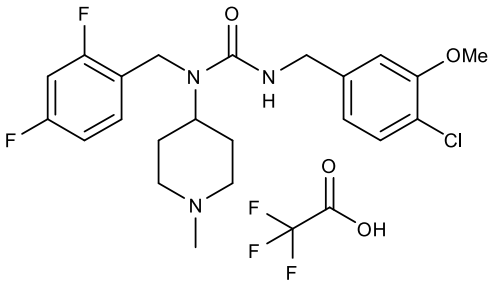
[0632] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 15 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia), usando 3-metoxipropan-1-ol. Rendimento: 35%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,62 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 – 6,77 (m, 4H), 4,79 – 4,62 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,94 – 2,80 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 2,04 (p, 2H), 1,91 (d, 2H).; LCMS: 462,3 $[M+H]^+$.

[0633] Exemplo 97: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-fluoro-4-nitrofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (97)



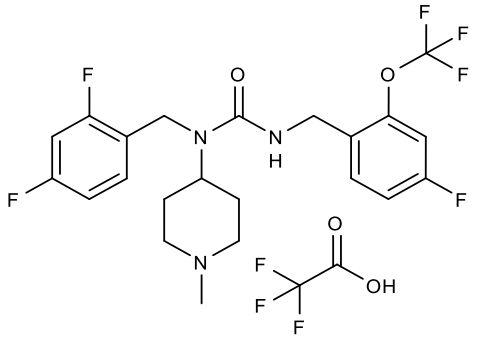
[0634] Os compostos foram preparados em analogia com GP A, usando cloridrato de (2-fluoro-4-nitrofenil)metanamina e N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1). Rendimento: 75%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,36 (bs, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 5,14 – 5,08 (m, 1H), 4,63 (ddd, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,94 – 2,75 (m, 5H), 2,36 – 2,15 (m, 2H), 1,90 (d, 2H).; LCMS: 437,3 $[M+H]^+$.

[0635] Exemplo 98: 3-[(4-cloro-3-metoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (98)



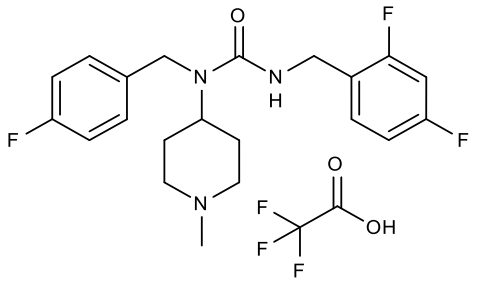
[0636] Os compostos foram preparados em analogia com GP A, usando (4-cloro-3-metoxifenil)metanamina e N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1) Rendimento: 69%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,22 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,93 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,43 (q, 2H), 1,92 (d, 2H).; LCMS: 438,3 $[M+H]^+$.

[0637] Exemplo 99: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (99)



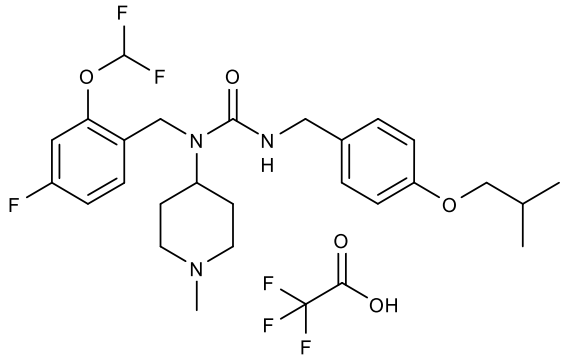
[0638] Os compostos foram preparados em analogia com GP A, usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e [4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metanamina (1:1). Rendimento: 70%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,19 (bs, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,36 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,47 – 2,30 (m, 2H), 1,92 (d, 2H).; LCMS: 476,2 $[M+H]^+$.

[0639] Exemplo 100: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (100)

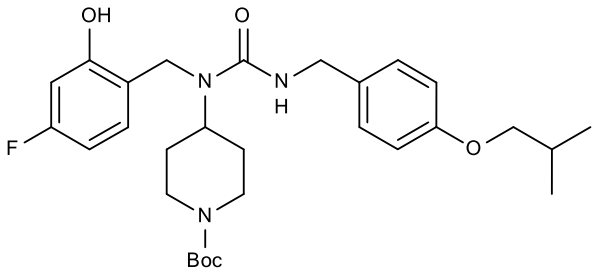


[0640] Os compostos foram preparados em analogia com GP A, usando (2,4-difluorofenil)metanamina e N-[(4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1:1). Rendimento: 57%, RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,50 (bs, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 7,02 (t, 2H), 6,79 (td, 1H), 6,73 (ddd, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,73 (ddd, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,93 – 2,73 (m, 5H), 2,36 – 2,18 (m, 2H), 1,90 (d, 2H).; LCMS: 392,3 $[M+H]^+$.

[0641] Exemplo 101: 1-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (101



[0642] 4-{[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



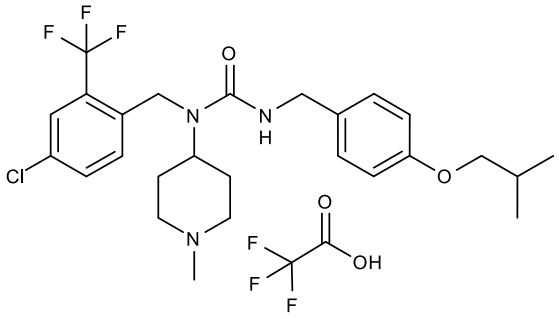
[0643] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 13 (1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia), usando 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila.

[0644] 1-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético

[0645] Clorodifluoroacetato de sódio (76,2 mg, 500 µmol), 4-{[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (106 mg, 200 µmol) e carbonato de césio (130 mg, 400 µmol) foram suspensos em água (200 µl) e dimetilformamida (2 ml). A mistura foi aquecida a 80°C por 5 horas antes de ser resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (20 ml), lavada com água (5 x 20 ml), seca (separador de fase) e concentrada. O bruto foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (41 mg, 200 µmol) foi adicionado. Após 1 hora, a mistura foi concentrada e o bruto foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo com 25 a 100% de acetato de etila em éter de petróleo. Frações contendo o produto foram agrupadas e concentradas. O material foi dissolvido em diclorometano (1,5 ml) e ácido

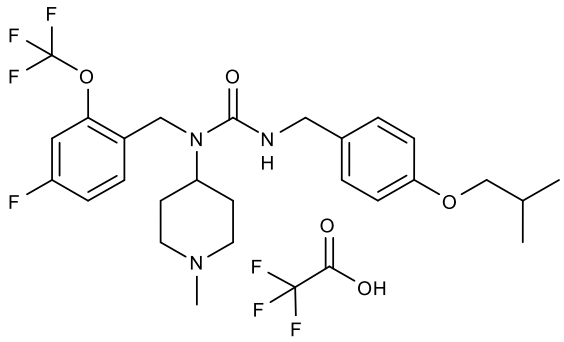
trifluoroacético (0,5 ml) foi adicionado. Após 15 minutos, a mistura foi concentrada e redissolvida em tetra-hidrofurano (2 ml). Formaldeído (37% aquoso, 29,8 µl, 400 µmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (84,8 mg, 400 µl) foram adicionados. Após 1 hora, a mistura foi diluída com hidróxido de sódio (aquoso, 1M, 1 ml) e extraída com diclorometano (3 x 1 ml). A fase orgânica foi seca (separador de fase) e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 70% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético). Rendimento: 32 mg, 26%, RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,50 (bs, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,21 (q, 2H), 2,07 (dt, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).; LCMS: 494,3 $[M+H]^+$.

[0646] Exemplo 102: 1-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (102)



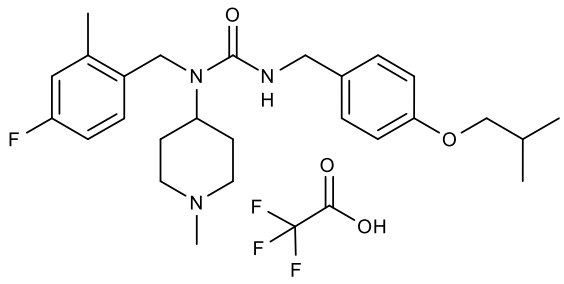
[0647] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metila}-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 (N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina) usando [4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 91%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 13,09 (bs, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 3H), 4,27 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,16 (q, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).; LCMS: 512,3 $[M+H]^+$.

[0648] Exemplo 103: 1-{[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (103)



[0649] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-{[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metila}-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6, usando [4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 85%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 13,09 (bs, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,17 (q, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,02 (d, 6H).; LCMS: 512,3 $[M+H]^+$.

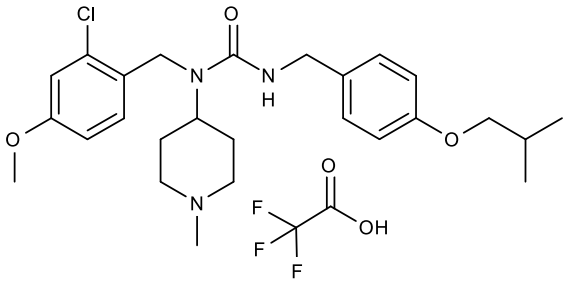
[0650] Exemplo 104: 1-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (104)



[0651] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (4-fluoro-2-metilfenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 76%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,59 (bs, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 3H), 4,78 (t, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (q, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).; LCMS: 442,3 $[M+H]^+$.

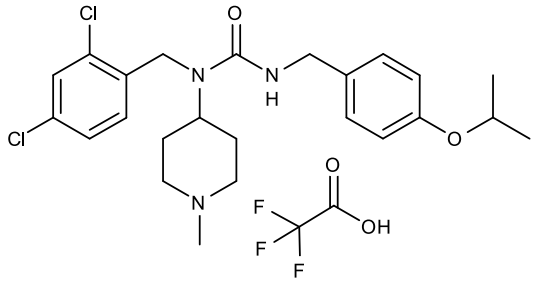
[0652] Exemplo 105: 1-[(2-cloro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-

metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (105)



[0653] Os compostos foram preparados em analogia com o GP B usando, N-[(2-cloro-4-metoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2-cloro-4-metoxifenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 78%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 13,05 (bs, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,01 (d, 6H).; LCMS: 474,3 $[M+H]^+$.

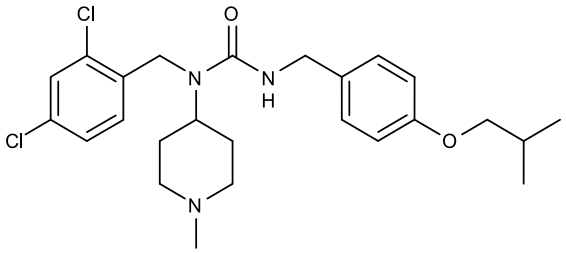
[0654] Exemplo 106: 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (106)



[0655] Os compostos foram preparados em analogia com o GP B, usando N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,4-diclorofenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 78%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) *δ* 12,28 (bs, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,77 (ddd, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,25 – 2,08 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 463,9 $[M+H]^+$.

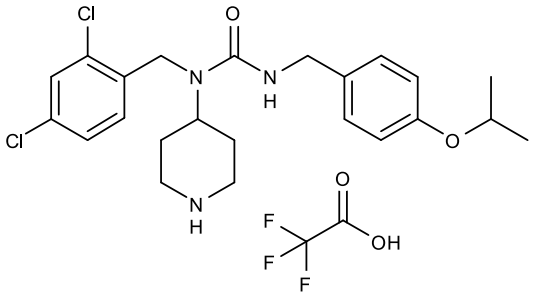
[0656] Exemplo 107: 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-

3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (107)



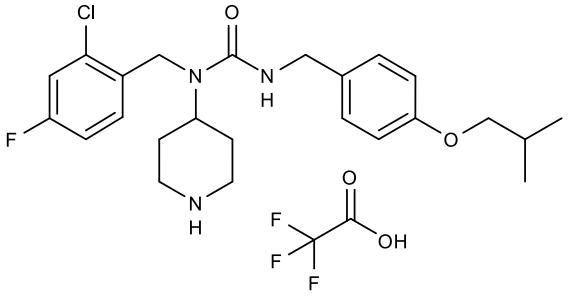
[0657] Os compostos foram preparados em analogia com o GP B, usando N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,4-diclorofenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 68%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 3H), 4,31 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 1,96 (m, 3H), 1,78 – 1,61 (m, 4H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H).; LCMS: 478,0 $[M+H]^+$.

[0658] Exemplo 108: 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (108)



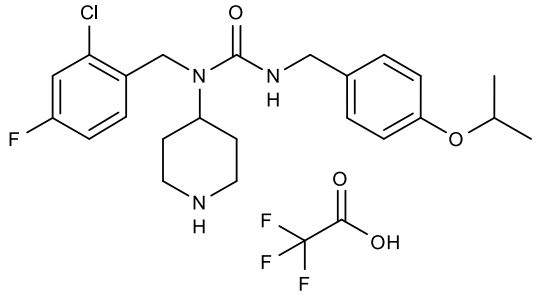
[0659] Os compostos foram preparados em analogia com o exemplo 4 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenilmetila}-1-(piperidin-4-il)ureia) usando N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,4-diclorofenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 61%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,48 (bs, 1H), 9,03 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,75 – 4,60 (m, 1H), 4,52 (dq, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,06 – 2,87 (m, 2H), 2,04 – 1,87 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 450,2 $[M+H]^+$.

[0660] Exemplo 109: 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (109)



[0661] Os compostos foram preparados em analogia com o exemplo 4 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metila}-1-(piperidin-4-il)ureia) usando N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina). Rendimento: 45%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,44 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,94 (td, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 4,80 – 4,63 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,07 (dt, 1H), 2,04 – 1,73 (m, 4H), 1,02 (d, 6H).; LCMS: 448,3 $[M+H]^+$.

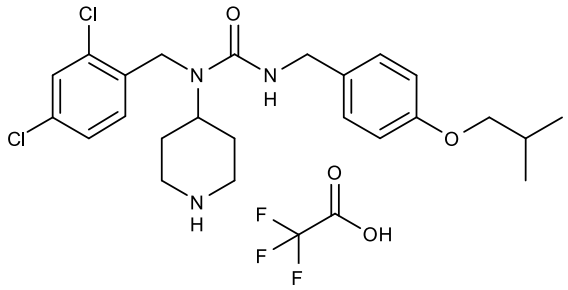
[0662] Exemplo 110: 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (110)



[0663] Os compostos foram preparados em analogia com o exemplo 4 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metila}-1-(piperidin-4-il)ureia) usando N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 60%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,57 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (td, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,02 – 2,85 (m, 2H), 2,07 – 1,84 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).

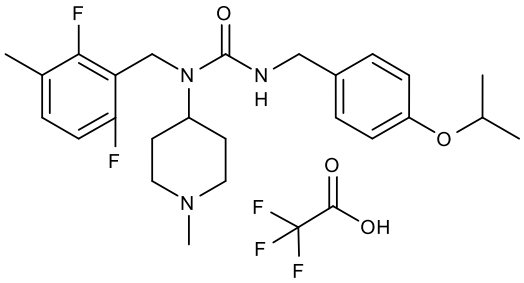
LCMS: 434,3 $[M+H]^+$.

[0664] Exemplo 111: 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (111)



[0665] Os compostos foram preparados em analogia com o exemplo 4 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metila}-1-(piperidin-4-il)ureia) usando N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,4-diclorofenil)metanamina). Rendimento: 40%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,51 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,54 – 3,35 (m, 2H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,07 (dt, 1H), 2,00 – 1,73 (m, 4H), 1,02 (d, 6H).; LCMS: 464,2 $[M+H]^+$.

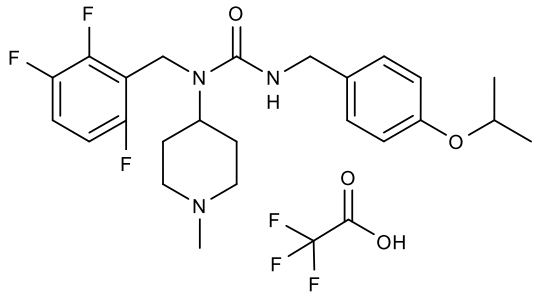
[0666] Exemplo 112 (Comparativo): 1-[(2,6-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (112)



[0667] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-[(2,6-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 (N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina) usando (2,6-difluoro-3-metilfenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 57%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,45 (bs,

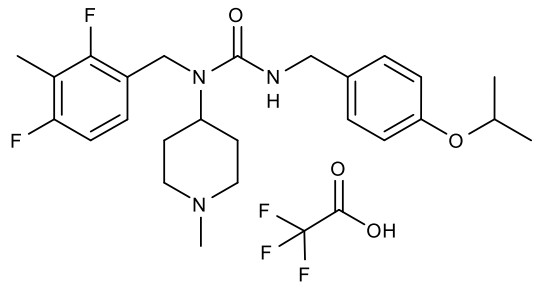
1H), 7,19 – 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,88 – 6,71 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,90 – 2,70 (m, 5H), 2,31 (qd, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (d, 2H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0668] Exemplo 113 (Comparativo): 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (113)



[0669] Os compostos foram preparados em analogia com o GP B, usando 1-metil-N-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]piperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 (N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina) usando (2,3,6-trifluorofenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 58%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,69 (bs, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 4,65 – 4,48 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 5H), 2,47 – 2,27 (m, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,33 (d, 6H). LCMS: 450,3 $[M+H]^+$.

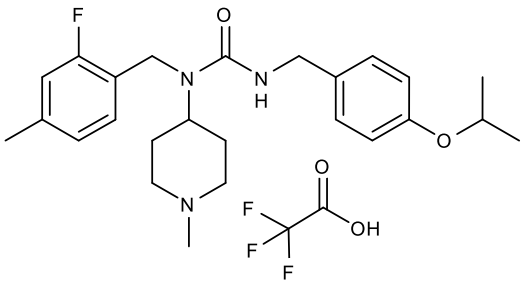
[0670] Exemplo 114: 1-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (114)



[0671] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,4-difluoro-3-metilfenil)metanamina) e 1-

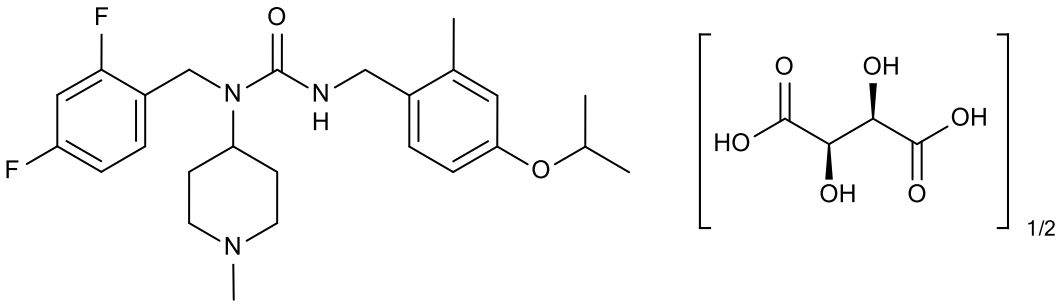
(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 55%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,39 (bs, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,93 (q, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 3H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,51 (hept, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 5H), 2,28 – 2,11 (m, 5H), 1,92 (d, 2H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0672] Exemplo 115: 1-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (115)



[0673] Os compostos foram preparados em analogia com GP B, usando N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2-fluoro-4-metilfenil)metanamina) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 59%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,15 (bs, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 3H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,27 – 2,10 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,32 (d, 6H). LCMS: 428,3 $[M+H]^+$.

[0674] Exemplo 116: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; hemitartrato (116)

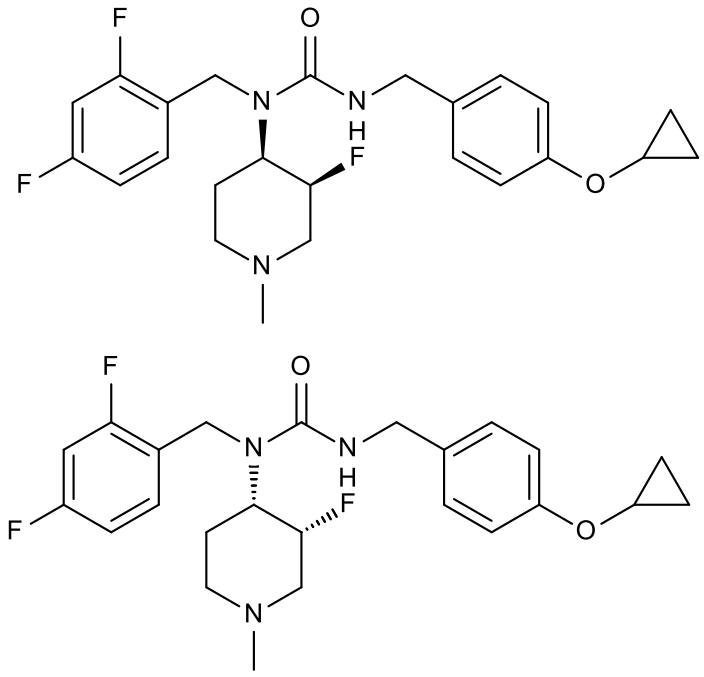


[0675] 4-hidroxi-2-metil-benzonitrila (1011 mg, 7,2 mmol), carbonato de potássio (18,0 mmol, 2,49 g), iodeto de tetrabutilamônio (0,5 mmol, 190 mg), 2-

iodopropano (18 mmol, 1,82 ml) e DMF (5,0 ml) foram agitados a 70°C por 3 horas e, então, particionados entre 0,5M de NaOH e éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes, então, seca e evaporada para produzir a nitrila intermediária (1,34 g). Este foi reduzido usando hidreto de alumínio de lítio (14,4 mmol, 552 mg) em tetra-hidrofurano em refluxo (6 ml) por 1 hora, trabalhado e forneceu a benzil amina intermediária (1,29 g, 7,2 mmol, 100% de rendimento). Este material foi dissolvido em diclorometano (10 ml), piridina (14,4 mmol, 1,20 ml) foi adicionado seguido por cloroformato de fenila (9,4 mmol, 1,22 ml), dissolvido em diclorometano (4,0 ml) em gotas num banho de gelo e a mistura foi agitada 30 min, então, particionada entre diclorometano e 1M de HCl, a fase orgânica foi separada, seca e evaporada para fornecer carbamato de N-{[2-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}fenila (2,39 g, 100% de rendimento) como um óleo que cristaliza lentamente.

[0676] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (2,24 mmol, 539 mg), carbamato de N-{[2-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}fenila (750 mg, 2,51 mmol) e carbonato de potássio (4,5 mmol, 625 mg) foram suspensos em tolueno (5,0 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 20 horas, então, particionada entre tolueno e 0,5 M de NaOH, a fase orgânica foi separada, concentrada e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 50% de metanol em acetato de etila para produzir frações puras. Estas frações foram coletadas e evaporadas e o resíduo foi agitado 20 min em éter dietílico (10,0 ml) para precipitar qualquer sílica, a suspensão foi filtrada, e o filtrado claro foi evaporado para fornecer o composto de título como a base livre (703 mg, 1,57 mmol, 70% de rendimento). Este material (667 mg, 1,497 mmol) e ácido L-(+)-tartárico (0,7485 mmol, 113 mg) foram dissolvidos em metanol (4 ml), os solventes foram removidos por evaporação e o resíduo foi agitado em 2-propanol (4 ml) e tratado num banho de ultrassonicação. O solvente foi removido, e o resíduo foi tratado em vácuo (0,5 a 1,0 mbar) por 20 horas e forneceu o composto de título (840 mg, 100% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,05 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,69 – 2,57 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,10 (d, 6H); LC-MS : 446,3 $[M+H]^{+}$.

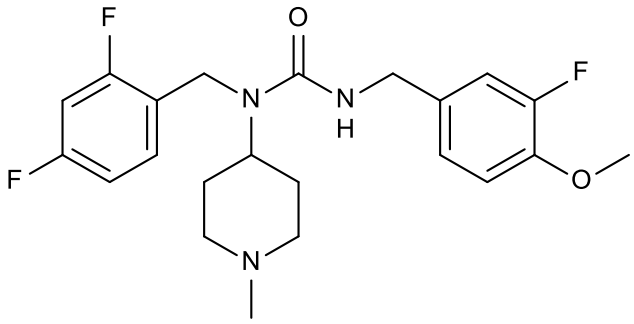
[0677] Exemplo 117: 1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]ureia e 1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]ureia (117)



[0678] 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilatode terc-butila (3,0 g, 13,12 mmol), diclorometano (15 ml), 2,4-difluorobenzil amina (13,8 mmol, 2,04 g) e ácido acético (300 µl) foram agitados por 10 min e triacetoxiboro-hidreto de sódio (22,3 mmol, 4,87 g) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora, então, particionada entre 0,5 M de NaOH e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca e os solventes foram removidos. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir frações puras do composto desejado. Estas frações foram coletadas, evaporadas e o resíduo foi recristalizado a partir de EtOAc/éter de petróleo para produzir 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (um composto cis racêmico, 2,394 g, 53% de rendimento). Este composto cis (183 mg, 0,53 mmol), carbamato de N-[(4-ciclopropoxifenil)metil]fenila (150 mg, 0,53 mmol) e carbonato de potássio (1,0 mmol, 138 mg) foram suspensos em tolueno (1,0 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 14 horas, então, particionada entre tolueno e 0,5 M de NaOH, a fase orgânica

foi separada, lavada com água, seca e, então, concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário de ureia protegido desejado. Os solventes foram removidos, o resíduo foi agitado em diclorometano (2,0 ml) e ácido trifluoroacético (2,0 ml) por 30 min, o mesmo foi, então, evaporado e tornado base livre por partição entre diclorometano e 1 M de NaOH. O resíduo, após a evaporação da fase orgânica, foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10 a 100% de metanol em acetato de etila para fornecer o intermediário (156 mg, 0,36 mmol, 68% de rendimento). Este material (149 mg, 0,34 mmol), formaldeído (1,08 mmol, 81 µl) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,1 mmol, 241 mg) foram agitados em tetra-hidrofurano (3,0 ml) por 2 horas, então, particionados entre éter e 1 M de NaOH. A fase orgânica foi separada, seca, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10 a 50% de metanol em acetato de etila para produzir o composto de título (110 mg, 0,246 mmol, 72%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,19 (q, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,73 – 4,44 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,59 – 2,14 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (d, 1H), 0,81 – 0,69 (m, 4H); LC-MS : 448,3 $[M+H]^+$.

[0679] Exemplo 118: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (118)

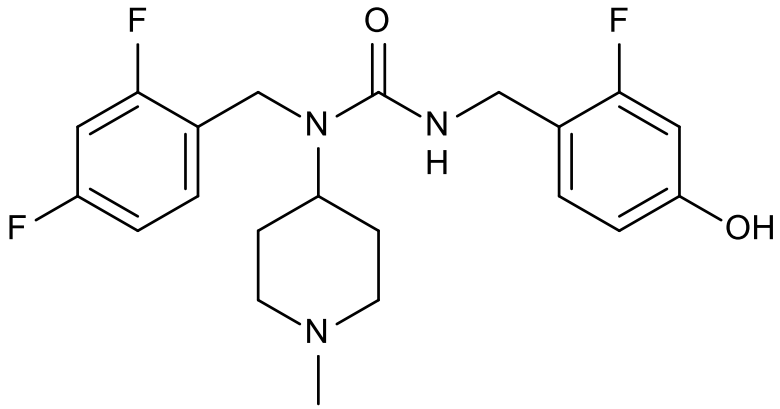


[0680] Ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (975 mg, 5,73 mmol), diclorometano (5,0 ml), DMF (20 µl) e cloreto de oxalila (17 mmol, 1,45 ml) foram submetidos ao refluxo 1 hora, os gases voláteis foram removidos e o resíduo foi agitado em hidróxido de amônio (28% solução, 4 ml) e etanol (4 ml) até que os

sólidos fossem dissolvidos. A solução foi concentrada e um sólido precipitou, o sólido foi coletado por filtração e forneceu a carboxamida intermediária (713 mg, 4,21 mmol, 74% de rendimento). Este material (705 mg, 4,16 mmol) foi reduzido usando hidreto de alumínio de lítio (2 equiv., 8,3 mmol, 323 mg) em tetra-hidrofurano em refluxo (5 ml) por 1 hora, a reação foi, então, arrefecida bruscamente com 2 M de NaOH e extraída com éter dietílico, a fase orgânica foi coletada e extraída com 1 M de HCl, a fase aquosa foi separada e tornada básica com 5 M de NaOH, então, extraída com éter dietílico e a fase orgânica foi coletada, seca e evaporada para fornecer 3-fluoro-4-metoxi-benzilamina bruta (495 mg, 3,19 mmol, 77% de rendimento). Este material foi dissolvido em diclorometano (2 ml), piridina (4,5 mmol, 360 µl) foi adicionada seguida por cloroformato de fenila (3,5 mmol, 455 µl) dissolvido em diclorometano (2,0 ml) em gotas num banho de gelo e a mistura foi agitada 30 min, então, particionada entre diclorometano e 0,5 M de HCl, a fase orgânica foi separada, seca e evaporada e o resíduo foi cristalizado a partir de etanol/água para fornecer carbamato de N-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]fenila (357 mg, 1,3 mmol, 41% de rendimento).

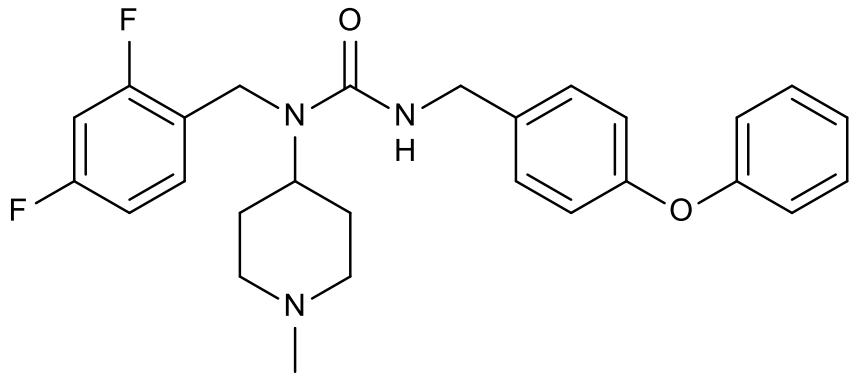
[0681] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (0,5 mmol, 95%, 127 mg), carbamato de N-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]fenila (152 mg, 0,55 mmol) e carbonato de potássio (1,0 mmol, 139 mg) foram suspensos em tolueno (2,0 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 16 horas, então, particionada entre tolueno e 0,5 M de NaOH, a fase orgânica foi separada, concentrada e o produto purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 100% de metanol em acetato de etila em éter de petróleo para produzir frações que foram coletadas, evaporadas e o resíduo foi agitado 20 min em éter (5,0 ml) para precipitar qualquer sílica, a suspensão foi filtrada, o filtrado claro foi evaporado para produzir o composto de título (123 mg, 0,292 mmol, 58% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,21 (q, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 5H), 4,61 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,91 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 – 1,86 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 4H); LC-MS : 422,2 $[M+H]^+$.

[0682] Exemplo 119: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (119)



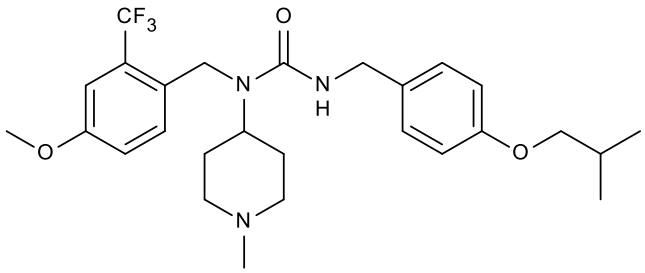
[0683] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (0,42 mmol, 108 mg), carbamato de N-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-fluorofenil}metil)fenila (0,42 mmol, 160 mg) e carbonato de potássio (0,7 mmol, 100 mg) foram agitados em tolueno (1,5 ml) a 60°C por 20 horas, então, particionado entre tolueno e água, a fase orgânica foi separada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 100% de metanol em acetato de etila para produzir frações que foram coletadas e evaporadas e o resíduo foi agitado 20 min em éter para precipitar qualquer sílica, a suspensão foi filtrada e o filtrado claro foi evaporado para fornecer o composto sililado intermediário (91 mg, 0,174 mmol, 41% de rendimento). Este material foi dissolvido em tetra-hidrofurano (1 ml), fluoreto de tetrabutilamônio (1 M de solução em tetra-hidrofurano, 1,0 mmol, 1,0 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada por 4 horas e, então, concentrada e particionada entre carbonato de potássio saturado, água e éter dietílico em pH 10 a 11. A fase orgânica foi coletada, seca e evaporada para fornecer um bruto, foi purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 100% de metanol em acetato de etila para produzir frações que foram evaporadas e o resíduo foi agitado 20 min em éter dietílico/EtOAc para precipitar qualquer sílica, a suspensão foi filtrada, e o filtrado claro foi evaporado para produzir o composto de título (40 mg, 0,098 mmol, 56% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,13 (q, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 2H), 6,46 – 6,37 (m, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,29 – 4,18 (m, 1H) 2,92 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,81 – 1,63 (m, 4H); LC-MS : 408,2 $[M+H]^{+}$.

[0684] Exemplo 120: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-[(4-fenoxifenil)metil]ureia (120)



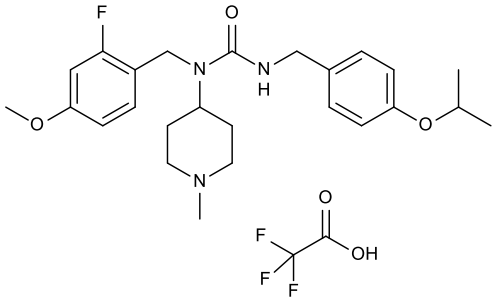
[0685] p-(Fenoxi)-benzilamina (2,88 mmol, 575 mg) e piridina (8,3 mmol, 670 µl) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml) e adicionados em gotas a uma solução resfriada com gelo de trifosgênio (1,152 mmol, 342 mg) em diclorometano (3 ml). A mistura foi agitada por 1 hora, então, particionada entre diclorometano e 1 M de ácido sulfúrico, a fase orgânica foi separada, seca e evaporada para fornecer o 1-(isocianatometil)-4-fenoxibenzeno bruto (0,5 g) que foi usado na próxima etapa. N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (0,66 mmol, 167 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e 1-(isocianatometil)-4-fenoxibenzeno (300 mg, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 18 horas, então, purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 30% de metanol em acetato de etila para produzir um resíduo. Ao resíduo, foi adicionado éter dietílico e a solução foi filtrada para remover quaisquer sólidos. A solução clara foi evaporada e forneceu 182 mg. Este material foi triturado em hexanos e forneceu o composto de título (152 mg, 49% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,33 (t, 2H), 7,22 (q, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 5H), 3,03 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,75 (m, 2H), LC-MS : 466,3 $[M+H]^{+}$.

[0686] Exemplo 121: 3-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia (121)



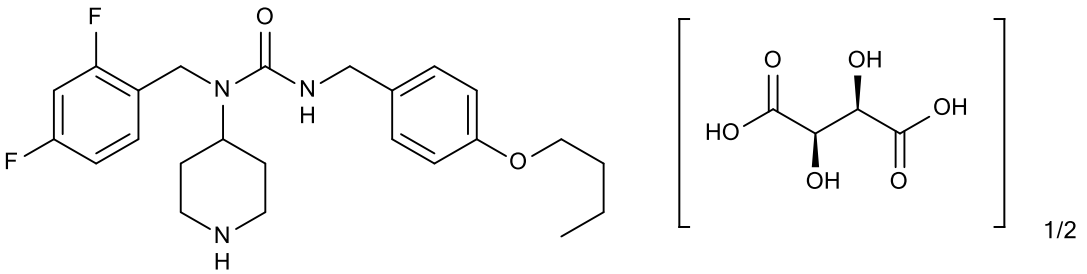
[0687] N-metil-4-piperidona (5,0 mmol, 583 mg) foi dissolvida em etanol (5,0 ml) e [4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metanamina (5,0 mmol, 1026 mg) seguida por triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,0 equiv., 10,0 mmol, 2,2 g) foram adicionados. A mistura foi agitada a 20°C por 3 horas, então, concentrada e particionada entre éter dietílico e aquos 0,5 M de NaOH, a fase orgânica foi coletada e extraída com 2 M de HCl aquoso, a fase aquosa foi separada e tornada básic com 5 M de NaOH, então, extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi coletada e concentrada e forneceu N-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metila}-1-metilpiperidin-4-amina (1,466 g, 96% de rendimento). Este material (150 mg, 0,496 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno (0,595 mmol, 123 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora, então, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 30% de metanol em acetato de etila em éter de petróleo para produzir o composto de título (164 mg, 65% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,36 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 – 1,94 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 4H), 1,01 (d, 6H); LC-MS : 508,4 $[M+H]^+$.

[0688] Exemplo 122: 1-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (122)



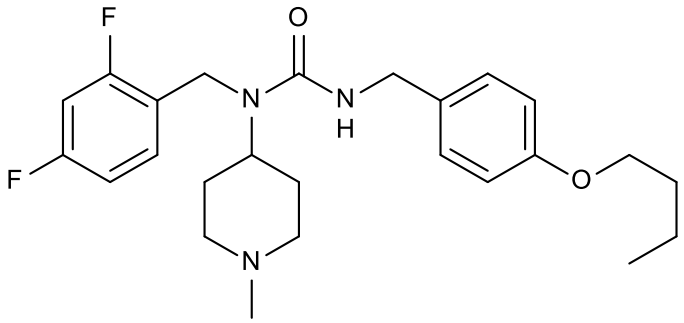
[0689] Cloridrato de (2-fluoro-4-metoxifenil)metanamina (1,0 g, 5,2 mmol) foi particionado entre éter dietílico e 0,5 M de NaOH. A fase orgânica foi separada, seca e evaporada para fornecer (2-fluoro-4-metoxifenil)metanamina como a base livre (699 mg, 4,50 mmol). A este material, foi adicionada N-metil-4-piperidona (5,0 mmol, 583 mg), etanol (5,0 ml) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (9,0 mmol, 1,97 g) e a mistura foi agitada a 20°C por 18 horas, então, particionada entre éter dietílico e aquos 0,5 M de NaOH, a fase orgânica foi separada e extraída com 2 M de HCl aquoso, a fase aquosa foi separada e tornada básica com 5 M de NaOH e, então, extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi separada, concentrada e forneceu N-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (1,059 g, 93% de rendimento). Este composto (132 mg, 0,497 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (0,596 mmol, 114 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 hora, então, purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 30% de metanol em acetato de etila para produzir frações. Estas frações foram combinadas e evaporadas. Ao resíduo, foi adicionado éter dietílico e a solução foi filtrada para remover os sólidos. A solução clara foi evaporada e forneceu o composto desejado como a base livre (135,7 mg, 61% de rendimento). Este material (41 mg, 0,0924 mmol) foi dissolvido em dioxano (1,0 ml), ácido trifluoroacético (1 M de solução em dioxano, 1,1 equiv., 0,102 mmol, 102 µl) foi adicionado e a mistura foi seca por congelamento para fornecer o composto de título (49 mg): RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 3H), 6,74 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,97 (d, 2H), 2,71 (d, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,24 (d, 6H); LC-MS : 444,3 $[M+H]^+$.

[0690] Exemplo 123: 3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; hemitartrato (123)



[0691] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 3,06 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e 1-butoxi-4-(isocianatometil)benzeno (735 mg, 3,4 mmol) dissolvido em diclorometano (2 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 18 horas, então, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir um intermediário (1,63 g). Este material foi agitado em diclorometano (6 ml) e ácido trifluoroacético (4 ml) por 20 min, então, evaporado e particionado entre EtOAc e 0,5 M de NaOH. A fase orgânica foi coletada, evaporada, e o resíduo foi cristalizado a partir dos hexanos/EtOAc, os sólidos foram isolados e triturados em éter e forneceu 3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia (765 mg, 58% de rendimento). Este material (71,8 mg, 0,166 mmol) foi dissolvido em 2 -propanol (1 ml) e ácido L-(+)-tartárico (2 M de solução em etanol, 1,1 equiv., 0,0915 mmol, 229 µl) foi adicionado. Um precipitado foi formado após 1 min, a suspensão foi agitada 20 min e, então, filtrada e seca para produzir o composto de título (62,9 mg, 0,124 mmol, 75% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,21 (q, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,98– 6,85 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 4H), 1,74 (p, 2H), 1,50 (sext, 2H), 0,98 (t, 3H); LC-MS : 432,3 $[M+H]^+$.

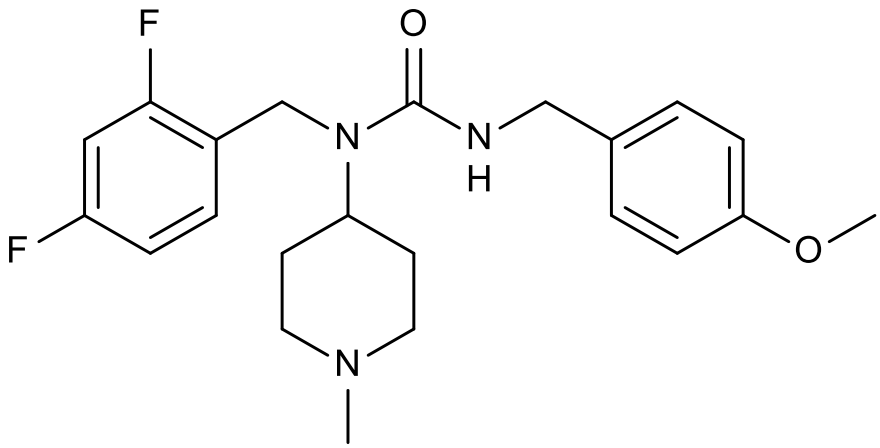
[0692] Exemplo 124: 3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (124)



[0693] 3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia (200 mg, 0,463 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (3,0 ml) e formaldeído (1,16 mmol, 87 µl) seguido por triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,16 mmol, 254 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada por 2 horas, particionada

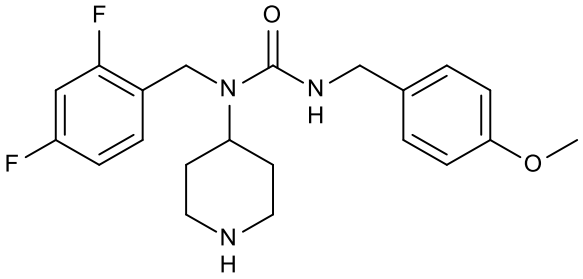
entre éter dietílico e 0,5 M de NaOH, a fase orgânica foi evaporada, e o resíduo foi suspenso em éter dietílico. A filtração forneceu 166 mg que foi cristalizada a partir de etanol/água e forneceu o composto de título (108 mg, 52% de rendimento). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,21 (q, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,85 – 6,73 (m, 4H), 4,53 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 3,93 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 6H), 1,48 (h, 2H), 0,97 (t, 3H); LC-MS : 446,3 $[M+H]^+$.

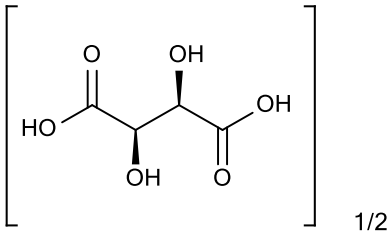
[0694] Exemplo 125: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (125)



[0695] Uma solução de 1-metoxi-4-(isocianatometil)benzeno (172 mg 1,03 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada a N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (intermediário 2, 200 mg, 0,79 mmol) em diclorometano (2 ml). A mistura foi agitada por 1 hora, então, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 25% de metanol em acetato de etila para produzir o composto de título (192 mg, 60% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,85 – 6,73 (m, 4H), 4,55 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H); LC-MS : 403,9 $[M+H]^+$.

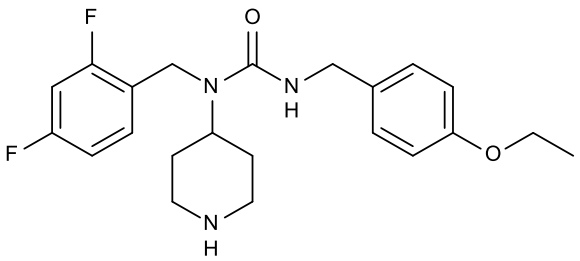
[0696] Exemplo 126: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; hemitartrato (126)

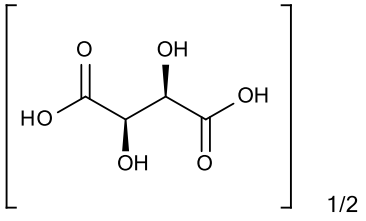




[0697] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (300 mg, 0,873 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e 1-metoxi-4-(isocianatometil)benzeno (190 mg, 1,14 mmol) dissolvido em diclorometano (1 ml) foi adicionado. A mistura foi evaporada e purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir um intermediário (387 mg). Este material foi agitado em diclorometano (2 ml) e ácido trifluoroacético (1 ml) por 1 hora, então, evaporado e particionado entre éter dietílico/EtOAc e 0,5 M de NaOH. A fase orgânica foi coletada, evaporada e o resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico/hexanos e forneceu o composto de título como a base livre (195 mg, 0,46 mmol, 53% de rendimento). Este material (163 mg, 0,418 mmol) foi dissolvido em 2 -propanol (3 ml) e ácido L-(+)-tartárico (0,4 M de solução em etanol, 1,1 equiv., 0,23 mmol, 575 µl) foi adicionado em gotas, que resultou em cristalização. Os cristais foram isolados por filtração e, então, recristalizados a partir de MeOH/etanol e forneceram o composto de título (130 mg, 67% de rendimento a partir da base livre): RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,21 (q, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,98– 6,86 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H); LC-MS : 390,2 $[M+H]^+$.

[0698] Exemplo 127: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-etoxifenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia; hemitartrato (127)

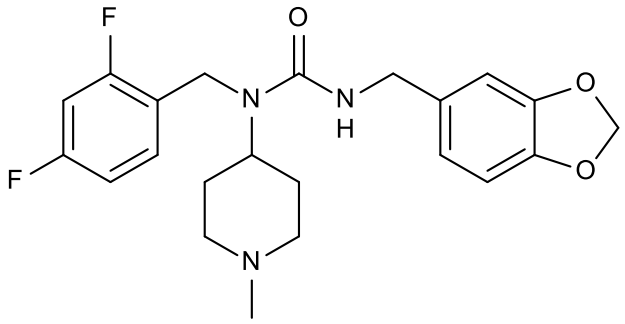




[0699] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de

terc-butila (intermediário 1, 331 mg, 1,01 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e 1-etoxi-4-(isocianatometil)benzeno (265 mg, 1,30 mmol) dissolvido em diclorometano (1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 20 min, então, particionada entre 0,5 M de NaOH e diclorometano. A fase orgânica foi evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir um intermediário (365 mg, 0,90 mmol, 89% de rendimento). Este material foi agitado em diclorometano (2 ml) e ácido trifluoroacético (1 ml) por 20 min, os solventes foram evaporados, e o resíduo foi particionado entre éter e 0,5 M de NaOH. A fase orgânica foi coletada, seca e evaporada e o resíduo foi cristalizado a partir de EtOAc/hexanos e, então, a partir de MeOH/água e forneceu 107 mg (0,26 mmol, 29% de rendimento). Este material foi dissolvido em 2-propanol (1,0 ml) e uma solução de ácido L-(+)-tartárico em etanol (0,4 M, 1,1 equiv., 0,146 mmol, 365 µl) foi adicionada. Os cristais foram isolados por filtração, secos e forneceram o composto de título (119 mg, 0,248 mmol, 96% de rendimento, rendimento total do material de partida é 25%): RMN de ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,21 (q, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,98– 6,86 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,37 (t, 3H); LC-MS : 404,2 $[M+H]^+$.

[0700] Exemplo 128: 3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia (128)

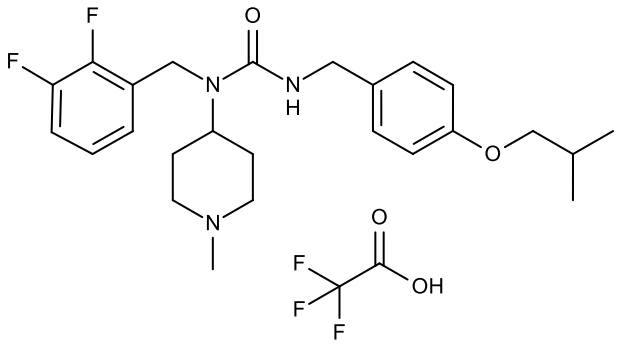


[0701] 2H-1,3-benzodioxol-5-carbonitrila (1,73 g, 11,75 mmol) em éter dietílico (15 ml) foi adicionado em porções a uma mistura de hidreto de alumínio de lítio (55,2 mmol de hidreto, 13,8 mmol, 525 mg) em éter dietílico (15 ml). A mistura foi submetida ao refluxo por 2 horas, então, resfriada e trabalhada (H_2O, 15% de

NaOH, 3 x H_2O) e forneceu benzil amina bruta (1,77 g, quant.). Esta amina (1,0 g, 6,6 mmol) e piridina (1,1 equiv., 17,6 mmol, 1,43 ml) foi dissolvida em diclorometano (5,0 ml) e adicionada em gotas a uma mistura resfriada com gelo de trifosgênio (2,7 mmol, 801 mg,) em diclorometano (5,0 ml). A mistura foi agitada por 1 hora, então, particionada entre 0,5 M de ácido sulfúrico frio e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca e evaporada para fornecer 5-(isocianatometil)-2H-1,3-benzodioxol bruto (1,08 g, 92% de rendimento).

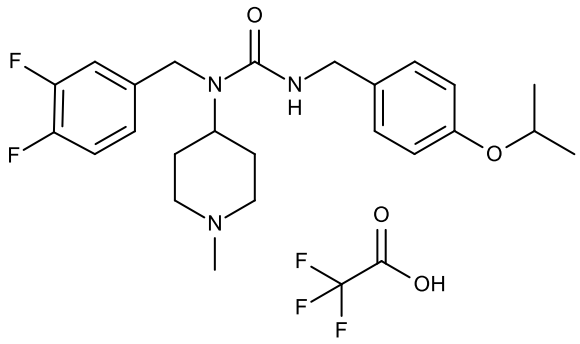
[0702] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (250 mg, 1,01 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1 ml) e 5-(isocianatometil)-2H-1,3-benzodioxol (215 mg, 1,21 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado numa porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e, então, purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com metanol para produzir o composto de título (275 mg, 66% de rendimento): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,21 (q, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 6,73 – 6,59 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,26 (m, 1H), 2,88 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H); LC-MS : 418,2 $[M+H]^+$.

[0703] Exemplo 129 (Comparativo): 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (129)



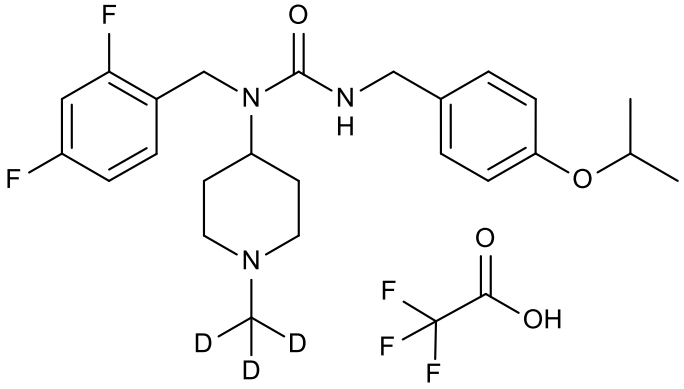
[0704] O composto foi preparado em analogia com GP B, usando N-[(2,3-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (2,3-difluorofenil)metanamina e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. Rendimento: 87%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,10 - 6,97 (m, 4H), 6,91 (t, 1H), 6,76 (d, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,61 (dt, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,20 - 1,96 (m, 3H), 1,87 (d, 2H), 0,99 (d, 6H).; LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0705] Exemplo 130: 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (130)



[0706] O composto foi preparado em analogia com GP B, usando N-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (preparada em analogia com o intermediário 6 usando (3,4-difluorofenil)metanamina e 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno. Rendimento: 82%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,15 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 3H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 4,72 (ddt, 2H), 4,50 (p, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,56 (d, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (qd, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,31 (d, 6H).; LCMS: 432,3 $[M+H]^{+}$.

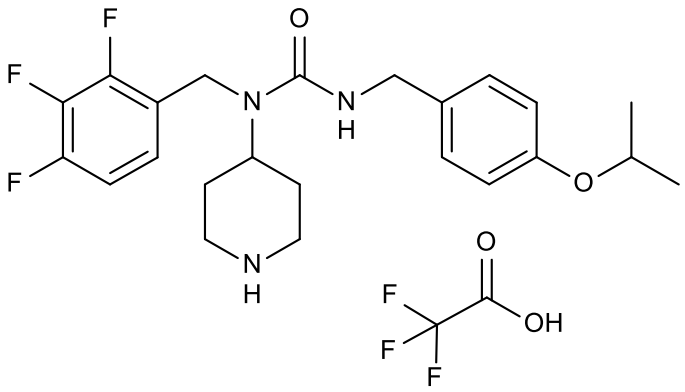
[0707] Exemplo 131: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[1-($^{2}H_3$)metilpiperidin-4-il]-3-[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (131)



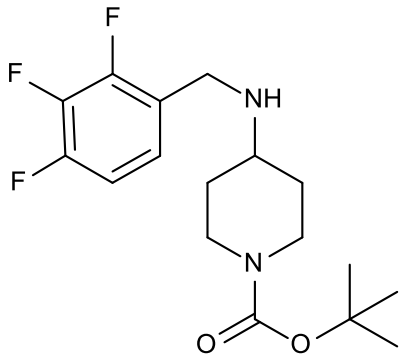
[0708] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (50 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em acetona (1 ml). Carbonato de potássio (33 mg, 240 µmol) foi adicionado. Uma solução de iodo($^{2}H_3$)metano (15,6 mg, 108 µmol) em acetona (170 µl) foi adicionada. Após 60 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e concentrada e redissolvida

em diclorometano (1,5 ml). Dicarbonato de di-terc-butila (31 mg, 144 µmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. À reação, foi adicionado diclorometano (2 ml). A mistura foi lavada com hidróxido de sódio (7x2 ml, 0,1 M). A fase orgânica foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 25 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (11 mg, 17%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 11,83 (s, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,87 - 6,75 (m, 4H), 4,75 (t, 2H), 4,51 (hept, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,32 (d, 6H); LCMS: 435,3 $[M+H]^+$

[0709] Exemplo 132: 1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (132)



[0710] 4-{[(2,3,4-trifluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0711] 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 1,0 mmol) e (2,3,4-trifluorofenil)metanamina (178 mg, 1,1 mmol) foi dissolvida em etanol (2,5 ml). A reação foi agitada por 20 minutos. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (319 mg,

1,51 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e hidróxido de sódio, (0,5 M em água) foi adicionado. As fases foram separadas. A fase de água foi extraída mais duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada e o material bruto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

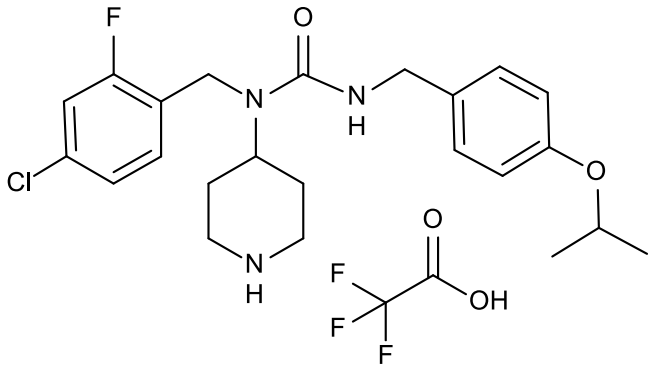
[0712] 4-[({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)[(2,3,4-trifluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila

[0713] A uma solução de 4-{[(2,3,4-trifluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (79,2 mg, 0,23 mmol) em diclorometano (1,0 ml) foi adicionada em gotas uma solução de 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (44,0 mg, 0,23 mmol) em diclorometano (0,5 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A fase orgânica foi concentrada e o material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 40 a 90% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o intermediário desejado (84 mg).

[0714] 1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético

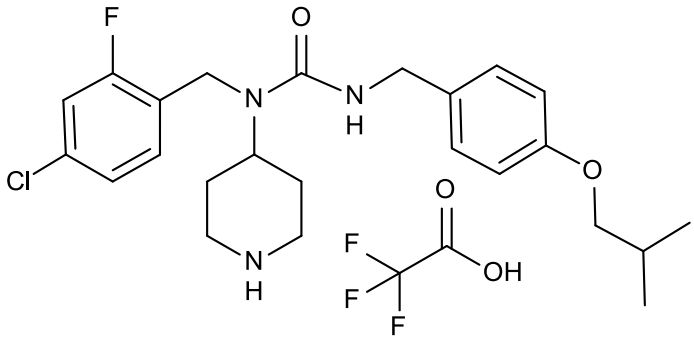
[0715] 4-[({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)[(2,3,4-trifluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (82 mg, 0,15 mmol) dissolvido em diclorometano (1,5 ml) foi resfriado a 0°C num banho de gelo. Ácido trifluoroacético (0,76 ml) foi adicionado em gotas com agitação. O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (31 mg, 37%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,50 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 1,98 (q, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,32 (d, 6H); LCMS: 436,3 $[M+H]^+$.

[0716] Exemplo 133: 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)-1-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (133)



[0717] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 132 usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 55% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (53 mg, 42%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,73 - 4,56 (m, 2H), 4,51 (hept, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,32 (d, 6H); LCMS: 434,3 $[M+H]^+$.

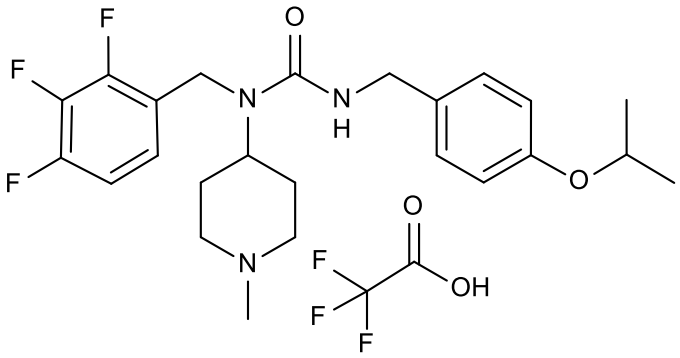
[0718] Exemplo 134: 3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-3-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (134)



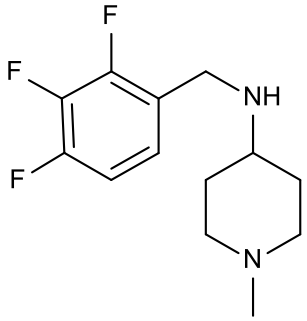
[0719] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 132, usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (71 mg, 68%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,07 (tt,

1H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,02 (d, 6H); LCMS: 448,3 $[M+H]^+$

[0720] Exemplo 135: 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético (135)



[0721] 1-metil-N-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]piperidin-4-amina



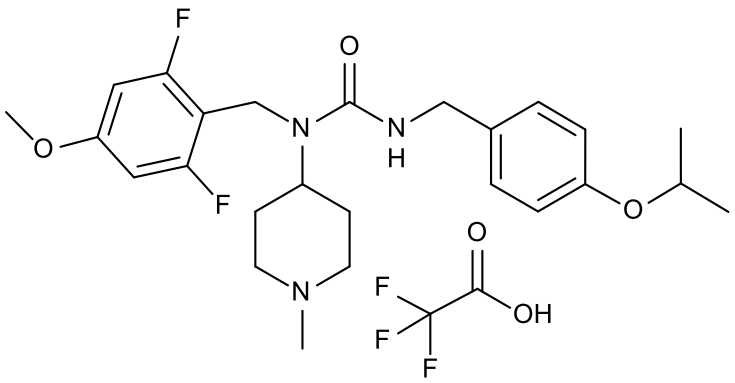
[0722] 1-metilpiperidin-4-ona (211 mg, 1,86 mmol) e (2,3,4-trifluorofenil)metanamina (300 mg, 1,86 mmol) foram dissolvidas em etanol (7,5 ml). A reação foi agitada por 20 minutos. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (592 mg, 2,79 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e hidróxido de sódio, (0,5 M em água). As fases foram separadas. A fase de água foi extraída mais duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada e o material bruto foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

[0723] 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia; ácido trifluoroacético

[0724] A uma solução de 1-metil-N-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]piperidin-4-amina (40,0 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (0,65 ml) foi adicionada em gotas

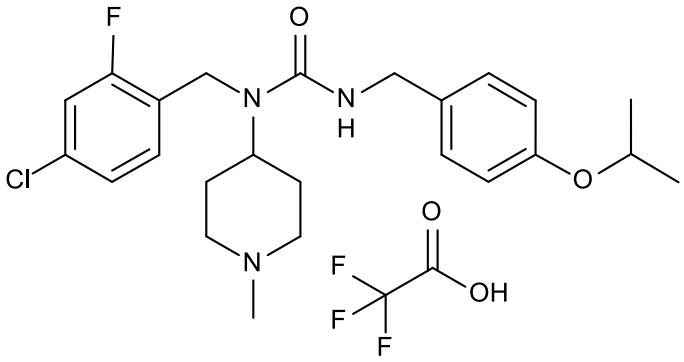
uma solução de 1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (52,3 mg, 0,23 mmol) em diclorometano (0,65 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A fase orgânica foi concentrada e o material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 40 a 70% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (61 mg, 70%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,93 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,71 (ddd, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,50 (dq, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,32 (d, 6H); LCMS: 450,3 $[M+H]^+$.

[0725] Exemplo 136: 1-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (136)



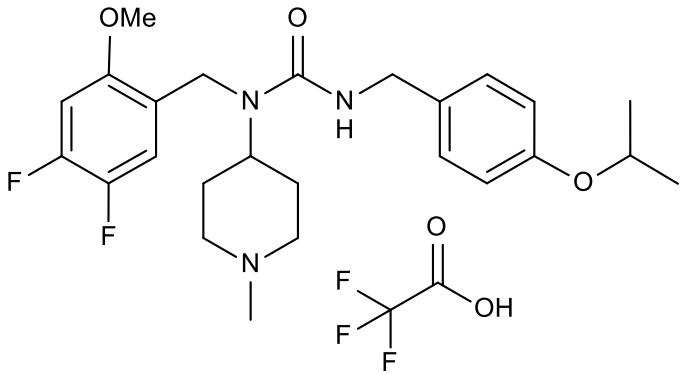
[0726] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 135 (1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metila}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia) usando (2,6-difluoro-4-metoxifenil)metanamina. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (39 mg, 44%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,00 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,41 (d, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,52 (p, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (d, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,33 (d, 6H); LCMS: 462,3 $[M+H]^+$.

[0727] Exemplo 137: 1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (137)



[0728] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 135 usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 35 a 65% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (61 mg, 60%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,64 (s, 1H), 7,10 (d, 3H), 7,02 (d, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,51 (dt, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,33 (d, 6H); LCMS: 448,3 $[M+H]^+$.

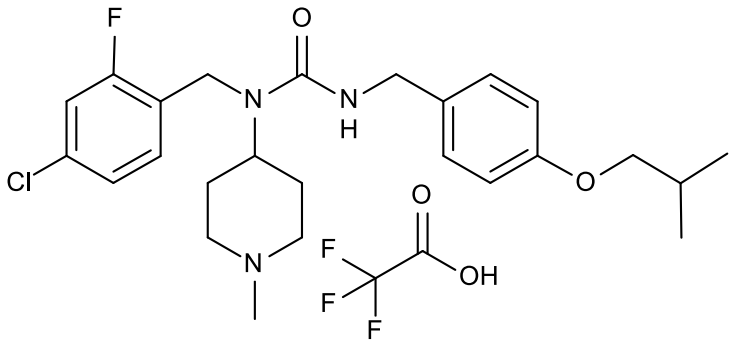
[0729] Exemplo 138: 1-[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (138)



[0730] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 135 usando (4,5-difluoro-2-metoxifenil)metanamina. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 35 a 65% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (53 mg, 59%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,63 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 2H), 4,51 (dq, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,73 (s,

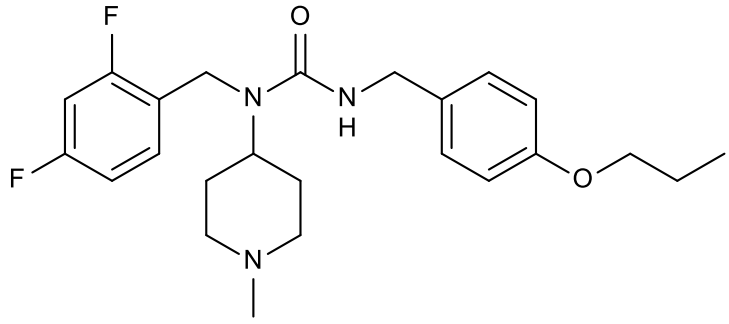
3H), 3,58 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,36 - 1,29 (m, 6H); LCMS: 462,3 $[M+H]^+$

[0731] Exemplo 139: 1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético (139)

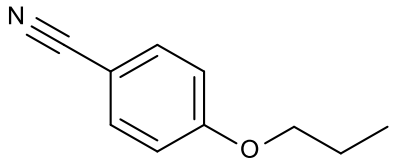


[0732] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 135, usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina e 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benzeno. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 60% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (79 mg, 68%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,28 (s, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,07 (hept, 1H), 1,92 (d, 2H), 1,02 (d, 6H); LCMS: 462,3 $[M+H]^+$

[0733] Exemplo 140: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia

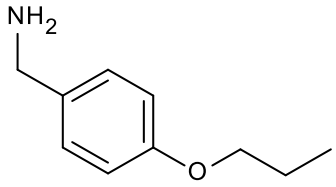


[0734] 4-propoxibenzonitrila



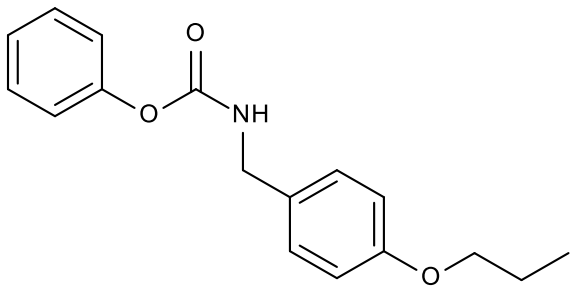
[0735] 4-hidroxibenzonitrila (6,00 g, 50,4 mmol), carbonato de potássio (17,4 g, 126 mmol) e iodeto de n-propila (21,4 g, 126 mmol) foram aquecidos em DMF (70 ml) a 70°C por 12h. Após o resfriamento, a água (150 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com éter dietílico (2 x 250 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com água (200 ml), seca (sulfato de sódio) e evaporada para fornecer o intermediário desejado (8,00 g, 98%).

[0736] 1-(4-propoxifenil)metanamina



[0737] 4-propoxibenzonitrila (8,00 g, 49,6 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (50 ml). Hidreto de alumínio de lítio (2,82 g, 74,4 mmol) foi adicionado e a suspensão foi submetida ao refluxo por 3h. Após o resfriamento, a mistura de reação foi arrefecida bruscamente com água (3 ml), solução aquosa de hidróxido de sódio (15%, 3 ml) e água (9 ml). O precipitado foi filtrado, o filtrado, seco (sulfato de sódio) e evaporado para fornecer o intermediário desejado (7,00 g, 85%).

[0738] N-[(4-propoxifenil)metil]carbamato de fenila



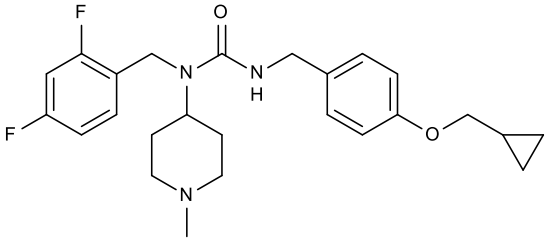
[0739] 1-(4-propoxifenil)metanamina (1,66 g, 10,0 mmol) foi dissolvida

em diclorometano (10 ml). Piridina (1,22 ml, 15,1 mmol) foi adicionada e a solução foi resfriada a 0°C. Cloroformato de fenila (2,04g, 13,1 mmol), dissolvido em diclorometano (10ml), foi adicionado em gotas. Após a adição, HCl (2M, 20 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com água (20 ml), seca (separador de fase) e evaporada. O produto bruto foi cristalizado a partir de acetato de etila/heptano para fornecer o intermediário desejado (1,8 g, 63%).

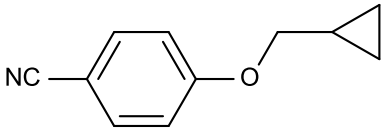
[0740] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia

[0741] N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (480 mg, 2,0 mmol), carbamato N-[(4-propoxifenil)metil]fenila (741 mg, 2,6 mmol) e carbonato de potássio (414 mg, 3,0 mmol) foram aquecidos em tolueno (6 ml) a 75°C por 12h. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com solução de hidróxido de sódio (1M, 5 ml) e éter dietílico (70 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com água (10 ml), seca (sulfato de sódio) e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10% de metanol em diclorometano com 1% de amônia para fornecer o composto de título (390 mg, 45%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (t, 2H), 1,70 (h, 2H), 1,56 – 1,41 (m, 4H), 0,96 (t, 3H); LCMS: 432,3 $[M+H]^+$.

[0742] Exemplo 141: 3-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

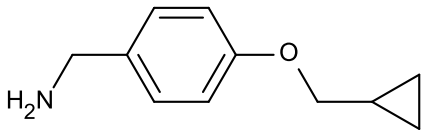


[0743] 4-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila



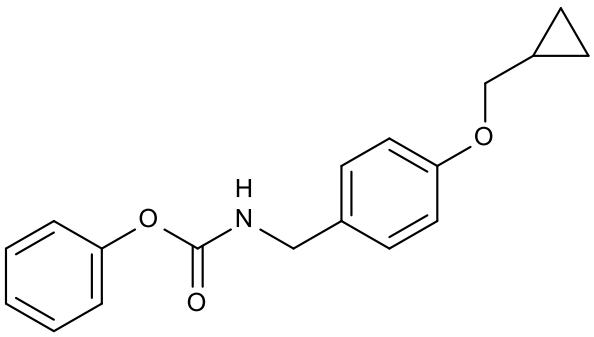
[0744] 4-hidroxibenzonitrila (1,02 g, 9,9 mmol), (clorometil)ciclopropano (2,35 g, 25,9 mmol), iodeto de tetrabutilamônio (369 mg, 1,0 mmol) e carbonato de potássio (4,14 g, 30 mmol) foram aquecidos em DMF (20 ml) a 50°C por 1 dia. Após o resfriamento à temperatura ambiente, água (50 ml) foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 200 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com água (4 x 100 ml), seca (sulfato de sódio) e evaporada para fornecer o intermediário desejado como um óleo amarelo (1,68g, 98%).

[0745] 1-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metanamina



[0746] 4-(ciclopropilmetoxi)benzonitrila (1,68 g, 9,7 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (10 ml) e adicionado em gotas a uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (626 mg, 16,5 mmol) em tetra-hidrofurano (6 ml). A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 3 horas e, então, arrefecida bruscamente com água (0,62 ml), NaOH (solução aquosa 15%, 0,62 ml) e água (1,86 ml). A suspensão foi filtrada, seca (sulfato de sódio) e evaporada para fornecer o intermediário desejado (1,32 g, 77%).

[0747] N-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}carbamato de fenila

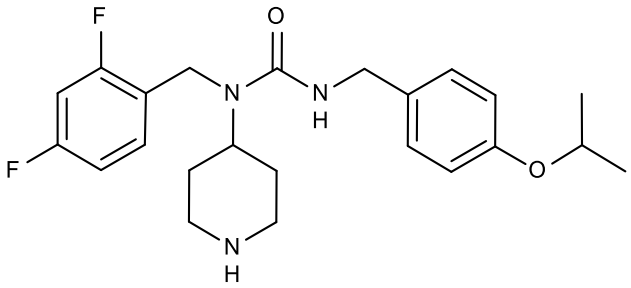


[0748] 1-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metanamina (1,32 g, 7,4 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 ml). A solução foi resfriada a 0°C e piridina (0,9 ml) foi adicionada. Cloroformato de fenila (1,2 g, 9,7 mmol), dissolvido em

diclorometano (10 ml), foi adicionado em gotas. A reação foi agitada por 5 min e, então, ácido clorídrico (1 M, 20 ml) foi adicionado, a fase orgânica foi separada e lavada com água (30 ml), seca (sulfato de sódio) e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia usando gel de dióxido de silício, eluindo com 20% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (2,2 g, 89%).

[0749] 3-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureiaN-[(2,4-difluorofenil)metila]-1-metilpiperidin-4-amina (685 mg, 2,85 mmol), carbamato N-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}fenila (975 mg, 3,28 mmol) e carbonato de potássio (563 mg, 4,08 mmol) foram misturados em tolueno (10 ml) e aquecidos a 75º C por 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre éter dietílico (200 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 20 ml). A fase orgânica foi lavada com água (50 ml), seca (sulfato de sódio) e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10% de metanol em diclorometano com 1% de amônia para proporcionar o composto de título (525 mg, 42%). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,77 (d, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,61 – 1,45 (m, 4H), 1,27 – 1,14 (m, 1H), 0,58 – 0,51 (m, 2H), 0,32 – 0,26 (m, 2H); LCMS: 444,3 $[M+H]^+$.

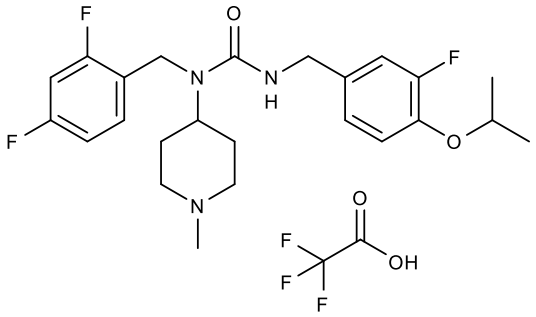
[0750] Exemplo 142: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia (142)



[0751] TFA (4 ml) foi adicionado a 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,20 g, 2,32 mmol preparado no exemplo 75) em CH_2Cl_2 (10 ml) à temperatura ambiente. Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi

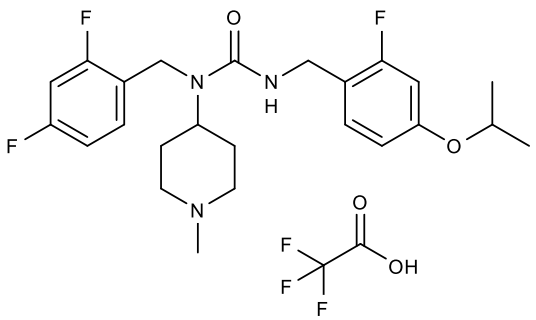
concentrada sob pressão reduzida, $NaHCO_3$ (10 ml, sat. aq.) e éter dietílico (150 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário desejado (0,80 g) que foi usado sem purificação adicional, ou para obter o concentrado purificado por HPLC preparativa, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia.

[0752] Exemplo 143: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



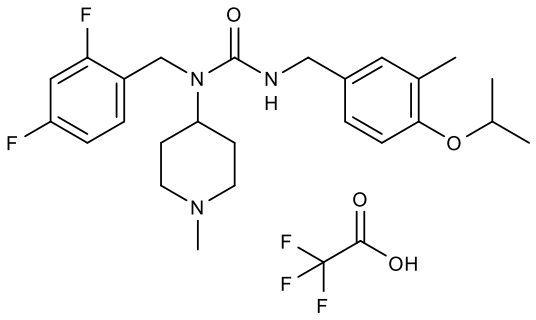
[0753] O composto foi preparado em analogia com 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 2-fluoro-4-(isocianatometil)-1-(propan-2-iloxi)benzeno (1,2:1). Rendimento: 60%. RMN de ^1H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,71 (bs, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 5H), 4,85 – 4,64 (m, 2H), 4,58 – 4,44 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,93 – 2,70 (m, 5H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,34 (d, 6H).; LCMS: 450,3 $[M+H]^+$.

[0754] Exemplo 144: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



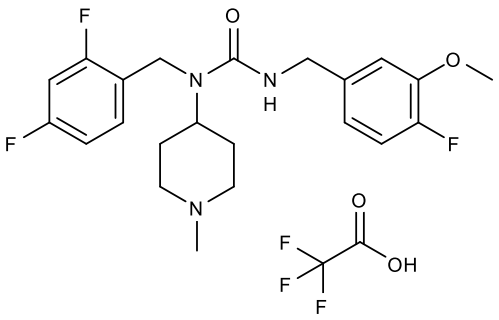
[0755] O composto foi preparado em analogia com o (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 2-fluoro-1-(isocianatometil)-4-(propan-2-iloxi)benzeno (1,2:1). Rendimento: 58%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,89 (bs, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,88 – 6,73 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,80 – 4,63 (m, 2H), 4,48 (hept, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,88 – 2,72 (m, 5H), 2,17 (qd, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,32 (d, 6H).; LCMS: 450,3 $[M+H]^+$.

[0756] Exemplo 145: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[3-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



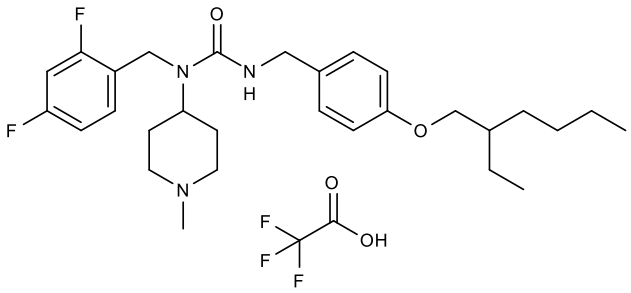
[0757] O composto foi preparado em analogia com 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 4-(isocianatometil)-2-metil-1-(propan-2-iloxi)benzeno (1,2:1). Rendimento: 74%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 11,76 (bs, 1H), 7,15 (q, 1H), 6,88 – 6,77 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 4,91 – 4,67 (m, 2H), 4,53 – 4,35 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,56 (d, 2H), 2,93 (q, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (d, 2H), 1,32 (d, 6H). LCMS: 446,3 $[M+H]^+$.

[0758] Exemplo 146: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



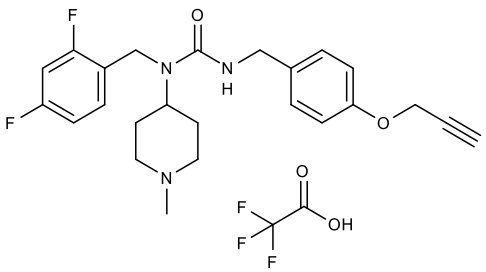
[0759] O composto foi preparado em analogia com 3-[(1-benzofuran-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e (4-fluoro-3-metoxifenil)metanamina (1:1). di-isoproiletilamina foi usado em vez de trietilamina. Rendimento: 62%, RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,41 (bs, 1H), 7,16 (q, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,84 (t, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,68 – 6,59 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,78 – 4,64 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,42 – 2,25 (m, 2H), 1,92 (d, 2H).; LCMS: 422,3 $[M+H]^+$.

[0760] Exemplo 147: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(2-etil-hexil)oxi]fenil}metila)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



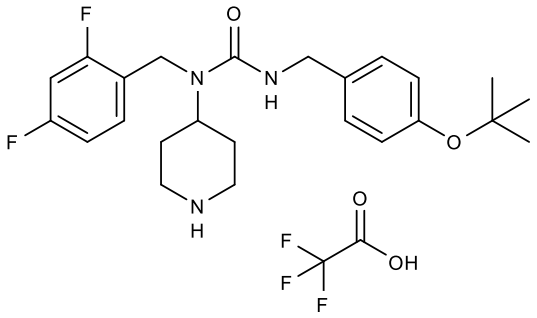
[0761] O composto foi preparado em analogia com 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia usando 2-etil-hexan-1-ol. Hidreto de sódio em dimetilformamida foi usado em vez de terc-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano. Rendimento: 53%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,44 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 – 6,79 (m, 4H), 4,80 – 4,63 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,81 (dd, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,17 (qd, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,70 (h, 1H), 1,57 – 1,28 (m, 8H), 0,97 – 0,88 (m, 6H). LCMS: 502,4 $[M+H]^+$.

[0762] Exemplo 148: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil}ureia; ácido trifluoroacético



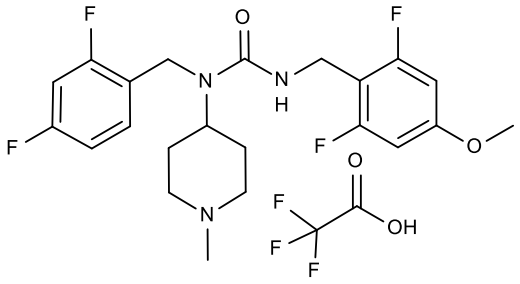
[0763] O composto foi preparado em analogia com 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metila}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia usando prop-2-in-1-ol. Hidreto de sódio em dimetilformamida foi usado em vez de terc-butóxido de potássio em tetra-hidrofurano e a nitrila intermediária foi reduzido com hidreto de alumínio de lítio em vez de borano. Rendimento: 26%. RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 13,10 (bs, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 6,82 (t, 2H), 4,78 – 4,62 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 5H), 2,52 (t, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,90 (d, 2H).; LCMS: 428,3 $[M+H]^+$.

[0764] Exemplo 149: 3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



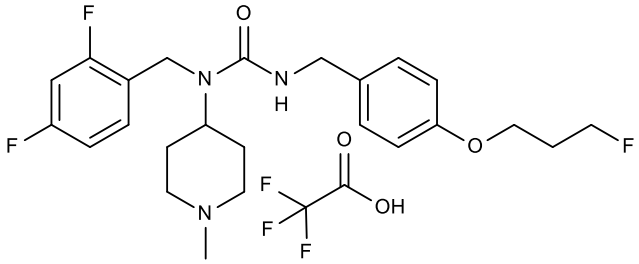
[0765] [4-(terc-butoxi)fenil]metanamina (27,7 mg, 154 µmol) e di-isopropiletilamina (53,8 µl, 309 µmol) em diclorometano (1 ml) foram adicionados a 4-[(clorocarbonil)[(2,4-difluorofenil)metil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (40 mg, 103 µmol). Após 5 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi lavada com ácido clorídrico (aquoso, 1M, 1 ml) e seca usando um separador de fase. Ácido trifluoroacético (100 µl) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos antes de ser concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (4,7 mg, 8%). RMN de ^{1}H 9,36 (bs, 1H), 9,02 (bs, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,87 – 6,74 (m, 2H), 4,81 – 4,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,05 – 2,80 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,33 (s, 9H).; LCMS: 432,3 $[M+H]^+$.

[0766] Exemplo 150: 1-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

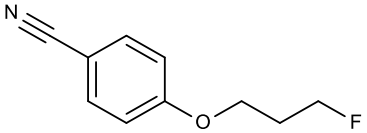


[0767] Piridina (137 mg, 1,73 mmol) foi adicionado a trifosgênio (174 mg, 586 µmol) em diclorometano (2 ml) à temperatura ambiente, seguido pela adição de (2,6-difluoro-4-metoxifenil)metanamina (111 mg, 640 µmol). Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, HCl (1 ml, 1 M aquoso) foi adicionado à mistura. A fase orgânica foi separada e seca usando um separador de fase. N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (118 mg, 492 µmol) foi adicionada a esta solução. Após 19 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e o material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 30 a 70% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (137,7 mg, 51%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,34 (bs, 1H), 7,05 (q, 1H), 6,90 – 6,68 (m, 2H), 6,38 (d, 2H), 4,87 – 4,62 (m, 2H), 4,41 – 4,25 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,90 – 2,66 (m, 5H), 2,31 – 2,06 (m, 2H), 1,88 (d, 2H).; LCMS: 440,2 $[M+H]^+$.

[0768] Exemplo 151: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(3-fluoropropoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



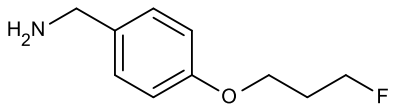
[0769] 4-(3-fluoropropoxi)benzonitrila



[0770] carbonato de potássio (670 mg, 4,85 mmol) foi adicionado a

uma solução de 1-bromo-3-fluoropropano (275 mg, 1,95 mmol) e 4-hidroxibenzonitrila (202 mg, 1,70 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 ml). Após 18 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a acetato de etila (10 ml) e lavada com NaOH (3x10 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em óleo (303 mg).

[0771] [4-(3-fluoropropoxi)fenil]metanamina



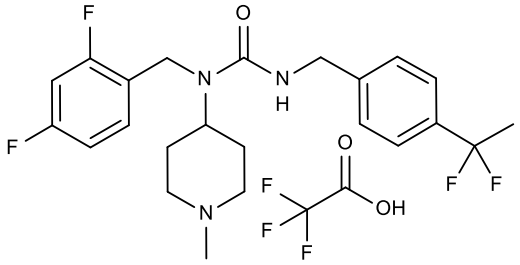
[0772] Uma solução de borano (5 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) a 4°C foi adicionada a 4-(3-fluoropropoxi)benzonitrila (303 mg, 1,69 mmol). Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, uma solução borano adicional (2 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) foi adicionada. Após 18 horas de agitação a 50°C, metanol foi adicionado em gotas e a solução aquecida ao refluxo por 30 minutos. A solução foi concentrada, redissolvida em diclorometano (5 ml) e lavada com NaOH (5 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi seca usando um separador de fase e concentrada em sólidos (540 mg).

[0773] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(3-fluoropropoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

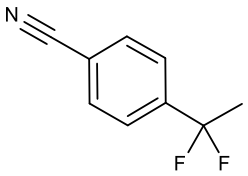
[0774] [4-(3-fluoropropoxi)fenil]metanamina (36,8 mg, 201 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a difosgênio (26,7 µl, 221 µmol) em diclorometano (0,5 ml), seguido por adição de piridina (65 µl, 803 µmol). Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (72,0 mg, 300 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada. Após 100 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi lavada com hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquosa), a fase aquosa foi extraída com diclorometano (1 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (33 mg, 50% ao longo de 3 etapas). RMN de ^{1}H 400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,89 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,89 – 6,76 (m, 4H), 4,78 – 4,64 (m, 3H), 4,58 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,58

(d, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 5H), 2,28 – 2,06 (m, 4H), 1,90 (d, 2H).; LCMS: 450,3 $[M+H]^+$.

[0775] Exemplo 152: 1-{[4-(1,1-difluoroetil)fenil]metil}-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

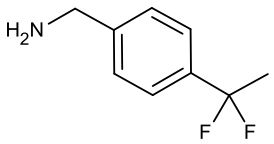


[0776] 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrila



[0777] Trifluoreto de dietilaminoenxofre (2 ml, 15,1 mmol) foi adicionado a 4-acetilbenzonitrila (300 mg, 2,07 mmol) em diclorometano (4 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida gradativamente a 50°C ao longo de 2 horas. Após 18 horas de agitação a esta temperatura, a mistura foi adicionada em gotas ao gelo ao longo de 10 minutos, água foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano (3x3 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 3 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o composto de título como óleo (355 mg, quantitativo).

[0778] [4-(1,1-difluoroetil)fenil]metanamina



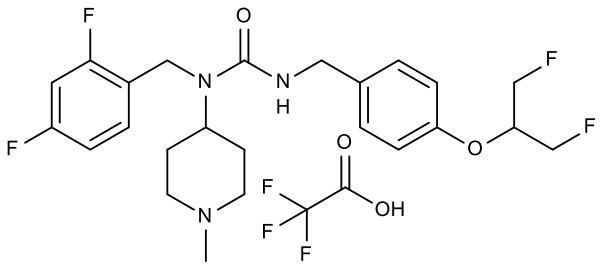
[0779] Uma solução de 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrila (149 mg, 891 µmol) em éter dietílico (1 ml) foi adicionado em gotas ao longo de 2 minutos a uma suspensão de $LiAlH_4$ (67,7 mg, 1,78 mmol) em éter dietílico (1 ml) a 0°C. Após 10

minutos de agitação a 0°C, a mistura foi trazia à temperatura ambiente. Após 1 hora a esta temperatura, a mistura foi aquecida ao refluxo. Após mais 30 minutos, Na_2SO_4 (deca-hidrato) foi adicionado em porções até a evolução de gás cessar. A pasta fluida resultante foi filtrada usando éter dietílico através de um plugue de celite. A solução foi concentrada para produzir o intermediário desejado como óleo claro (119 mg, 78%).

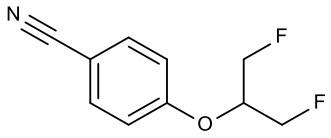
[0780] 1-{[4-(1,1-difluoroetil)fenil]metil}-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0781] [4-(1,1-difluoroetil)fenil]metanamina (54,6 mg, 319 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a difosgênio (19,5 µl, 162 µmol) em diclorometano (0,5 ml), seguido por piridina (51,6 µl, 638 µmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (93,4 mg, 389 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada. Após 170 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi lavada com hidróxido de sódio (2 ml, 1 M aquosa), a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 0,5 ml), as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (173 mg). O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (78 mg, 44%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,73 (bs, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,82 (t, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 4H), 3,58 (d, 2H), 2,88 – 2,71 (m, 5H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 5H).; LCMS: 438,3 $[M+H]^+$.

[0782] Exemplo 153: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]fenil}metila)-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

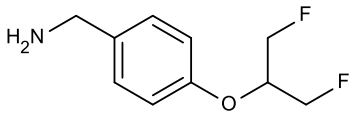


[0783] 4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]benzonitrila



[0784] 1,3-difluoropropan-2-ol (192 µl, 2,48 mmol) foi adicionado ao terc-butóxido de potássio (280 mg, 2,5 mmol) em dioxano (2 ml). Após 7 minutos de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 4-fluorobenzonitrila (209 mg, 1,73 mmol) em dioxano (2 ml) foi adicionada. Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura de reação foi adicionada a uma camada de éter dietílico (5 ml) em água (5 ml). A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3x5 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em sólidos brancos (190 mg, 56%).

[0785] {4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]fenil}metanamina



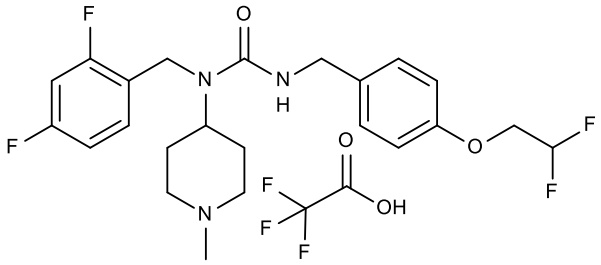
[0786] Uma solução de borano (2 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) a 4°C foi adicionada a 4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]benzonitrila (89,2 mg, 452 µmol). Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, a solução foi aquecida a 40°C por 1 hora. A solução foi concentrada, redissolvida em metanol (2 ml), aquecida ao refluxo por 1 hora e concentrada. NaOH (1 ml, 1 M aquos) foi adicionada, e a solução aquosa extraída com acetato de etila (2x1 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas usando um separador de fase e concentradas em óleo (81,5 mg, 90%).

[0787] 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]fenil}metila)-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

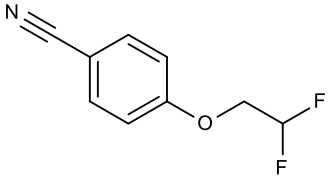
[0788] {4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]fenil}metanamina (40,7 mg, 202 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada a difosgênio (12,2 µl, 101 µmol) em diclorometano (0,5 ml), seguido por di-isopropiletilamina (70,5 µl, 405 µmol). Após 15 minutos de agitação à temperatura ambiente N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (58,3 mg, 243 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada. Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 15 a

50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (21 mg, 18%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 13,09 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,81 (t, 2H), 4,80 – 4,53 (m, 7H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 5H), 2,19 (q, 2H), 1,89 (d, 2H).; LCMS: 468,3 $[M+H]^+$.

[0789] Exemplo 154: 3-{[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

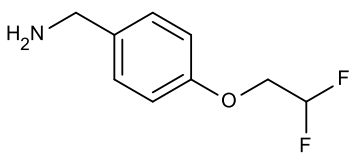


[0790] 4-(2,2-difluoroetoxi)benzonitrila



[0791] 2,2-difluoroetan-1-ol (125 µl, 1,98 mmol) foi adicionado a terc-butóxido de potássio (202 mg, 1,8 mmol) em tetra-hidrofurano (1,5 ml). Após 5 minutos de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 4-fluorobenzonitrila (200 mg, 1,65 mmol) em tetra-hidrofurano (1,5 ml) foi adicionada. Após 45 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura de reação foi adicionada a uma camada de acetato de etila (5 ml) em NaOH (3 ml, 1 M aquoso). A fase orgânica foi lavada com NaOH (3x3 ml, 1 M aquoso), a fase orgânica foi separada, seca usando um separador de fase e concentrada em sólidos brancos (256 mg, 85%).

[0792] [4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metanamina



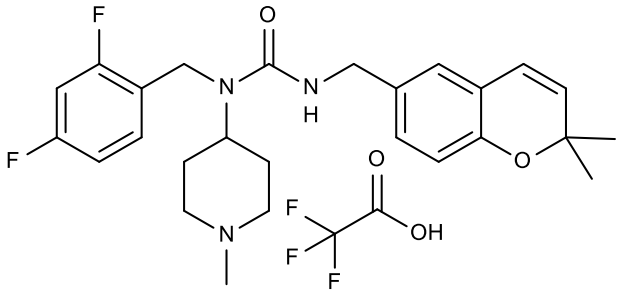
[0793] Uma solução de borano (4 ml, 1 M em tetra-hidrofurano) a 4°C

foi adicionada a 4-(2,2-difluoroetoxi)benzonitrila (200 mg, 1,09 mmol). Após 17 horas de agitação à temperatura ambiente, a solução foi concentrada, redissolvida em metanol (2 ml), aquecida ao refluxo por 1 hora e concentrada. Os resíduos foram dissolvidos em diclorometano (5 ml) e lavados com NaOH (5 ml, 1 M aquoso), a fase orgânica foi separada, seca usando um separador de fase e concentrada em óleo (219 mg, quant).

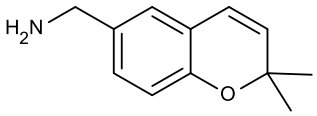
[0794] 3-{[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0795] Difosgênio (33 µl, 275 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionado a [4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metanamina (103 mg, 550 µmol) em diclorometano (0,5 ml), seguido por di-isopropiletilamina (192 µl, 1,10 mmol). Após 20 minutos de agitação à temperatura ambiente N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (145 mg, 605 µmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, NaOH (2 ml, 1 M aquoso) foi adicionado, a fase orgânica foi separada, seca (separador de fase) e concentrada em óleo (303 mg). O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 50% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (102 mg, 33%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,60 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,87 – 6,76 (m, 4H), 6,06 (tt, 1H), 4,82 – 4,62 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (td, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 1,89 (d, 2H). LCMS: 454,2 $[M+H]^+$.

[0796] Exemplo 155: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



[0797] (2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)metanamina

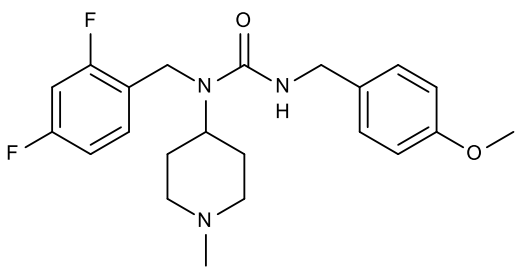


[0798] Uma solução de 2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbonitrila (300 mg, 1,62 mmol) em éter dietílico (2 ml) foi adicionada em gotas a uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (135 mg, 3,56 mmol) em éter dietílico (3 ml) em 0°C. Após 30 minutos de agitação a 0°C, a mistura foi trazia à temperatura ambiente. Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, sulfato de sódio deca-hidrato foi adicionado em pequenas porções até a evolução de gás cessar. A mistura foi filtrada e a solução orgânica foi concentrada em óleo (269 mg, 88%).

[0799] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

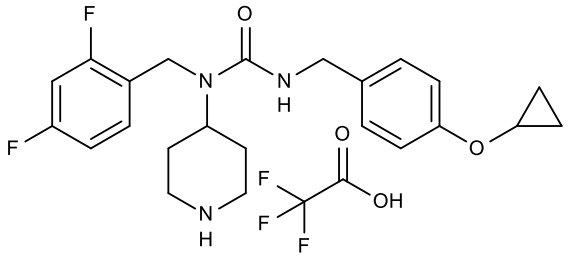
[0800] (2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)metanamina (68,7 mg, 363 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada a difosgênio (22 µl, 183 µmol) em diclorometano (0,5 ml), seguida por di-isopropiletilamina (190 µl, 1,09 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (110 mg, 456 µmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada. Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente, a solução foi concentrada em óleo. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 40% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (164 mg, 79%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 12,62 (bs, 1H), 7,12 (q, 1H), 6,86 – 6,78 (m, 3H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,78 – 4,63 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (qd, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,40 (s, 6H).; LCMS: 456,3 $[M+H]^+$.

[0801] Exemplo 156: 3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia

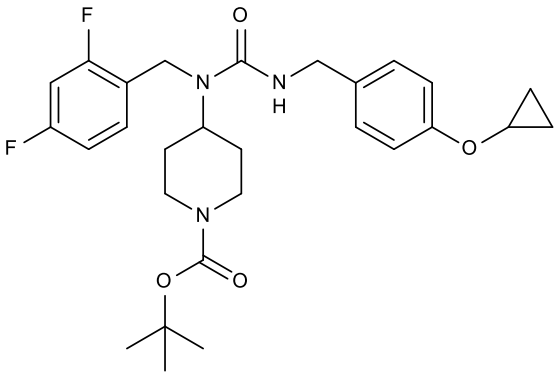


[0802] Uma solução de 1-metoxi-4-(isocianatometil)benzeno (172 mg 1,03 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionad to N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina (200 mg, 0,79 mmol) em diclorometano (2 ml). A mistura foi agitada 1 h, então, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 0 a 25% de metanol em acetato de etila para produzir o composto de título (192 mg, 60%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,85 – 6,73 (m, 4H), 4,55 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H); LC-MS : 403,9 $[M+H]^+$.

[0803] Exemplo 157: 1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



[0804] 4-({[(4-ciclopropoxifenil)metil]carbamoil}[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



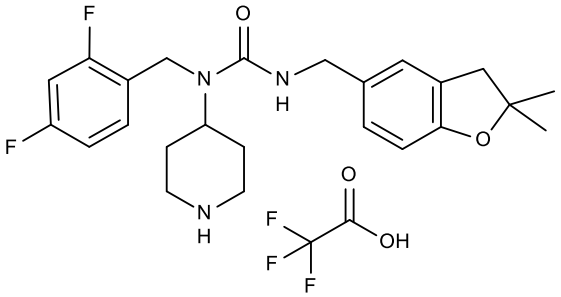
[0805] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,45 mmol, 147 mg), carbamaeto N-[(4-ciclopropoxifenil)metil]fenila (130 mg, 0,45 mmol) e Cs_2CO_3 (0,8 mmol, 261 mg) foram suspensos em tolueno (2,0 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 2 h, então, particionada entre éter dietílico e NaOH (0,1 M, aquoso), um sólido foi removido por filtração, a fase orgânica foi

separada, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 20 a 100% de acetato de etila em hexanos para produzir o intermediário desejado (115 mg, 50%).

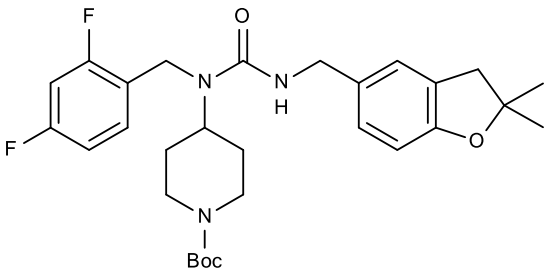
[0806] 1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0807] 4-({[(4-ciclopropoxifenil)metil]carbamoil}[(2,4-difluorofenil)metil]amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (115 mg, 0,223 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml) num banho de gelo e ácido trifluoroacético (1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 min a 0°C, então, concentrada a partir de acetato de isopropila duas vezes. O resíduo foi dissolvido em água e seco por congelamento para produzir o composto de título (107,4 mg, 91%): RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,46 (bs, 1H), 9,00 (bs, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,42 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,09 – 1,80 (m, 4H), 0,75 (m, 4H); LC-MS: 416,3 $[M+H]^+$.

[0808] Exemplo 158: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético



[0809] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[0810] (2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metanamina;

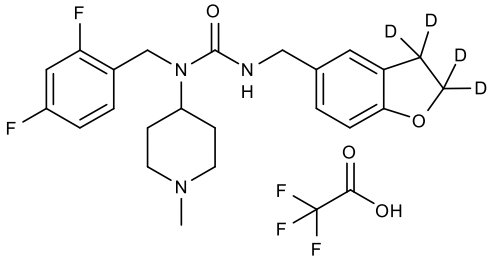
cloridrato (25 mg, 0,141 mmol) e trietilamina (39,3 µl, 0,28 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (0,5 ml) e foram lentamente adicionados a uma solução de difosgênio (14,6 mg, 74 µmol) em diclorometano (0,5 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (48 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em diclorometano (0,5 ml) e a solução foi adicionada à reação e agitada de um dia para outro. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 30 a 70% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (57 mg, 76%).

[0811] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

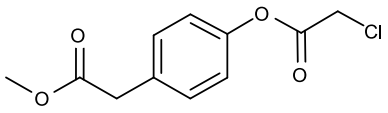
[0812] 4-{[(2,4-difluorofenil)metil]({[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]carbamoil})amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (57 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1,1 ml). A solução foi resfriada a 0°C e ácido trifluoroacético

[0813] (0,16 ml) foi adicionado e agitado a 0°C por 30 min. A solução foi concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC, eluindo com 20 a 55% de acetonitrila em água (contendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para produzir o composto de título (23 mg, 39%). RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 4H), 6,61 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,05 – 2,88 (m, 4H), 2,10 – 1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 6H); LCMS: 430,3 $[M+H]^{+}$.

[0814] Exemplo 159: 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2,3-di-hidro(2,2,3,3-$^{2}H_{4}$)-1-benzofuran-5-il]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético (160)

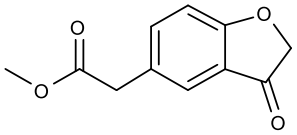


[0815] Acetato de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil 2-cloro



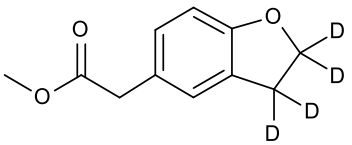
[0816] cloreto de cloroacetila (877 µl, 11 mmol) foi adicionado a acetato de metila 2-(4-hidroxifenila) (1,66 g, 10 mmol) e trietilamina (2,09 ml, 15 mmol) em diclorometano (10 ml). Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 10 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (2,23 g, 92%).

[0817] Acetato de 2-(3-oxo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metila



[0818] Tricloreto de alumínio (3,85 g, 28,8 mmol) foi adicionado a 2-cloroacetato de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenila (1,75 mg, 7,21 mmol) e a mistura foi aquecida a 180°C. Após 30 minutos, o sólido bruto foi resfriado à temperatura ambiente e adicionado a ácido clorídrico (aquoso, 1M, 100 ml). A mistura resultante foi agitada por 1 hora antes de ser extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A fase orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 25 a 100% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (486 mg, 35%).

[0819] 2-[2,3-di-hidro(2,2,3,3-$^{2}H_4$)-1-benzofuran-5-il]acetato de metila



[0820] Acetato de 2-(3-oxo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metila (380 mg, 1,84 mmol) foi dissolvido em ácido acético-d1 (3,8 ml) e a mistura foi aquecida a 100°C. Após 30 minutos, a mistura foi concentrada, redissolvida em ácido acético-

d1 (3,8 ml) e agitada por mais 30 minutos a 100°C antes de ser resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O bruto foi dissolvido em ácido acético-d1 (3,8 ml) e zinco (361 mg, 5,53 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 100°C e agitada por 30 minutos antes de ser resfriada à temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando gel de dióxido de silício, eluindo com 5 a 20% de acetato de etila em éter de petróleo para produzir o intermediário desejado (76 mg, 21%).

[0821] 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2,3-di-hidro(2,2,3,3-$^2H_4$)-1-benzofuran-5-il]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético

[0822] O composto foi preparado em analogia com o exemplo 8 (1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia; ácido trifluoroacético) usando N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-metilpiperidin-4-amina e 2-[2,3-di-hidro(2,2,3,3-$^2H_4$)-1-benzofuran-5-il]acetato de metila. Rendimento: 34%, RMN de ^{1}H (400 MHz, clorofórmio-d) δ 12,31 (bs, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 5H), 2,38 (q, 2H), 1,92 (d, 2H).; LCMS: 420,0 $[M+H]^+$.

[0823] Os exemplos apresentados acima são fornecidos para proporcionar para aqueles de habilidade comum na técnica uma divulgação e descrição completa de como fabricar e usar as modalidades reivindicadas, e não se destinam a limitar o escopo do que é divulgado no presente documento. As modificações que são óbvias para os versados na técnica são destinadas a serem abrangidas pelo escopo das reivindicações a seguir. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados neste relatório descritivo estão incorporados ao presente documento a título de referência como se cada tal publicação, patente ou pedido de patente estivesse específica e individualmente indicado como incorporado a título de referência.

ENSAIOS

[0824] Determinação in vitro de atividade de receptor

[0825] Seleção e Amplificação de Receptor (R-SAT). O ensaio de receptor funcional, Tecnologia de Seleção e Amplificação de Receptor (R-SAT®), foi usado (com modificações mínimas a partir do procedimento descrito

anteriormente (Brann, M. R. Patente nº 5.707.798, 1998; Chem. Abstr. 1998,128, 111548) para examinar compostos quanto à atividade no receptor de 5-HT2A. Brevemente, células de NIH3T3 foram cultivadas em placas de cultura de tecido de 96 poços a 70 a 80% de confluência. As células foram transfectadas por 12 a 16 h com DNAs de plasmídeo usando superfect (Qiagen Inc.) de acordo com os protocolos do fabricante. Os R-SAT's foram geralmente realizado com 50 ng/poço de receptor e 20 ng/poço de DNA de plasmídeo de β-galactosidase. Todos os construtos de receptor usados foram no vetor de expressão de mamífero pSI (Promega Inc) como descrito anteriormente. O gene de receptor de 5-HT2A foi amplificado por PCR (reação em cadeia da polimerase) aninhada de cDNA cerebral usando os oligodeoxinucleotídeos com base na sequência publicada (Saltzman et. Al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991,181, 1469). Para transfecções de grande escala, as células foram transfectadas por 12 a 16 h, então, tripisinadas e congeladas em DMSO. As células congeladas foram posteriormente condensadas, dispostas em placas a 10.000 a 40.000 células por poço duma placa de 96 poços que continha um composto de acordo com a Fórmula (I). Para executar ensaios de antagonista funcionais, as células e compostos foram adicionalmente combinados com uma concentração fixa (aproximadamente 3 x a EC50 determinada anteriormente) de um agonista (geralmente 5-CT) a 5-HT2A ou outros agonistas apropriados para outros receptores. Com ambos os métodos, as células foram, então, cultivadas numa atmosfera umidificada com 5% de CO_2 ambiente por cinco dias. O meio foi, então, removido das placas e a atividade de gene marcador foi medida pela adição do substrato de b-galactosidase o-nitrofenil b-D-galactopiranoside (ONPG, em PBS com 5% de NP-40). A reação colorimétrica resultante foi medida num leitor de placa espectrofotométrica (Titertek Inc.) em 420 nM. Todos os dados foram analisados usando o programa de computador XLFit (IDBSm). A eficácia é a repressão máxima percentual em comparação com a repressão por um composto de controle (ritanserina no caso de 5-HT2A). IC_{50} é a concentração calculada em molar que produz 50% de repressão máxima. A IC_{50} determinada no ensaio de RSAT foi convertida num valor de Ki usando o método de Cheng e Prussoff, Biochem Pharmacol.,1973 Dec 1;22(23):3099-108. pKi é o negativo do log(Ki).

[0826] Ensaio de hERG: Os fármacos pertencentes a diferentes classes mostraram ser associados à prolongação de QT e em alguns casos, arritmias ventriculares graves. O mecanismo mais comum para estes eventos adversos é a inibição de um ou mais canais de potássio cardíacos, em particular, hERG. Esta corrente é importante para repolarização de miócito cardíaco e é um alvo comum para fármacos que prolongam o intervalo de QT. Os artigos de teste neste estudo, portanto, foram caracterizados para determinar sua capacidade de inibir o canal de hERG. A atividade de canal de íon foi medida em AVIVA Biosciences Corporation (San Diego, CA), usando uma linhagem celular de Ovário de Criceto Chinês (CHO) estavelmente transfectada que expressa o mRNA de hERG. A farmacologia deste canal clonado expressado na linhagem celular de CHO é muito similar àquela observada no tecido nativo.

[0827] Células: a linhagem celular de CHO de AVIVA, que expressa estavelmente canais de hERG, foi usada parao estudo. As células foram cultivadas em DMEM/F12 contendo 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina e 500 µg/ml de G418. Antes do teste, as células foram coletadas usando Accumax (Innovative Cell Technologies).

[0828] Soluções: Para registros eletrofisiológicos, as seguintes soluções foram usadas: Solução Externa: 2 mM de $CaCl_2$; 2 mM de $MgCl_2$; 4 mM de KCl; 150 mM de NaCl; 10 mM de Glicose; 10 mM de HEPES; 305 a 315 mOsm; pH 7,4 (ajustado com 5 M de NaOH.); Solução Interna: 140 mM de KCl; 10 mM de $MgCl_2$; 6 mM de EGTA; 5 mM de HEPES-Na; 5 mM de ATP-Mg; 295 a 305 mOsm; pH 7,25 (ajustado com 1 M de KOH).

[0829] Eletrofisiologia: Os registros de células integrais foram realizados usando PX 7000A (Axon Instruments) com tecnologia de SealChip™ da AVIVA. As células foram pinçadas por tensão a um potencial de retenção de -80 mV. A corrente de hERG foi, então, ativada por uma etapa de despolarização a -50 mV por 300 ms. Esta primeira etapa a –50 mV foi usada como uma linha de base para medir amplitude de pico da corrente de cauda. Em seguida, uma etapa de tensão a +20 mV foi aplicada por 5 s para ativar os canais. Por fim, uma etapa de volta a -50 mV por 5 s removeu a ativação e a corrente de desativação de cauda foi registrada.

[0830] Manuseio de Artigo de Teste e Diluições: Todos os artigos de teste foram preparados a partir de soluções de estoque de 10 mM de DMSO fornecidas por Sponsor. As soluções foram misturadas por sonicação por 20 min, seguido de vórtex vigoroso. Antes do teste, os compostos foram diluídos para testar concentrações em ampolas de vidro usando a Solução Externa. As diluições foram preparadas não mais de 20 min antes do uso.

[0831] Procedimentos de Eletrofisiologia: Após alcançar a configuração de célula integral, as células foram monitoradas por 90 s para avaliar a estabilidade e, então, lavadas com Solução Externa por 66 s. O protocolo de tensão descrito anteriormente (Figura 1) foi, então, aplicado às células a cada 12 s ao longo do procedimento. Apenas as células estáveis com parâmetros de registro acima do limiar (consultar a seção Controle de Qualidade) puderam entrar no procedimento de adição de fármaco. A solução externa contendo 0,1% de DMSO (veículo) foi aplicada às células para estabelecer uma linha de base. Após permitir que a corrente se estabilizasse por 3 a 10 min, os artigos de teste foram aplicados. As soluções de artigo de teste foram adicionadas às células em 4 adições separadas. As células foram mantidas na solução de teste até que o efeito do artigo de teste alcançasse o estado estável, a um máximo de 12 min. Em seguida, 1 μM de cisaprida (controle positivo) foi adicionado. Por fim, a lavagem com Solução Externa foi realizada até que a corrente de recuperação alcançasse o estado estável.

[0832] Análise de Dados: A análise de dados foi realizada usando software DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) e Origin (OriginLab Corporation).

[0833] Controle de Qualidade: Os dados incluídos no relatório são provenientes de experimentos que cumpriram todos os seguintes critérios: Parâmetros de Registro: resistência de membrana (Rm): > 200 MΩ; resistência ao acesso (Ra): < 10 MΩ; Tamplitude de corrente de cauda: > 150 pA; Parâmetros Farmacológicos: 1 μM de cisaprida: > 95% de inibição.

[0834] Ensaio de recrutamento de beta-arrestina:

[0835] Detecção de sinalização de GPCR usando a Tecnologia Tango

[0836] A sinalização de GPCR através de beta-arrestina foi detectada

pela Tecnologia Tango em Thermofisher. Esta tecnologia é baseada na interação de proteínas de beta-arrestina intracelulares e o receptor-alvo. Mediante a ligação de aglutinante ao receptor-alvo, a arrestina com etiqueta de protease é estimulada e recrutada para o sítio de protease geneticamente modificada na terminação C do GPCR, que provoca a liberação do fator de transcrição conectado. O fator de transcrição livre, então, entra no núcleo e estimula a atividade de beta-lactamase (bla).

[0837] Os compostos de teste são recebidos a 1000X (ou mais) da concentração de partida desejada em 100% de DMSO. Os compostos de teste de 1000X são serialmente diluídos (incrementos de 10 ponto ½-log) em 100% de DMSO.

[0838] Solução de Carregamento de Substrato:

[0839] A Solução de Carregamento de Substrato consiste em três reagentes: A Solução A (1 mM de Substrato de LiveBLAzer™-FRET B/G); Solução B e Solução C.

[0840] Protocolo de Ensaio de Agonista:

[0841] O tipo de placa utilizado e a adição de células (Etapa 1) ou composto (Etapa 2) primeiro à placa é ditado por cada linhagem celular e descrito em Condições de Ensaio Específicas Quanto à Linhagem Celular.

[0842] As Microplacas Tratadas com TC de Poliestireno Pretas de Fundo Claro Planas de 384 poços de Corning com Código de Barras (Cat. de Corning nº 3712); Microplacas Revestidas com Poli-D-Lisina de Poliestireno Pretas de Fundo Claro Planas de 384 poços com Código de Barras (Cat. de Corning nº 3664).

[0843] 1. 32 µl de células diluídas em Meio de Ensaio à densidade celular adequada são adicionados à placa de ensaio. Se necessário, as células são incubadas a 37°C/5% de CO2 por 6 ou 16 a 24 horas (dependendo de especificidades da linhagem celular) antes que o composto seja adicionado.

[0844] 2. 40 nl de 1000X composto ou titulação de ativador conhecido mais 4 µl de meio de ensaio são adicionados às células na placa de ensaio.

[0845] 3. 4 µl de Meio de Ensaio é adicionado a todos os poços para trazer o volume de ensaio final a 40 µl.

[0846] 4. A placa de ensaio é incubada por 5 ou 16 horas (dependendo de especificidades da linhagem celular) a 37°C/5% de CO2 num incubador umidificado.

[0847] 5. 8 µl da Solução de Carregamento de Substrato é adicionada à placa de ensaio.

[0848] 6. A placa de ensaio é incubada por 2 horas à temperatura ambiente, no escuro.

[0849] 7. A placa de ensaio é lida num leitor de placa de fluorescência (Tecan Safire2) e os dados são analisados.

[0850] Protocolo de Ensaio de Antagonista:

[0851] Um exame de ensaio de agonista (consultar acima) é realizado para obter a concentração de EC80 do ativador conhecido para adicionar na etapa 3.

[0852] 1. 32 µl de células diluídas em Meio de Ensaio à densidade celular adequada são adicionados à placa de ensaio. Se necessário, as células são incubadas a 37°C/5% de CO2 por 6 ou 16 a 24 horas (dependendo de especificidades da linhagem celular) antes que o composto seja adicionado.

[0853] 2. 40 nL de 1000X composto ou titulação de antagonista conhecido mais 4 µl de Meio de Ensaio são adicionados às células na placa de ensaio e incubados por 30 minutos a 37°C/5% de CO2 num incubador umidificado.

[0854] 3. 4 µl da concentração de EC80 a 10X de agonista, como determinado num ensaio de Agonista, são adicionados a todos os poços contendo composto de teste e inibidor conhecido para trazer o volume de ensaio final a 40 µl.

[0855] 4. 4 µl de Meio de Ensaio são adicionados aos poços de controle restante para aumento o volume para 40 µl.

[0856] 5. A placa de ensaio é incubada por 5 ou 16 horas (dependendo de especificidades da linhagem celular) a 37°C/5% de CO2 num incubador umidificado.

[0857] 6. 8 µl da Solução de Carregamento de Substrato é adicionada à placa de ensaio.

[0858] 7. A placa de ensaio é incubada por 2 horas à temperatura

ambiente, no escuro.

[0859] 8. A placa de ensaio é lida num leitor de placa de fluorescência (Tecan Safire2) e os dados são analisados.

[0860] Os seguintes controles são realizados em cada placa para cada linhagem celular individual:

[0861] Controle de Agonista Total

[0862] O controle de agonista total contém 0,1% de DMSO, células e uma concentração máxima do agonista conhecido (stim). Em modo de agonista, o controle de agonista total é usado para determinar a extremidade superior do ensaio ou 100% de ativação. Em modo de antagonista, o controle de agonista total é usado para determinar a EC80 real usada no ensaio com a concentração de EC80 escolhida a partir de experimentos de agonista anteriores.

[0863] Controle Sem Agonista

[0864] O controle sem agonista contém 0,1% de DMSO, células e meio de ensaio no lugar do agonista (stim). No modo de agonista, é usado para determinar a extremidade inferior do ensaio ou 0% de ativação. No modo de antagonista, é usado para determinar a inibição máxima ou 100% de inibição.

[0865] Controle Livre de Célula

[0866] O controle livre de célula contém 0,1% de DMSO e meio de ensaio. O mesmo é usado para determinar a fluorescência de segundo plano tanto para comprimentos de onda de cumarina quanto de fluoresceína. Este valor é usado para subtração de segundo plano.

[0867] Controle de EC80 (Apenas modo de antagonista)

[0868] O controle de EC80 é uma concentração do agonista conhecido no meio de ensaio que foi determinada através de um experimento de agonista. No modo de antagonista, o controle de EC80 é usado para determinar a linha de base real de ativação ou 0% de inibição.

[0869] Titulação de Agonista (modo de Agonista) ou Antagonista (modo de Antagonista) conhecido

[0870] Uma titulação de agonista ou antagonista conhecido é realizada em todas as placas para cada linhagem celular para assegurar que a linhagem celular seja ativada ou inibida com uma faixa de EC50/IC50 esperada

como anteriormente determinado.

[0871] Software Gráfico

[0872] O serviço de perfilagem de GPCR à base de célula SelectScreen usa XLfit de IDBS. A curva de resposta à dose é uma curva ajustada ao modelo número 205 (modelo de resposta à dose sigmoidal). A lógica personalizada foi construída domesticamente para que a ferramenta de análise de dados aborde as diferentes características de composto que podem ser observadas com ensaios funcionais. Usando esta lógica, o valor relativo de EC50/IC50 para cada dado composto é fornecido.

[0873] As seguintes equações foram usadas para cada conjunto de pontos de dados:

[0874] Equação:

[0875] Segundo Plano-Fluorescência Subtraída (FI = Intensidade de Fluorescência):

[0876] FI Amostra – FI Controle Livre de Célula

[0877] Razão de Emissão (usando valores corrigidos para fluorescência de segundo plano):

[0878] Emissão de Cumarina (460 nm)/Emissão de Flouresceína (530 nm)

[0879] Razão de Resposta:

[0880] Razão de Emissão Composto / Razão de Emissão Controle Sem Agonista

[0881] % de Ativação – Ensaios de Agonista:

[0882] {(Razão de Resposta Composto – Razão de Resposta Controle Sem Agonista) / Razão de Resposta Controle de Agonista Total – Razão de Resposta Controle Sem Agonista} * 100

[0883] % de Inibição – Ensaios de Antagonista:

[0884] {1 – (Razão de Resposta Composto – Razão de Resposta Controle Sem Agonista / Razão de Resposta Controle de EC80 – Razão de Resposta Controle Sem Agonista)} * 100

[0885] pIC_{50}: logaritmo negativo da concentração que causa a inibição de 50%

[0886] Os compostos como fornecidos no presente documento foram submetidos ao ensaio como descrito acima no presente documento. Estes dados abaixo indicam que os compostos que são fornecidos no presente documento podem ser úteis como agentes farmacêuticos.

[0887] Os dados na tabela um podem, por exemplo, ser interpretados usando a seguinte orientação

[0888] Alta afinidade pKi ≥ 8,4

[0889] Afinidade moderada pKi ≥ 7,7.

TABELA 2 – VALORES DE PKI DE COMPOSTOS EXEMPLIFICADOS

Composto	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) Beta-arrestina	hERG (% de inibição (1μM))
1a/1b	7,6		
2	5,5		
3	8,9		33
4	8,6		11
5	9,0		29
6	8,7		70
7	8,7		87
8	9,1		22
9	8,1		63
10	9,0		10
11	1,0		
12	1,0		
13	10,1		34
13b	7,2		
14	8,8		77
15	8,5		19
16	8,7		29
17	9,4		32
18	9,5		17
19	8,8		33
20	8,8		30
21		6,7	
22		1,0	10
23		7,8	13
24		6,9	10
25		7,0	
26	1,0		
27		7,1	
28	8,4		32

Composto	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) Beta-arrestina	hERG (% de inibição (1μM))
29	8,0		
30	7,2		
31	8,2		
32	8,1		
33	1,0		
34		6,5	
35		6,7	
36		7,6	29
37		6,2	8
38		8,4	
39		7,8	21
40		1,0	9
41		1,0	23
42		6,6	
43		6,9	42
44		6,8	70
46	9,1		
47	6,9		
48	7,0		
49	8,2		
50	7,0		
51	7,6		
52	7,4		8
53	7,6		
54	8,1		
55		1,0	10
56		1,0	
57	1,0		
58	6,8		
59	7,8		
60	1,0		
61	7,8		23
62	7,1		32
63	7,1		
64	1,0		
65	1,0		
66	1,0		
67	7,1		
68	7,7		
69	6,2		
70	7,3		
71	7,9		

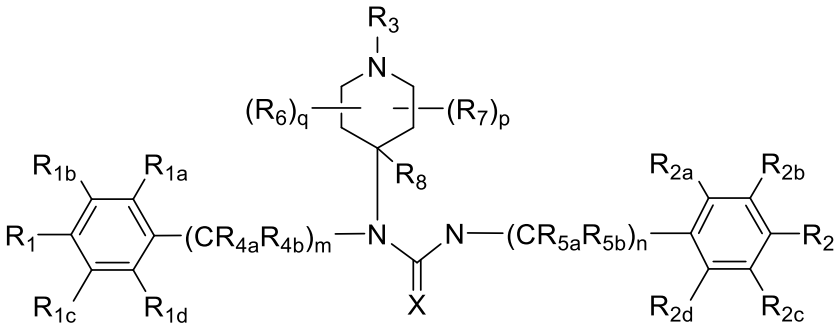
Composto	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) Beta-arrestina	hERG (% de inibição (1μM))
72	7,8		
73	8,2		
74	7,4		
75		8,4	
76	8,4		12
77	7,1		
78	8,2		
80	8,6		
81		1,0	
82		1,0	
83	6,8		
84	7,3		
85	8,4		
85	8,8		
86	1,0		
87	8,0		
88	7,2		
89	1,0		
90	7,9		
91	7,8		
92	9,5		45
93	7,4		
94	7,0		
95	7,3		8
96	8,0		
97	7,4		
98	8,5		62
99	7,1		
100	7,7		
101	7,1		
102	1,0		
103	6,6		
104	7,4		
105	7,0		
106	7,3		
107	6,9		43
108	7,1		
109	7,6		
110	7,6		
111	7,1		
112	7,4		
113	6,9		

Composto	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) Beta-arrestina	hERG (% de inibição (1μM))
114	8,2		
115	9,5		49
116	7,2		
117	9,4		
118	8,0		
119	7,2		
120	8,1		
121	6,9		
122	8,1		
123	7,8		
124	8,0		
125	8,4		17
126	8,1		15
127	8,2		9
128	8,1		
129	7,3		
130	7,1		
131	9,2		
132	7,1		
133	8,3		
134	8,4		
135	7,8		
136	8,1		
137	8,4		37
138	2,8		13
139	8,4		35
140	8,5		
141	9,2		42
142	9,0		8
143	9,3		41
144	9,0		37
145	8,8		39
146	8,3		
147	8,5		
148	8,7		33
149	9,0		40
150	8,3		
151	8,7		16
152	8,6		38
153	8,8		29
154	8,9		23
155	9,8		47

Composto	5-HT2a (pKi) (R-SAT)	5HT2A (pIC50) Beta-arrestina	hERG (% de inibição (1μM))
156	8,4		17
157	9,2		20
158	9,1		8
159	8,1		

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO de acordo com a Fórmula (I)



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, caracterizado por:

m e n são, independentemente, um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3;

p e q são, independentemente, um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3 e 4;

R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, nitro, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenilóxi não substituída ou substituída, C_{2-6} aquinila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquinilóxi não substituída ou substituída, C_{1-8} alcóxi não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída, em que R_2 não é hidrogênio, hidróxi ou benziloxi; ou R_2 e R_{2b} ou R_{2c}, considerados juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis; ou R_{2a} e R_{2b}, ou R_{2c} e R_{2d}, considerados juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis

R_3 é selecionado dentre hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6}

alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} são, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério e C_{1-6} alquila não substituída ou substituída; em que, quando m e n são 1, então, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} são hidrogênio.

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído, arila substituída ou não substituída; ou R_6 e R_3, considerados juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis;

R_7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, oxo, -OD, ciano, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

R_8 está ausente ou é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, ciano, hidroxila, -OD, C_{1-4} alquila substituída ou não substituída, C_{2-4} alquenila substituída ou não substituída, C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída e C_{1-4} alcóxi substituído ou não substituído;

X é O ou S; e

em que R_1 e R_{1d} são fluoro, e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} são hidrogênio.

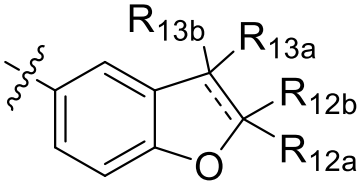
2. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não

substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

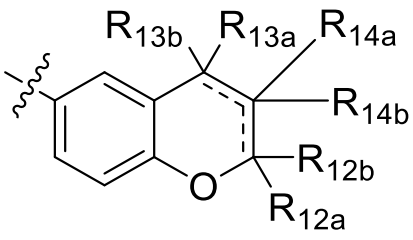
R_{2d} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, amino, hidroxila, -OD, halogênio, ciano, C_{1-6} alquila não substituída ou substituída, C_{1-6} haloalquila não substituída ou substituída, C_{1-6} hidroxialquila não substituída ou substituída, C_{2-6} alquenila não substituída ou substituída, C_{1-6} alcóxi não substituído ou substituído, C_{3-6} cicloalquila não substituída ou substituída, C_{3-6} heteroaliciclila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R_{2a}, R_{2b} e R_{2c} são hidrogênio e não hidrogênio; ou R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio, e R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis heteroalicíclico ou heteroarila.

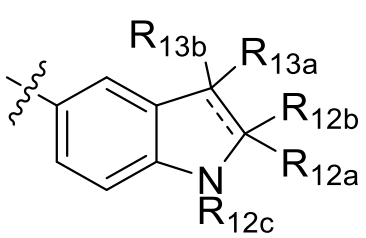
3. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por R_2, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} serem, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenilóxi, C_{1-6} alquinilóxi C_{1-6} haloalcóxi, C_{3-4} cicloalquila, C_{3-4} cicloalquil-C_{1-3} alquila e análogos deuterados dos mesmos; ou R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com o anel fenila ao qual estão ligados e os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis fundidos bicíclicos que tem as seguintes fórmulas:



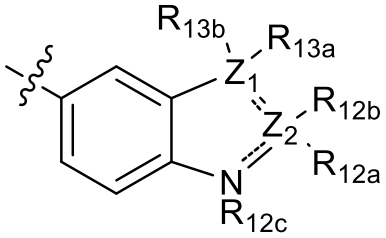
(III) ,



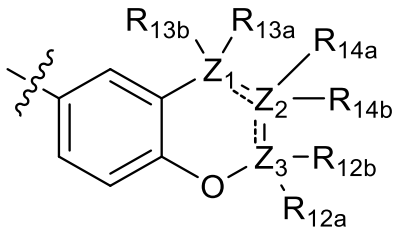
(IV),



(V),



(VI) ou



(VII),

em que R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} e R_{14b}, independentemente, estão ausentes ou são selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi, e em que Z_1, Z_2 e Z_3 são, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em C, N, O e S.

4. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações, 1 a 3, caracterizado pelo sistema de anéis formado ser de Fórmula (III), e tanto R_{12a} quanto R_{12b} são hidrogênio ou metila, e tanto R_{13a} quanto R_{13b} são hidrogênio ou metila.

5. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R_{2a}, R_{2c}, R_{2d} e R_{2b}, contanto que R_{2b} não estejam formando um sistema de anéis com R_2, são, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, metila, $-CD_3$, metóxi, $-OCD_3$,$-OCF_3$ e $-CF_3$.

6. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R_{2a}, R_{2c} e R_{2b} serem hidrogênio, e R_{2d} ser hidrogênio, fluoro ou hidroxila.

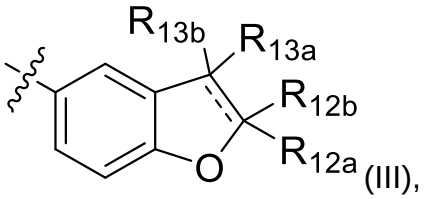
7. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por um dentre R_{2a} e R_{2b} ser fluoro e o outro é hidrogênio, e R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio.

8. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por R_2, contanto que R_2 não estejam formando um sistema de anéis com R_{2b}, ser selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, metila, $-CD_3$, etila, $-CD_2CD_3$, n-propila opcionalmente deuterada, iso-propila opcionalmente deuterada, n-butila opcionalmente deuterada, iso-butila opcionalmente deuterada, n-pentila opcionalmente deuterada, 2-metil-butila opcionalmente deuterada, n-hexila opcionalmente deuterada, 2-metil-pentila opcionalmente deuterada, metóxi opcionalmente deuterado, etóxi opcionalmente deuterado, n-propóxi opcionalmente deuterado, isopropóxi opcionalmente deuterado, alilóxi opcionalmente deuterado, prop-2-in-1-ilóxi opcionalmente deuterado, n-butóxi opcionalmente deuterado, iso-butóxi opcionalmente deuterado, terc-butóxi opcionalmente deuterado, pentilóxi opcionalmente deuterado, 4-metil-butóxi opcionalmente deuterado, hexilóxi opcionalmente deuterado, 4-metilpentóxi opcionalmente deuterado, ciclopropilóxi opcionalmente deuterado, ciclopropilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclopropiletóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilóxi opcionalmente deuterado, ciclobutilmetóxi opcionalmente deuterado, ciclobutiletóxi opcionalmente deuterado, C_{1-6} haloalcóxi opcionalmente deuterado, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCDF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2$, CDF_2 $-CH_2CF_3$, $-CD_2CF_3$, $–CH_2F$, $-CF_2CH_3$ 1,1,2,2-tetrafluorobutila e 1,1,1,2,2-pentafluorobutila.

9. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por R_2, contanto que R_2 não estejam formando um sistema de anéis com R_{2b}, é selecionado a partir do grupo que consiste em metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-ilóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, 4-metil-butóxi, hexilóxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi, 4-metoxibutóxi, 2-hidroxietóxi, 1,2-di-hidroxietil, 2-hidroxi-2,3-dimetilbutóxi, -OCF_3 e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi.

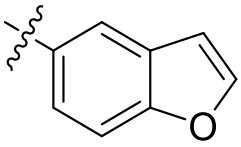
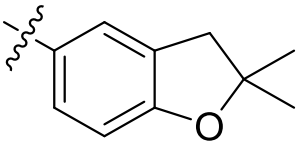
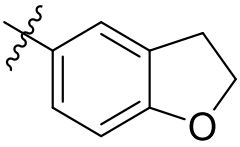
10. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por R_1 e R_{1d} serem fluoro, e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} serem hidrogênio; R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, prop-2-in-1-ilóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, 4-metil-butóxi, hexilóxi, 4-metilpentóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, ciclopropiletóxi, ciclobutilóxi, ciclobutilmetóxi, ciclobutiletóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 4-fluorobutóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi, 4-metoxibutóxi, 2-hidroxietóxi, 1,2-di-hidroxietila, 2-hidroxi-2,3-dimetilbutóxi, -OCF_3 e (1,3-difluoropropan-2-il)óxi; e R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio; ou R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com o anel fenila ao qual estão ligados e os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis fundidos bicíclico, que tem a seguinte fórmula geral:



(III),

em que R_{12a} e R_{12b} são hidrogênio ou metila, e tanto R_{13a} quanto R_{13b} são hidrogênio ou metila, e R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio.

11. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado por R_1 e R_{1d} serem fluoro, e R_{1a}, R_{1b} e R_{1c} serem hidrogênio; e R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em etóxi, isopropóxi, n-propóxi, alilóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi e 2,2-difluoroetóxi, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio; ou R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com o anel fenila ao qual estão ligados e os átomos aos quais estão ligados, formam um sistema de anéis fundidos bicíclico, que tem as seguintes fórmulas  (IIIa),  (IIIb), e  (IIIc), e R_{2a}, R_{2c} e R_{2d} são hidrogênio.

12. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, alilóxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi, 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com o anel fenila ao qual estão ligados e os átomos aos quais estão ligados, formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída.

13. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por halogênio ser fluoro.

14. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado por R_3 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, deutério, hidroxila, -OD, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, C_{1-6} alcóxi substituído ou não substituído, -$(CH_2)_s$-

C_{3-6} cicloalquila substituída ou não substituída, -$(CH_2)_s$-C_{2-5} heteroaliciclila substituída ou não substituída, -$(CH_2)_s$-C_{2-5} heteroarila substituída ou não substituída e -$(CH_2)_s$-C_{5-6} arila substituída ou não substituída, em que cada s é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3.

15. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado por R_3 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -CD_3. etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, ciclopropila, -$CDCD_3CD_3$, –$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e –$(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,R_{9b} e R_{9c} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3.

16. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por R_3 ser hidrogênio ou metila.

17. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado por R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} serem independentemente hidrogênio ou metila.

18. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado por R_{4a}, R_{4b} e R_{5a} serem hidrogênio e R_{5b} serem metila ou hidrogênio.

19. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado por R_{4a}, R_{5a} e R_{5b} serem hidrogênio e R_{4b} é metila ou hidrogênio.

20. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado por R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} e R_{5b} serem hidrogênio.

21. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por q ser 0, ou R_6 ser selecionado dentre halogênio e C_{1-4} alquila.

22. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado por q ser 1.

23. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por R_6 ser fluoro.

24. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado por p ser 0.

25. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado por R_8 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, metila, etila, propila, metóxi, etóxi, C_{1-2-} haloalquila e C_{1-2-} haloalcóxi.

26. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado por R_8 ser selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$ $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ e $–OCHF_2$.

27. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato,

solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado por R_8 ser hidrogênio.

28. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado por X ser O.

29. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado por m e n serem, independentemente, selecionados a partir do grupo que consiste em 0 e 1.

30. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado por m ser 1 e n ser 0 ou 1.

31. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por:

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8 são, cada um, hidrogênio;

m e n são, cada um, 1;

p e q são 0 ou 1;

X é O; e

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -CD_3. etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, ciclopropila, -$CDCD_3CD_3$, –$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e –$(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,R_{9b} e R_{9c} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3.

32. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por:

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, R_8 são, cada um, hidrogênio;

m e n são, cada um, 1;

p e q são 0;

X é O; e

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, -CD_3. etila, -CD_2CD_3, n-propila, -$CD_2CD_2CD_3$, iso-propila, ciclopropila, -$CDCD_3CD_3$, –$(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ e –$(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, em que R_{9a} ,R_{9b} e R_{9c} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4}-alquila, em que cada t é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3.

33. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado por R_3 ser metila ou hidrogênio.

34. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 33, caracterizado por R_2 ser selecionado a partir do grupo que consiste em etóxi, n-propóxi, isopropóxi, aliióxi, iso-butóxi, terc-butóxi, ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, 2-fluoroetóxi, 3-fluoropropóxi e 2,2-difluoroetóxi; ou R_2 e R_{2b}, considerados juntamente com o anel fenila ao qual estão ligados e os átomos aos quais estão ligados, formam 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída, benzofuran-5-ila não substituída e 2,2-dimetil-2,3-di-hidrobenzofuran-5-ila não substituída.

35. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por ter um % de inibição de hERG menor que 65%, tal como menor que 50%, tal como menor que 40%, tal como menor que 30%.

36. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado por ter um % de inibição de hERG menor que 65%, tal como menor que 50%, tal como menor que 40%, tal como menor que 30%, e um pKi de 5-HT2A de 8,4 ou mais.

37. COMPOSTO, ou sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[(3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)metil]ureia;

1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[(3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)metil]ureia;

3-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

3-{[3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-{[2-fluoro-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-

1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[2-hidroxi-4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-(4-(aliloxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(1-benzofuran-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-metil-1,2-benzoxazol-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-1-(1-

metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-[(quinolin-6-il)metil]ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-metil-1,2-benzoxazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(1,3-benzoxazol-6-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(1,3-benzoxazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-7-il)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(2,2-dimetil-2H-cromen-7-il)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1λ⁶-benzotiofen-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(1,3-benzotiazol-6-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,3-

benzodiazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2H-indazol-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-metil-2H-indazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-ciano-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-fluoro-4-nitrofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-{[2-($^{2}H_{3}$)metil(1,1,1,3,3,3-$^{2}H_{6}$)propan-2-il]oxi}fenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(3-ciano-4-metoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2-cloro-4-metoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(2-fluoro-4-nitrofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

N-(5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenil)acetamida

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-

il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1-metil-1H-indazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]ureia;

3-[(4-cloro-2-metoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

3-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-{[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-

metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,6-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-($^{2}H_{3}$)metoxifenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2-metoxi-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-$^{2}H_{6}$)propan-2-il]piperidin-4-il}-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia;

3-[(1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(7R,8aS)-octa-hidroindolizin-7-il]-3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]ureia;

1-[(7R,8aS)-octa-hidroindolizin-7-il]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(quinoxalin-6-il)metil]ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(quinoxalin-6-il)metil]ureia

3-[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]-3-(piperidin-4-il)-1-{[4-(propan-

2-iloxi)fenil]metil}ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R,3R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-1-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3R,4S)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(3S,4R)-1,3-dimetilpiperidin-4-il]-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({3-fluoro-4-[(2-hidroxietoxi)metil]fenil}metil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

N-(5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenil)acetamida;

1-{[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

acetato de 5-fluoro-2-{[1-(1-metilpiperidin-4-il)({[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}carbamoil)amino]metil}fenila;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1H-indazol-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(1R)-1,2-di-hidroxietil]fenil}metil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(1S)-1,2-di-hidroxietil]fenil}metil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1,3-di-hidro-2-benzofuran-5-il)metil]-

1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(3-metoxipropoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-fluoro-4-nitrofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(4-cloro-3-metoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-{[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-{[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-cloro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-

(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-1-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]ureia;

1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-[(4-phenoxifenil)metil]ureia;

3-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia;

3-[(4-butoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-

metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-etoxifenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia;

3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[1-($^{2}H_3$)metilpiperidin-4-il]-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia;

3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)-1-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

3-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}-3-(piperidin-4-il)ureia;

1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]ureia;

1-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-

metilpropoxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia;

3-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[3-metil-4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-({4-[(2-etilhexil)oxi]fenil}metil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]metil}ureia;

3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(3-fluoropropoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-{[4-(1,1-difluoroetil)fenil]metil}-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]fenil}metil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-{[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-

metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia; e

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[2,3-di-hidro(2,2,3,3-$^{2}H_{4}$)-1-benzofuran-5-il]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia.

38. COMPOSTO, ou sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[(4-propoxifenil)metil]ureia;

3-{[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(piperidin-4-il)ureia;

3-{[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)ureia;

3-(4-(aliloxi)benzil)-1-(2,4-difluorobenzil)-1-(1-metilpiperidin-4-

il)ureia;

3-[(4-ciclopropoxifenil)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]metil}-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(1-benzofuran-5-il)metil]-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-{[4-(3-fluoropropoxi)fenil]metil}-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

3-{[4-(terc-butoxi)fenil]metil}-1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(piperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-etoxifenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)ureia;

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(propan-2-iloxi)fenil]metil}ureia; e

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil}ureia.

39. MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA num paciente caracterizado por administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, ou uma composição que compreende uma quantidade

eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo ou estereoisômero de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, em que a doença é selecionada a partir do grupo que consiste em atividade hormonal anormal, doença de Alzheimer, demência por doença de Alzheimer, psicose por doença de Alzheimer, vício (álcool, cocaína, metanfetamina, nicotina e opioide), doença de Addison, ADHD, psicose por doença de Alzheimer, distúrbios afetivos, agressividade, agitação, acatisia, vício em álcool, abstinência de álcool, amenorreia, esclerose lateral amiotrófica, anedonia, anorexia, encefalite anti-NMDAR, ansiedade, distúrbios de apetite, asma, autismo, transtornos comportamentais, perturbações comportamentais associadas à demência, transtorno alimentar de Binge associado a transtorno de controle de impulso (ICD), transtorno bipolar, cegueira, transtorno de Borderline, transtorno de personalidade de Borderline, bradicinesia, bulimia, compras compulsivas associadas a ICD, arritmia cardíaca, acidentes vasculares cerebrais, doença de Charles Bonnet, êmese induzida por quimioterapia, autismo infantil, dor crônica, insônia crônica, vício em cocaína, transtornos cognitivos, dor craniofacial, transtorno da articulação temporomandibular (TMJ) / temporomandibular (TMD), doença de Cushing, ilusões, demência, demência com corpo de Lewy ou demência de corpo de Lewy, demência e psicose associada a doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), depressão, diabetes mellitus (não dependente de insulina, neuropatia periférica diabética, vício em drogas, visão dupla, síndrome de Down, discinesia, distimia, distonia, problema ejaculatório, enfisema, epilepsia, transtorno extrapiramidal, fibromialgia, fraqueza, ataxia de Friedrich, demência frontotemperal, apostas associadas a ICD, galactorreia, transtorno geral de ansiedade, glaucoma, perda ou afinamento de cabelo, alucinações, dor de cabeça, hemorroidas, doença de Huntington, hiperprolactinemia, hipertensão, hiperssexualidade associada a ICD,

hipotensão, transtornos de hipoglutamateriga, transtorno de controle de impulsos, púrpura trombocitopênica idiopática, impotência, incontinência, pressão intraocular aumentada, infertilidade, dor inflamatória, insônia, isquemia, acidente vascular cerebral isquêmico, doença do corpo de Lewy (LBD), transtornos de aprendizagem, libido (diminuída), perda de libido, baixa fertilidade masculina, baixa mobilidade de esperma, lúpus, doença de Machado-Joseph, depressão maior, mania, sintomas de menopausa, síndrome metabólica, vício em metanfetamina, enxaqueca, comprometimento cognitivo leve (MCI), tiques motores, demência multi-infarto, esclerose múltipla, transtorno de desenvolvimento multiplex, infarto do miocárdio, mioclonia, dor neuropática, transtorno neurodegenerativo, doença neuropsiquiátrico, vício em nicotina, sintomas não motores de doença de Parkinson selecionados dentre demência, depressão, apatia, alucinações, excesso de saliva (sialoreia), constipação, dor, problemas genitourinários e transtornos do sono, transtorno obsessivo compulsivo, fenômeno liga/desliga, vício em opioides, osteoporose, pancreatite, ataques de pânico, doença de Parkinson, demência por doença de Parkinson, psicose por doença de Parkinson, movimento periódico dos membros durante o sono (PLMS), doença vascular periférica, tumor da pituitária, neuralgia pós-herpético, paralisia supranucelar progressiva, doença de Príon, incluindo doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), prolactinoma, efeito pseudobulbar (PBA), lentidão psicomotora, psicose, psicoses secundárias a transtornos neurodegenerativos, transtornos psicossomáticos, depressão psicótica, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), doença de Raynaud, distrofia simpática reflexa, síndrome das pernas inquietas, doença da retina, transtornos esquizoafetivos, esquizofrenia, sintomas negativos de esquizofrenia, comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia, sepse, síndrome de serotonina, disfunção sexual, disfunção sexual associada a uso de antidepressivos, apneia do sono,

transtornos do sono, insônia de manutenção do sono, transtorno de ansiedade social, lesão espinhal, atrofia espinocerebelar, tendência suicida, trombose, Acidente vascular cerebral hemorrágico trombótico, púrpura trombocitopênica trombótica, zumbido, cansaço, síndrome de Tourette, insônia temporária, lesão cerebral traumática, depressão resistente a tratamento, esquizofrenia resistente a tratamento, tremor, secura vaginal, vigília por vasospasmo, demência vascular, alucinações associadas à doença de Parkinson, ilusões associadas à doença de Parkinson; câncer, câncer cerebral, glioma, câncer pancreático, transtorno de desejo sexual hipoativo, diabetes mellitus tipo 2 em adultos com doença de Parkinson ou demência e fibrose hepática.

40. COMPOSTO, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato, estereoisômero e análogo deuterado do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, ou composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo ou estereoisômero de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado por ser para uso no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em atividade hormonal anormal, doença de Alzheimer, demência por doença de Alzheimer, psicose por doença de Alzheimer, vício (álcool, cocaína, metanfetamina, nicotina e opioide), doença de Addison, ADHD, psicose por doença de Alzheimer, distúrbios afetivos, agressividade, agitação, acatisia, vício em álcool, abstinência de álcool, amenorreia, esclerose lateral amiotrófica, anedonia, anorexia, encefalite anti-NMDAR, ansiedade, distúrbios de apetite, asma, autismo, transtornos comportamentais, perturbações comportamentais associadas à demência, transtorno alimentar de Binge associado a transtorno de controle de impulso (ICD), transtorno bipolar, cegueira, transtorno de Borderline, transtorno de personalidade de Borderline, bradicinesia, bulimia, compras compulsivas associadas a ICD, arritmia cardíaca, acidentes vasculares cerebrais, doença de

Charles Bonnet, êmese induzida por quimioterapia, autismo infantil, dor crônica, insônia crônica, vício em cocaína, transtornos cognitivos, dor craniofacial, transtorno da articulação temporomandibular (TMJ) / temporomandibular (TMD), doença de Cushing, ilusões, demência, demência com corpo de Lewy ou demência de corpo de Lewy, demência e psicose associada a doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), depressão, diabetes mellitus (não dependente de insulina, neuropatia periférica diabética, vício em drogas, visão dupla, síndrome de Down, discinesia, distimia, distonia, problema ejaculatório, enfisema, epilepsia, transtorno extrapiramidal, fibromialgia, fraqueza, ataxia de Friedrich, demência frontotemperal, apostas associadas a ICD, galactorreia, transtorno geral de ansiedade, glaucoma, perda ou afinamento de cabelo, alucinações, dor de cabeça, hemorroidas, doença de Huntington, hiperprolactinemia, hipertensão, hiperssexualidade associada a ICD, hipotensão, transtornos de hipoglutamateriga, transtorno de controle de impulsos, púrpura trombocitopênica idiopática, impotência, incontinência, pressão intraocular aumentada, infertilidade, dor inflamatória, insônia, isquemia, acidente vascular cerebral isquêmico, doença do corpo de Lewy (LBD), transtornos de aprendizagem, libido (diminuída), perda de libido, baixa fertilidade masculina, baixa mobilidade de esperma, lúpus, doença de Machado-Joseph, depressão maior, mania, sintomas de menopausa, síndrome metabólica, vício em metanfetamina, enxaqueca, comprometimento cognitivo leve (MCI), tiques motores, demência multi-infarto, esclerose múltipla, transtorno de desenvolvimento multiplex, infarto do miocárdio, mioclonia, dor neuropática, transtorno neurodegenerativo, doença neuropsiquiátrico, vício em nicotina, sintomas não motores de doença de Parkinson selecionados dentre demência, depressão, apatia, alucinações, excesso de saliva (sialoreia), constipação, dor, problemas genitourinários e transtornos do sono, transtorno obsessivo compulsivo, fenômeno liga/desliga,

vício em opioides, osteoporose, pancreatite, ataques de pânico, doença de Parkinson, demência por doença de Parkinson, psicose por doença de Parkinson, movimento periódico dos membros durante o sono (PLMS), doença vascular periférica, tumor da pituitária, neuralgia pós-herpético, paralisia supranucelar progressiva, doença de Príon, incluindo doença de Creutzfeld-Jakob (CJD), doença de Gerstmann-Strausser-Schenker (GSSD) e insônia familiar fatal (FFI), prolactinoma, efeito pseudobulbar (PBA), lentidão psicomotora, psicose, psicoses secundárias a transtornos neurodegenerativos, transtornos psicossomáticos, depressão psicótica, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), doença de Raynaud, distrofia simpática reflexa, síndrome das pernas inquietas, doença da retina, transtornos esquizoafetivos, esquizofrenia, sintomas negativos de esquizofrenia, comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia, sepse, síndrome de serotonina, disfunção sexual, disfunção sexual associada a uso de antidepressivos, apneia do sono, transtornos do sono, insônia de manutenção do sono, transtorno de ansiedade social, lesão espinhal, atrofia espinocerebelar, tendência suicida, trombose, Acidente vascular cerebral hemorrágico trombótico, púrpura trombocitopênica trombótica, zumbido, cansaço, síndrome de Tourette, insônia temporária, lesão cerebral traumática, depressão resistente a tratamento, esquizofrenia resistente a tratamento, tremor, secura vaginal, vigília por vasospasmo, demência vascular, alucinações associadas à doença de Parkinson, ilusões associadas à doença de Parkinson; câncer, câncer cerebral, glioma, câncer pancreático, transtorno de desejo sexual hipoativo, diabetes mellitus tipo 2 em adultos com doença de Parkinson ou demência e fibrose hepática.

RESUMO

“COMPOSTOS E MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA”

A presente revelação refere-se a compostos de acordo com a Fórmula (I) úteis para tratar doenças.