



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

(21) **PI 0711971-2 A2**

(22) Data de Depósito: 15/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/01/2012
(RPI 2140)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 275/24
C07D 213/40
C07D 307/52
C07D 333/20
A61K 31/17
A61K 31/341
A61K 31/381
A61K 31/4402
A61K 31/4406
A61K 31/4409
A61P 25/04

(54) **Título:** FLUORETIL URÉIAS TERAPÊUTICAS

(30) **Prioridade Unionista:** 17/05/2006 US 60/747,444

(73) **Titular(es):** Allergan, Inc

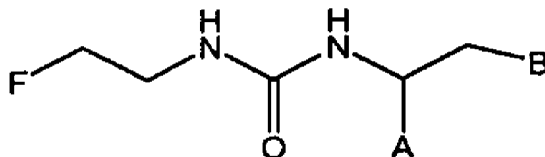
(72) **Inventor(es):** Daniel W. Gil, Evelyn G. Corpuz, Ken Chow,
Michael E. Garst, Wenkui K. Fang

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007068929 de
15/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/137029de
29/11/2007

(57) **Resumo:** FLUOROETIL URÉIAS TERAPÊUTICAS. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deles ou um tautômero deles, em que A e B são conforme aqui descrito, são úteis para o tratamento de condições afligindo mamíferos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FLUOROETIL
URÉIAS TERAPÊUTICAS**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

O presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente
5 Provisório U.S. Nº 60/747.444 depositado em 17 de maio de 2006, que é
aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

Descrição da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos que são agonistas
de receptores alfa 2 adrenérgicos em mamíferos. Em particular, esses com-
10 postos são úteis para alívio de dor crônica, alodinia, espasticidade muscular,
diarréia, dor neuropática, dor visceral e outras doenças e condições.

Uma modalidade é um método compreendendo administrar a um
mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto para o
tratamento de dor crônica.

15 Outra modalidade é um método compreendendo administrar a
um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto para
o tratamento de alodinia.

Outra modalidade é um método compreendendo administrar a
um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto para
20 o tratamento de espasticidade muscular.

Outra modalidade é um método compreendendo administrar a
um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto para
o tratamento de diarréia.

25 Outra modalidade é um método compreendendo administrar a
um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto para
o tratamento de dor neuropática.

Outra modalidade é um método compreendendo administração a
um mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto
para o tratamento de dor visceral.

30 Uma modalidade é uso de um composto na fabricação de um
medicamento para o tratamento de dor crônica.

Outra modalidade é uso de um composto na fabricação de um

medicamento para o tratamento de alodinia.

Outra modalidade é uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de espasticidade muscular.

5 Outra modalidade é uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de diarreia.

Outra modalidade é uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor neuropática.

Outra modalidade é uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor visceral.

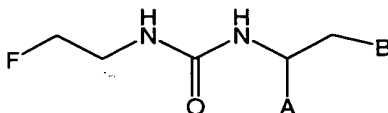
10 Outra modalidade é um medicamento compreendendo um composto que é descrito a seguir.

Outra modalidade é uma forma de dosagem compreendendo um composto que é descrito a seguir.

15 Outra modalidade é uma composição compreendendo um composto que é descrito a seguir.

Para cada uma das modalidades descritas acima, uma modalidade individual é compreendida para cada descrição de um composto ou uma faixa de compostos identificados abaixo.

Em geral, os compostos úteis aqui são descritos pela fórmula



20 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, um tautômero dos mesmos ou um pró-fármacos dos mesmos;

onde A é cicloalquila, arila ou heteroarila;

A é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo;

25 A é substituído ou não-substituído; e

se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio; e

B é arila ou heteroarila,

B é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo;

B é substituído ou não-substituído; e

- 5 se B for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e
cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio.

- 10 A é cicloalquila, arila ou heteroarila. "Cicloalquila" é um anel hidrocarbono que não tem quaisquer ligações duplas tal como cicloexano. "Ari-la" é um anel aromático ou sistema de anel não-substituído ou substituído tal como fenila, naftila e similar. "Heteroarila" é arila tendo um ou mais átomos de N, O ou S no anel, isto é, um ou mais carbonos no anel são substituídos por N, O e/ou S, tal como piridila, tienila e similar.

- 15 A é também um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo. Em outras palavras, A é um anel de cinco membros; A é um anel de seis membros; ou A é um sistema de anel bicíclico fundido tendo um anel de cinco membros fundido a um anel de cinco membros, um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros ou um anel de seis membros fundido a um anel de seis membros. Um sistema de anel bicíclico fundido é um sistema bicíclico onde dois áto-
20 mos adjacentes no anel também se formam a átomos adjacentes no outro anel. Então, os anéis e sistemas de anel mostrados abaixo, ou versões heterocíclica, arila ou heteroarila dos mesmos, são compreendidos.



- 25 A é substituído ou não-substituído; se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio. Um substituinte estável é um que é suficientemente estável para tornar o composto como um todo eficaz para pelo menos um dos usos, métodos ou propósitos descritos aqui. O número total dos C, N, O, S, P, F, Cl e Br combinados nos substituintes é 1, 2, 3 ou 4. Por exemplo, NO₂ tem 3 átomos que não

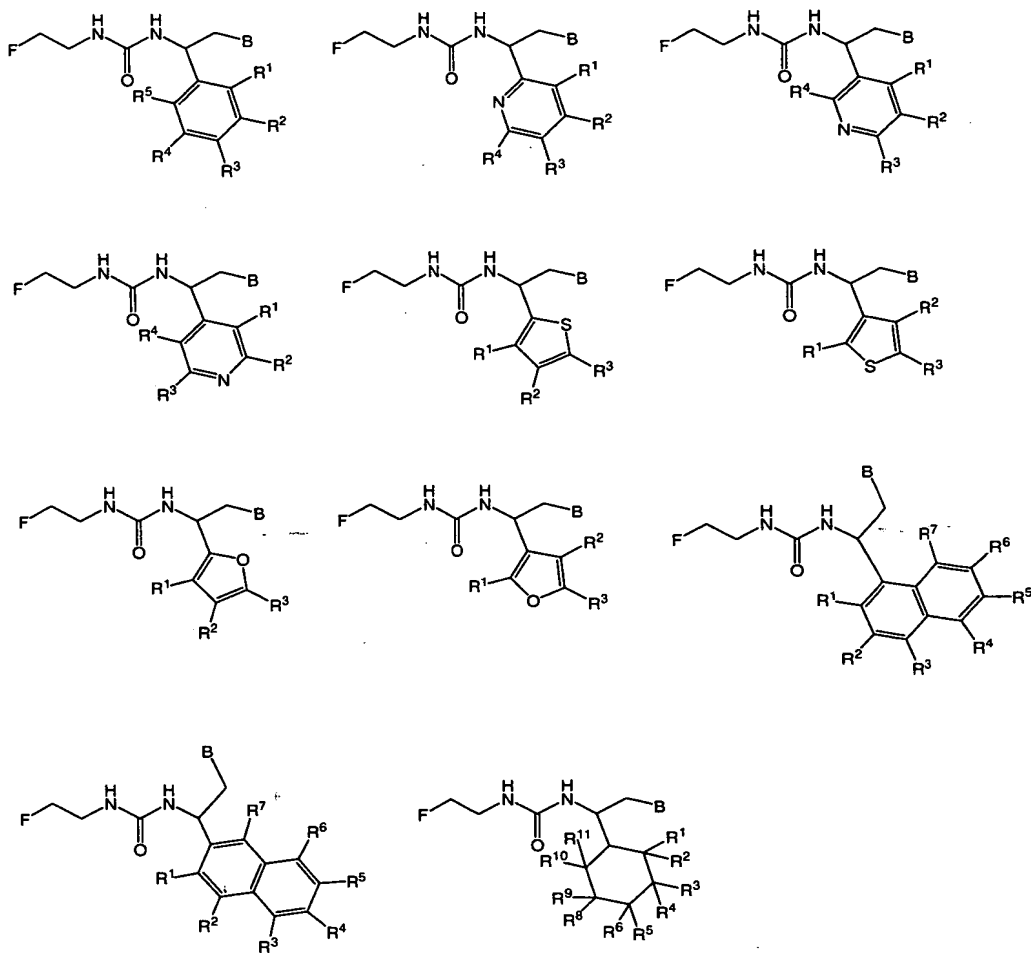
são hidrogênio, CN tem 2 átomos que não são hidrogênio, NH₃ tem 1 átomo que não é hidrogênio e CO₂NHCH₃ tem 4 átomos que não são hidrogênio.

Em geral, aqueles versados na técnica reconhecem substituintes estáveis, exemplos incluem, mas não estão limitados a:

- 5 hidrocarbila, isto é, uma porção consistindo em apenas carbono e hidrogênio tal como alquila, alquenila, alquinila e similar, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica e combinações das mesmas;
hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tal como OCH₃, OCH₂CH₃, O-cicloexila, etc;
- 10 outros substituintes éter tal como CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃ e similar;
substituintes tioéter incluindo S-hidrocarbila e outros substituintes tioéter;
hidroxiidrocarbila, significando hidrocarbila-OH, tal como CH₂OH, CH₂CH₂OH, etc;
substituintes nitrogênio tal como NO₂, CN e similar, incluindo
- 15 amino, tal como NH₂, NH(CH₂CH₃OH), NHCH₃ e similar;
substituintes carbonila, tal como CO₂H, éster, amida e similar;
halogênio, tal como cloro, flúor, bromo e similar
fluorcarbila, tal como CF₃, etc;
substituintes fosforosos, tal como PO₃²⁻ e similar;
- 20 substituintes enxofre, incluindo S-hidrocarbila tendo até 3 átomos de carbono, SH, SO₃H, SO₂CH₃ e similar.

- Os substituintes em qualquer anel ou sistema de anel dado podem ser iguais ou diferentes, e pode haver quantos substituintes o anel carregar. Então, fenila pode ter até 5 substituintes, naftila pode ter até 7 substituintes, tienila pode ter até 3 substituintes, etc.

Então, compostos da fórmula abaixo são compreendidos. Cada estrutura, junto com sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da estrutura, tautômeros de compostos da estrutura e pró-fármacos de compostos da estrutura, são modalidades individualmente compreendidas.



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} são independentemente porções estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H, que têm 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio.

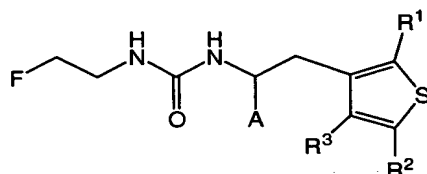
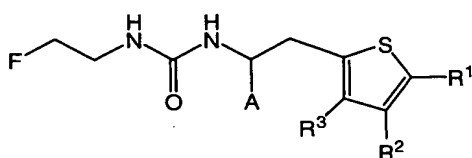
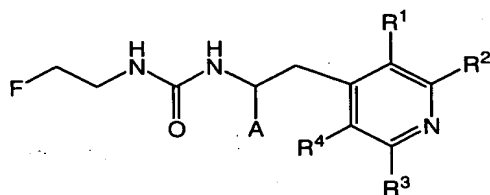
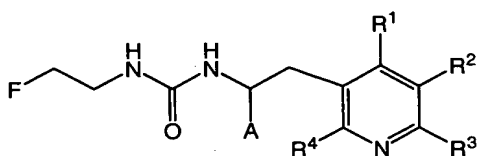
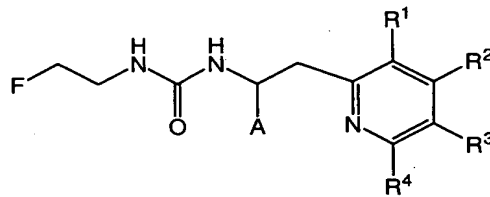
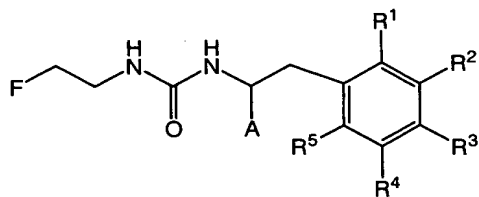
Em outra modalidade, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

Em outra modalidade, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} são independentemente Cl, F, CF_3 , OCH_3 , Br, CH_3 e OH.

B, incluindo anéis, sistemas de anel e substituintes, pode ser qualquer um que A pode ser submetido à restrição que B seja arila ou heteroarila. B e A podem ser iguais ou diferentes em qualquer dada molécula.

Então, compostos das fórmulas abaixo são compreendidos. Cada estrutura, junto com sais farmacologicamente aceitáveis de compostos

da estrutura, tautômeros dos compostos da estrutura e pró-fármacos de compostos da estrutura, são modalidades individualmente compreendidas.



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são independentemente porções estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H, que têm 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio.

5

Em outra modalidade, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

Em outra modalidade, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são independentemente Cl, F, CF_3 , OCH_3 , Br, CH_3 e OH.

10

Em outra modalidade, A é cicloexila.

Em outra modalidade, A é ciclopentila.

Em outra modalidade, A é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é tienila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é furila substituída ou não-substituída.

15

Em outra modalidade, A é piridinila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é naftila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é ciclopentila, cicloexila, arila substituí-

da ou não-substituída ou heteroarila substituída ou não-substituída.

Em uma modalidade, A é fenila substituída ou não-substituída e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é cicloexila e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é ciclopentila e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é tienila substituída ou não-substituída e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é naftila substituída ou não-substituída e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é piridinila substituída ou não-substituída e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é fenila substituída ou não-substituída e B é piridinila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é fenila substituída ou não-substituída e B é tienila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é furila substituída ou não-substituída e B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, A é não-substituído ou substituído com substituintes que são independentemente F, Cl, Br, I, CN, SO₃H, NO₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₃, ciclopropila, metilciclopropila, ciclobutila, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂CH₂CH₃, S-CH(CH₃)₂, NH₂, CNH₃, NCH₂CH₃, NCH₂CH₂CH₃, NCH(CH₃)₂, N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH₂CH₃), CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CONHCH₃, CONHCH₂CH₃ ou CON(CH₃)₂.

Em outra modalidade, A é não-substituído ou substituído com substituintes que são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

Em outra modalidade, A é não-substituído ou é substituído com

substituintes que são independentemente Cl, F, CF₃, OCH₃, Br, CH₃ ou OH.

Em outra modalidade, B é fenila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, B é tienila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, B é furila substituída ou não-substituída.

5 Em outra modalidade, B é piridinila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, B é naftila substituída ou não-substituída.

Em outra modalidade, B é não-substituída ou substituída com substituintes que são independentemente F, Cl, Br, I, CN, SO₃H, NO₂, CF₃,
 10 CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃,
 CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₃, ciclopropila, metilciclopropila, ciclobutila, OH, O-
 CH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂CH₂CH₃,
 SCH(CH₃)₂, NH₂, CNH₃, NCH₂CH₃, NCH₂CH₂CH₃, NCH(CH₃)₂, N(CH₃)₂,
 N(CH₃)(CH₂CH₃), CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CONHCH₃, CONHCH₂CH₃ ou
 15 CON(CH₃)₂.

Em outra modalidade, B é não-substituído ou é substituído com substituintes que são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

20 Em outra modalidade, B é não-substituído ou é substituído com substituintes que são independentemente Cl, F, CF₃, OCH₃, Br, CH₃ ou OH.

Os compostos que seguem são especificamente compreendidos:

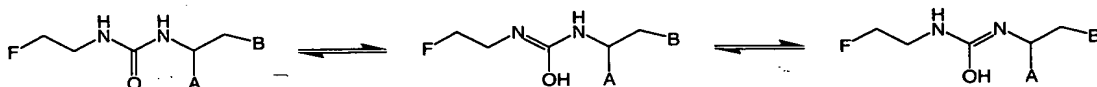
- 1-(1,2-difeniletil)-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 25 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 30 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;

- 1-[1-(3-bromofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
 1-[1-(3,4-diclorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
 5 1-[1-(2-clorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
 1-(1-cicloexil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
 1-(1-ciclopentil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
N-(2-fluoroetil)-*N'*-[2-(3-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
 10 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
 1-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(1-naftil)-2-feniletil]uréia;
 1-[1-(3-clorofenil)-2-(2-metilfenil)etil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
 15 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-hidróxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 20 1-[2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-uréia;
 25 1-[2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-4-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 30 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(1-furan-2-il-2-feniletil)-uréia;

1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-3-il-1-m-tolil-etil)-uréia; e
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-uréia;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um tautômero do mesmo.

5 Os compostos descritos aqui podem ser administrados em dosagens farmaceuticamente eficazes. Tais dosagens são normalmente a dose mínima necessária para atingir o efeito terapêutico desejado; no tratamento de dor crônica, esta quantidade seria mais ou menos aquela necessária para reduzir o desconforto causado pela dor para níveis toleráveis. Geralmente tais doses estarão na faixa de 1-1000 mg/dia; com mais preferência na faixa de 10 a 500 mg/dia. No entanto, a quantidade real do composto a ser administrado em qualquer caso dado será determinada por um médico levando em consideração as circunstâncias relevantes, tal como a severidade da dor, a idade e peso do paciente, a condição física geral do paciente, a causa da dor e a via de administração.

Um tautômero é um composto que está em equilíbrio rápido com outro composto com transferência de um íon de hidrogênio, próton ou hidreto. Por exemplo, tautômeros de compostos mostrados aqui incluem, mas não estão necessariamente limitados a, aqueles mostrados abaixo.



20 Um "sal farmaceuticamente aceitável" é qualquer sal que retém a atividade do composto de origem e não causa quaisquer efeitos prejudiciais ou indesejados adicionados ao indivíduo ao qual ele é administrado e no contexto onde ele é administrado comparado com o composto de origem. Um sal farmaceuticamente aceitável também refere-se a qualquer sal que possa formar *in vivo* como um resultado de administração de um ácido, outro sal ou um pró-fármaco que é convertido em um ácido ou sal.

30 Sais farmaceuticamente aceitáveis de grupos funcionais ácidos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode compreender um íon mono ou polivalente. De interesse particular são os íons inorgânicos, lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Sais orgânicos podem

ser feitos com aminas, particularmente sais de amônio tal como mono-, di- e triálquil aminas ou etanol aminas. Sais podem ser também formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. Ácido clorídrico ou algum outro ácido farmaceuticamente aceitável pode formar um sal com um composto
5 que inclui um grupo básico, tal como uma amina ou um anel piridina.

Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido em um composto terapeuticamente ativo após administração, e o termo deve ser interpretado amplamente aqui como é geralmente compreendido na técnica. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção, conversão pode acontecer através de hidrólise de grupo um éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Em geral, mas não necessariamente, um pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapeuticamente ativo no qual ele é convertido. Pró-fármacos de éster dos compostos descritos aqui são especificamente compreendidos. Embora não pretendendo ser limitante, um éster
10 pode ser um alquil éster, um aril éster ou um heteroaril éster. O termo alquila tem o significado geralmente conhecido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções alquila lineares, ramificadas ou cíclicas. Ésteres C₁-C₆ alquila são particularmente úteis, onde parte alquila de um éster tem de a partir de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, mas não é limitado a, metila, etila,
15 propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros pentila, isômeros hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e combinações dos mesmos tendo de a partir de 1-6 átomos de carbono, etc.

Aqueles versados na técnica vão compreender imediatamente que para administração ou a fabricação de medicamentos os compostos descritos aqui podem ser misturados com excipientes farmaceuticamente
25 aceitáveis que *per se* são bem-conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco a ser administrado sistemicamente, ele pode ser confeccionado como um pó, pílula, comprimido ou similar, ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou
30 parenteral ou inalação.

Para formas de dosagem ou medicamentos sólidos, carreadores sólidos não-tóxicos incluem, mas não estão limitados a, graus farmacêuticos

de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, os polialquilenos glicóis, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não-revestidas ou elas podem ser revestidas através de técnicas conhecidas para retardar desintegração e absorção no trato gastrointestinal e então prover uma ação sustentada durante um período de tempo mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila e diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem também ser revestidos através da técnica descrita nas Patentes U.S. N^{as} 4.256.108; 4.166.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. Formas de dosagem farmacêuticamente administráveis líquidas podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais compostos presentemente úteis e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um carregador, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similar, para então formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades pequenas de substâncias auxiliares não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similar. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos ou se tornarão aparentes àqueles versados na técnica; por exemplo, vide *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1^a6 Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer caso, contém uma qualidade de um ou mais dos compostos aqui úteis em uma quantidade eficaz para prover o efeito terapêutico desejado.

Administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, ou subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, ou como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e similar. Ainda,

se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem também conter quantidades pequenas de substâncias auxiliares não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similar.

5 A quantidade do composto ou compostos úteis aqui é, com certeza, dependendo do efeito ou efeitos terapêuticos desejados, do mamífero específico sendo tratado, da severidade e natureza da condição do mamífero, do modo de administração, da potência e farmacodinâmica do composto ou compostos particulares empregados e do julgamento do médico prescrevente. A dosagem terapeuticamente eficaz do composto ou compostos aqui
10 úteis está de preferência na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de modo que ele pode ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado o máximo possível, embora algumas vezes considerações de formulação (por exemplo, estabilidade de fármaco) possam necessitar conforto
15 menos do que otimizado. No caso de conforto não poder ser maximizado, o líquido deve ser formulado de modo que o líquido seja tolerável ao paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ou ser embalado para uso único ou conter um conservante para
20 prevenir contaminação durante usos múltiplos.

Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como o veículo principal. Soluções oftálmicas devem de preferência ser mantidas em
25 um pH confortável com um sistema tampão apropriado. As formulações podem também conter conservantes, estabilizadores e tensoativos farmacêuticamente aceitáveis, convencionais.

Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Da mesma maneira, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas da
30

presente invenção. Esses veículos incluem, mas não estão limitados a, álcool de polivinila, povidona, hidroxipropil metil celulose, poloxâmeros, carboximetilcelulose, hidroxietil celulose e água purificada.

5 Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Eles incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

Vários tampões e meios para ajuste do pH podem ser usados contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Deste modo, tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH dessas formulações conforme necessário.

Em uma tendência similar, um antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas não está limitado a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes de quelação. Um agente de quelação útil é edetato dissódico, embora outros agentes de quelação possam ser também usados no lugar ou em conjunto com ele.

Os ingredientes são geralmente usados nas quantidades que seguem:

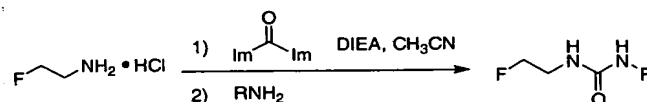
	Ingrediente	Quantidade (% p/p)
	ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
25	conservante	0-0,10
	veículo	0-40
	ajustador de tonicidade	1-10
	tampão	0,01-10
	ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
30	antioxidante	conforme necessário
	tensoativo	conforme necessário
	água purificada	conforme necessário para fazer 100%

Para uso tópico, cremes, unguentos, geis, soluções ou suspensões, etc, contendo o composto descrito aqui são empregados. Formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um carreador farmacêutico, co-solvente, emulsificante, aumentador de penetração, sistema conservante e emoliente.

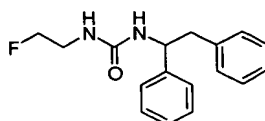
A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e da condição a ser tratada; a seleção da dose apropriada está dentro do conhecimento do versado na técnica.

Espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) e ressonância magnética nuclear de carbono (^{13}C RMN) foram registrados em um espectrômetro Varian 300 ou 500 MHz em solvente deuterado. Mudanças químicas são registradas como valores δ (delta) em partes por milhão (PPM) com relação a tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno (0,00 ppm) e multiplicidades foram registradas como s, singlete; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; br, amplo. Os dados são registrados no formato que segue: mudança química (multiplicidade, constante(s) de acoplamento J em hertz (Hz), intensidade integrada).

Procedimento Geral A para a Síntese de Fluoroetil Uréias:



Cloridrato de fluoroetilamina (1,0 eq.) foi misturado com carbonil diimidazol (1,0 eq.) em acetonitrila em temperatura ambiente e então diisopropiletil amina (2,0 eq.) foi adicionada. A mistura de reação resultante foi agitada por 14 horas. Uma amina apropriada em acetonitrila foi então adicionada e a mistura resultante foi agitada por mais 14 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com H_2O (3 x 75 mL), então concentrada. Cromatografia (sistema solvente gradiente, de a partir de 50% de EtOAc/hexanos para 10% de Metanol/EtOAc) ou recristalização em CH_3CN deu os compostos títulos desejados.

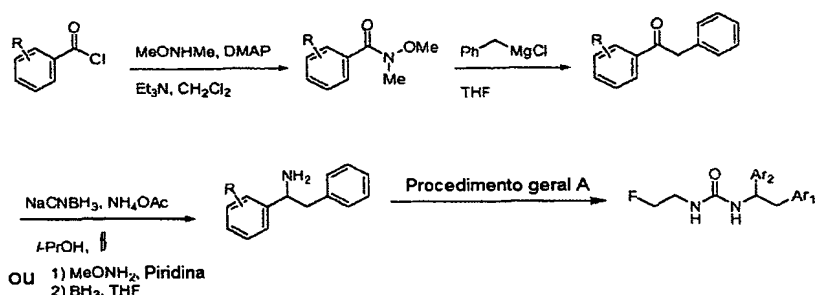


Síntese de 1-(1,2-difeniletil)-3-(2-fluoroetil)-uréia:

O composto do título foi gerado a partir de 1,2-difeniletilamina comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral A.

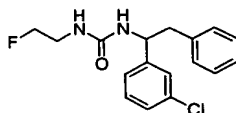
5 *1-(1,2-Difeniletil)-3-(2-fluoroetil)-uréia:* O composto do título foi obtido a partir de 1,2-difeniletilamina (2,00 g, 10,20 mmols), carbonil diimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,84-2,98 (m, 1H), 3,2 (q, J=5,6, 5,0Hz, 1H), 3,3 (q, J=5,6, 5,0Hz, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 4,2 (t, J=5,0Hz, 1H), 4,4 (t, J=5,0Hz, 1H), 4,9 (q, J=7,9Hz, 1H), 6,1 (t, J = 5,6Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,07-7,37 (m, 10H).

Procedimento geral B para a Síntese de 1,2-diariletil uréias substituídas com fluoroetila:



15 Et_3N (4,0 eq.) foi adicionado a uma mistura de um cloreto de benzoíla apropriadamente substituído, *N,O*-dimetil-hidroxilamina (1,3 eq.) e quantidade catalítica de DMAP em CH_2Cl_2 e a mistura resultante foi agitada por 14 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O (2 x 200 mL), salmoura (1 x 200 mL), secos em MgSO_4 e concentrados para dar a amida¹ de Weinreb desejada. A uma solução desta amida em THF a 0°C foi adicionado apropriadamente cloreto de benzilmagnésio substituído (1.2 eq.) e a mistura resultante foi agitada por 3 horas. Ela foi então extinta com HCl a 5% e extraída com Et_2O (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O (2 x 200 mL), salmoura (1 x 200 mL), secos em MgSO_4 e concentrados para dar a cetona

desejada. Esta cetona foi misturada com NaCNBH_3 (7,0 eq.) e NH_4OAc (30 eq.) em isopropanol e a diariletilamina desejada foi produzida de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C. Alternativamente, esta cetona foi misturada com cloridrato de metoxilamina (1,4 eq.) em piridina e foi agitada por 14 horas. Após concentração em um evaporador giratório, o resíduo foi lavado com éter e o solvente foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (100 mL) e a mistura resultante foi refluxada por 3 horas. Após esfriar a mistura de reação para temperatura então para 0°C , NaOH a 20% foi adicionado e a mistura resultante foi refluxada por 14 horas. Após esfriar para temperatura ambiente a mistura de reação foi extraída com hexanos e os extratos orgânicos combinados foram secos com K_2CO_3 e concentrados para dar a mesma diariletilamina desejada. A uréia título desejada foi então obtida de acordo com o procedimento geral A descrito acima.



15 Síntese de 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-clorobenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 3-cloro-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(3-cloro-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-cloro-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

20 *3-Cloro-N-metóxi-N-metil-benzamida*²: A amida título foi obtida de cloreto de 3-cloro-benzoíla (5,00 g, 28,60 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos:

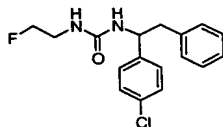
25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,24 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,52 (m, 4H).

*1-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-etanona*³: A cetona título foi obtida a partir de 3-cloro-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (28,6 mmols) e cloreto de benzil-magnésio (17,00 mL, 2,0 M em THF, 34,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima.

30 *1-(3-Cloro-fenil)-2-feniletilamina*: O composto do título foi obtido

de 1-(3-cloro-fenil)-2-fenil-etanona (28,6 mmols), NaBH_3CN (13,60 g, 0,22 mmol) e NH_3OAc (66,00 g, 0,86 mmol) em isopropanol de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

5 *1-[1-(3-Cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia*: A uréia título foi produzida a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-feniletilamina (2,30 g, 10,00 mmols), diimidazol carbonila (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,82-2,96 (m, 2H), 3,15 (q, $J = -5,3$ Hz, 1H), 3,24 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,2 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,4 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,9 (q, $J = 7,9, 6,7$ Hz, 1H), 6,1 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,6 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,07-7,37 (m, 9H).



Síntese de 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

15 O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 4-clorobenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 4-cloro-N-metóxi-N-metil-benzamida, 1-(4-cloro-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(4-cloro-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

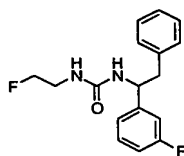
20 *4-Cloro-N-metóxi-N-metil-benzamida*⁴: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 4-cloro-benzoíla (5,00 g, 28,60 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et_3N (10,00 mL, 71,75 mmols) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

25 *1-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-etanona*⁵: O composto do título foi obtido a partir de 3-cloro-N-metóxi-N-metil-benzamida (28,60 mmols) e cloreto de benzilmagnésio (17,00 mL, 2,0 M em THF, 34,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

*1-(4-Cloro-fenil)-2-feniletilamina*⁶: O composto do título foi obtido a partir de 1-(4-cloro-fenil)-2-fenil-etanona (28,60 mmols), NaBH_3CN (13,60

g, 0,22 mol) e NH_4OAc (66,00 g, 0,86 mmol) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

5 *1-[1-(4-Cloro-fenil)-2-feniletill]-3-(2-fluoroetil)-uréia*: A uréia título foi produzida a partir de 1-(4-cloro-fenil)-2-feniletilamina (2,30 g, 10,00 mmols), carbonil diimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, pureza de 90%, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,9 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,1 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,2 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4.2 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4.4 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,9 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,1 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,5 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06-7,37 (m, 9H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-fluorofenil)-2-feniletill]-uréia:

15 O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-flúor-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 3-flúor-N-metóxi-N-metil-benzamida, 1-(3-fluorofenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-fluorofenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

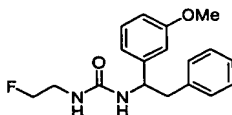
20 *3-Flúor-N-metóxi-N-metil-benzamida*: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 3-flúor-benzoíla (5,00 g, 31,50 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,00 g, 41,01 mmols), Et_3N (17,60 mL, 0,13 mol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

25 *1-(3-Fluorofenil)-2-fenil-etanona*⁷: A cetona título foi obtida a partir de 3-flúor-N-metóxi-N-metil-benzamida (31,5 mmols) e cloreto de benzil-magnésio (19,00 mL, 2,0M em THF, 38,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

1-(3-Fluorofenil)-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-fluorofenil)-2-fenil-etanona (31,50 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,80 g, 45,50 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (100,00 mL, 1,0 M em THF, 100,00 mmols)

de acordo com o procedimento geral B descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(3-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-fluorofenil)-2-feniletilamina (2,20 g, 10,20 mmols), carbonil diimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina
 5 (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,83-2,97 (m, 2H), 3,16 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,24 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,2 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,4 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,9 (q, $J = 8,2, 7,0$ Hz, 1H), 6,1 (t, $J =$
 10 5,9 Hz, 1H), 6,5 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,94-7,39 (m, 9H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletil]-uréia:

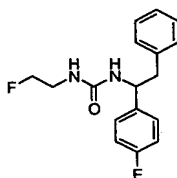
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-metóxi-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 3-metóxi-N-metóxi-N-metil-benzamida,
 15 1-(3-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*3-Metóxi-N-metóxi-N-metil-benzamida*⁸: O composto do título foi obtido a partir de cloreto de 3-metóxi-benzoíla (5,00 g, 29,30 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,70 g, 37,93 mmols), Et_3N (16,40 mL, 0,12 mmol) e
 20 quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos mostrados no procedimento geral B.

*1-(3-Metóxi-fenil)-2-fenil-etanona*⁹: O composto do título foi obtido a partir de 3-metóxi-N-metóxi-N-metil-benzamida (29,30 mmols) e cloreto de benzil magnésio (17,60 mL, 2,0M em THF, 35,20 mmols) de acordo com
 25 o protocolo conforme mostrado no procedimento geral B.

*1-(3-Metóxi-fenil)-2-feniletilamina*¹⁰: O composto do título foi obtido a partir de 1-(3-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (29,30 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,40 g, 40,71 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (100,00 mL, 1,0 M em THF, 100,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no proce-
 30 dimento geral B.

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletil]-uréia: A uréia título foi produzida a partir de 1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletilamina (2,30 g, 10,10 mmols), carbonildiimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetilamina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,82-2,96 (m, 2H), 3,2 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,3 (q, J = 5,0 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,2 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,4 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,9 (q, J = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 6,0 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 3H), 7,11-7,25 (m, 6H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 4-flúor-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 4-flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(4-fluorofenil)-2-fenil-etanona e 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

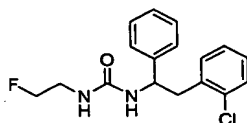
4-Flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida¹¹: O composto do título foi obtido a partir de cloreto de 4-flúor-benzoíla (5,00 g, 31,50 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,00 g, 41,01 mmols), Et₃N (17,60 mL, 0,13 mmol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

1-(4-Fluorofenil)-2-fenil-etanona¹²: O composto do título foi obtido a partir de 4-flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (31,50 mmols) e cloreto de benzilmagnésio (19,00 mL, 2,0M em THF, 38,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

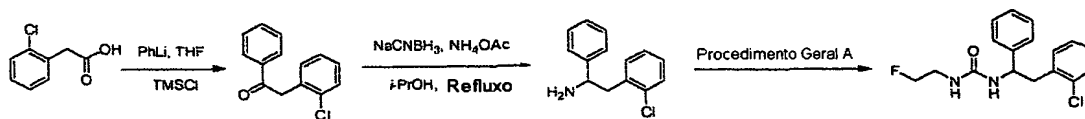
1-(4-Fluorofenil)-2-feniletilamina¹³: O composto do título foi obtido a partir de 1-(4-fluorofenil)-2-fenil-etanona (31,50 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,70 g, 37,93 mmols) e BH₃-THF (100 mL, 1,0M em THF,

100,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(4-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia: O composto do título foi obtido a partir de 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamina (2,20 g, 10,20 mmols), carbonil diimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,9 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,2 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,3 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,2 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,4 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,9 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,1 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,5 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,03-7,35 (m, 9H).



Síntese de 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

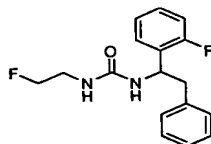


O composto do título foi gerado a partir de ácido (2-cloro-fenil)-acético comercialmente disponível de acordo com a química descrita acima. Os intermediários 2-(2-cloro-fenil)-1-fenil-etanona e 2-(2-cloro-fenil)-1-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*2-(2-Cloro-fenil)-1-fenil-etanona*¹⁴: Fenil lítio (14,00 mL, 2,0M em THF, 28,00 mmols) foi adicionado a uma solução de ácido (2-cloro-fenil)-acético (5,00 g, 29,30 mmols) em THF a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 3 horas. TMSCl (5,0 mL) foi então adicionado e a mistura resultante foi diluída com éter, lavada com K_2CO_3 aquoso (2 x 200 mL) e salmoura (1 x 200 mL), então seca em MgSO_4 e concentrada para dar a cetona título.

2-(2-Cloro-fenil)-1-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(2-cloro-fenil)-1-fenil-etanona (29,30 mmols), NaBH_3CN (13,00 g, 0,21 mol) e NH_4OAc (67,70 g, 0,88 mol) em isopropanol de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

1-[2-(2-Cloro-fenil)-1-feniletíl]-3-(2-fluoroetil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2-cloro-fenil)-1-feniletilamina (2,30 g, 10,00 mmols), carbonil diimidazol (1,70 g, 10,48 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,60 mL, 20,67 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,72-2,85 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,1 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,2 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,03-4,23 (m, 2H), 4,3 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,9 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,0 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 5H), 7,28-7,37 (m, 4H).



10 Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-fluorofenil)-2-feniletíl]-uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 2-flúor-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 2-flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(2-fluorofenil)-2-fenil-etanona e 1-(2-fluorofenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

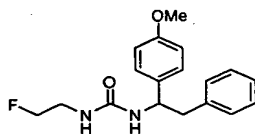
2-Flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 3-flúor-benzoíla (10,0 g, 63,07 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (7,60 g, 77,91 mmols), Et_3N (32,00 mL, 0,23 mol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

1-(2-Fluorofenil)-2-fenil-etanona¹⁵: A cetona título foi obtida a partir de 2-flúor-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (63,00 mmols) e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 40,00 mL, 80,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,30 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H), 7,19 - 7,34 (m, 7 H), 7,55 - 7,69 (m, 1 H), 7,85 (td, $J=7,77$, 1,76 Hz, 1 H).

1-(2-Fluorofenil)-2-feniletilamina. A amina título foi obtida a partir de 1-(2-fluorofenil)-2-fenil-etanona (60,00 mmols, bruta), cloridrato de metoxilamina (6,25 g, 74,83 mmols) e BH_3THF (100,00 mL, 1,0M em THF, 0,10

mol) de acordo com o procedimento geral B descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(2-fluorofenil)-2-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(2-fluorofenil)-2-feniletilamina (tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,85 g, 11,40 mmols),
 5 cloridrato de fluoroetil amina (1,24 g, 90% de pureza, 11,22 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,91 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H), 3,16 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,25 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,22 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,38 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,98 - 5,29 (m, 1
 10 H), 6,14 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 6,96 - 7,41 (m, 9 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metoxifenil)-2-feniletil]uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 4-metóxi-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 4-metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida,
 15 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(4-metóxi-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

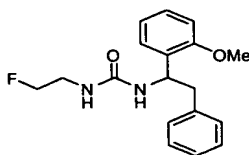
*4-Metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida*¹⁶: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 4-metóxi-benzoíla (5,00 g, 29,34 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mmol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos mostrados no procedimento geral B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 6,97 (s, 2 H), 7,60 (s, 2 H).
 20

*1-(4-Metóxi-fenil)-2-fenil-etanona*¹⁷: A cetona título foi obtida a partir de 4-metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (29,34 mmols, bruta) e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 20,0 mL, 40,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.
 25 Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 6,94 - 7,06 (m, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 5 H), 7,95 - 8,04 (m, 2 H).

*1-(4-Metóxi-fenil)-2-feniletilamina*¹⁸: A amina título foi obtida a

partir de 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (29,34 mmols, bruta), cloridrato de metoxilamina (3,80 g, 45,50 mmols) e $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,69 (s, 3 H), 3,98 (t, $J=6,89$ Hz, 1 H), 6,75 - 6,85 (m, 2 H), 7,04 - 7,16 (m, 3 H), 7,18 - 7,31 (m, 4 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(4-metoxifenil)-2-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(4-metóxi-fenil)-2-feniletilamina (tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,95 g, 12,02 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,30 g, 90% de pureza, 11,76 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,90 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H), 3,16 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,26 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,22 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,38 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,82 (q, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,03 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H), 7,09 - 7,23 (m, 7 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 2-metóxi-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 2-metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(2-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(2-metóxi-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

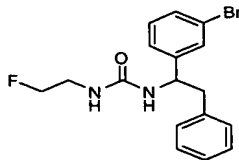
*2-Metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida*¹⁹: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 2-metóxi-benzoíla (5,00 g, 29,34 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et_3N (16,00 mL, 0,11 mmol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

*1-(2-Metóxi-fenil)-2-fenil-etanona*²⁰: A cetona título foi obtida a partir de 2-metóxi-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (29,34 mmols, bruta) e clore-

to de benzilmagnésio (2,0M em THF, 17,00 mL, 34,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 7,01 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 6 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H).

*1-(2-Metóxi-fenil)-2-feniletilamina*²¹: A amina título foi obtida a partir de 1-(2-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (3,50 g, 15,40 mmols, bruta), cloridrato de metoxilamina (3,50 g, 41,91 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(2-metóxi-fenil)-2-feniletilamina (obtida da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 (dd, $J=13,63$, 8,65 Hz, 1 H), 2,92 (dd, $J=13,49$, 5,28 Hz, 1 H), 3,15 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,18$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,21 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 5,15 (td, $J=8,72$, 5,42 Hz, 1 H), 6,15 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H), 7,13 - 7,24 (m, 4 H).



Síntese de 1-[1-(3-bromofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-bromobenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 3-bromo-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(3-bromo-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-bromo-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

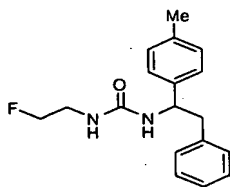
3-Bromo-N-metóxi-N-metil-benzamida: A amida título foi obtida a

partir de cloreto de 3-bromo-benzoíla (5,00 g, 22,78 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxi-
 5 hidroxilamina (3,50 g, 35,888 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol) e quantida-
 de catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no
 procedimento geral B. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-
 d₆) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 7,40 (t, *J*=7,77 Hz, 1 H), 7,57 (d,
J=7,62 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 7,70 - 7,73 (m, 1 H).

*1-(3-Bromo-fenil)-2-fenil-etanona*²²: A cetona título foi obtida a
 partir de 3-bromo-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (22,78 mmols, bruta) e clore-
 to de benzilmagnésio (2,0M em THF, 20,00 mL, 40,00 mmols) de acordo
 10 com os protocolos conforme mostrado no procedimento B acima descrito.
 Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,42 (s, 2 H),
 7,19 - 7,35 (m, 4 H), 7,39 - 7,54 (m, 1 H), 7,84 (nenhum, 1 H), 8,05 (nenhum,
 1 H), 8,18 (nenhum, 1 H).

1-(3-Bromo-fenil)-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a par-
 15 tir de 1-(3-bromo-fenil)-2-fenil-etanona (22,78 mmols, bruta), cloridrato de
 metoxilamina (3,50 g, 41,91 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL,
 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados
 espectroscópicos: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,73 - 2,86 (m, 2 H),
 4,07 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 3 H), 7,35 -
 20 7,40 (m, 3 H), 7,55 (s, 1 H).

1-[1-(3-Bromofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia: A uréia título
 foi obtida a partir de 1-(3-bromo-fenil)-2-feniletilamina (tomada da etapa an-
 terior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols),
 cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diiso-
 25 propiletilamina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos con-
 forme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H
 RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 3,18 (q, *J*=5,21 Hz, 1
 H), 3,24 (q, *J*=5,37 Hz, 1 H), 4,26 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,35 (t, *J*=5,13 Hz, 1
 H), 4,85 - 4,90 (m, 1 H), 6,10 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H),
 30 7,17 (t, *J*=7,81 Hz, 3 H), 7,22 - 7,28 (m, 4 H), 7,39 (dt, *J*=4,39, 2,20 Hz, 1 H),
 7,46 (s, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metilfenil)-2-feniletil]uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 4-metilbenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 4-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(4-metil-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(4-metil-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

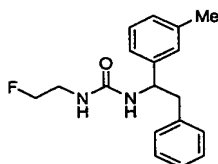
*4-Metil-N-metóxi-N-metil-benzamida*²³: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 4-metil-benzoíla (5,00 g, 32,34 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

*1-(4-Metil-fenil)-2-fenil-etanona*²⁴: A cetona título foi obtida a partir de 4-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (32,34 mmols, bruta) e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com o protocolo mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 4,32 (s, 2 H), 7,20 (s, 8 H), 7,21 - 7,33 (m, 8 H), 7,93 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H).

*1-(4-Metil-fenil)-2-feniletilamina*²⁵: A amina título foi obtida a partir de 1-(4-metil-fenil)-2-fenil-etanona (32,34 mmols, bruta), cloridrato de metoxilamina (3,50 g, 41,91 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 3,98 (t, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 5 H), 7,15 - 7,21 (m, 4 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(4-metilfenil)-2-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(4-metil-fenil)-2-feniletilamina (3,00 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletilamina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com o protocolo con-

forme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,89 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 3,15 (q, $J=5,18$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,75 - 4,88 (m, 1 H), 6,02 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,15 (m, 7 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metilfenil)-2-feniletil]uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-metilbenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral descrito acima. Os intermediários 3-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida, 1-(3-metil-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-metil-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

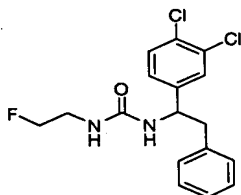
3-Metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida²⁶: A amida título foi obtida a partir de cloreto de 3-metil-benzoíla (5,00 g, 32,34 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et_3N (16,00 mL, 114,79 mmols) e quantidade catalítica de DMAP de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B.

1-(3-Metil-fenil)-2-fenil-etanona²⁷: A cetona título foi obtida a partir de 3-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (32,34 mmols, bruta) e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 7,20 - 7,35 (m, 7 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

1-(3-Metil-fenil)-2-feniletilamina²⁸: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-fenil-etanona (32,34 mmols, bruta), cloridrato de metoxilamina (4,00 g, 47,89 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 3,94 - 4,00 (m, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 8 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(3-metilfenil)-2-feniletil]uréia: A uréia título foi

obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-feniletilamina (3,00 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 3,15 (q, *J*=5,18 Hz, 1 H), 3,24 (q, *J*=5,28 Hz, 1 H), 4,21 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,37 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 4,77 - 4,92 (m, 1 H), 6,02 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 3 H), 7,10 - 7,25 (m, 6 H).



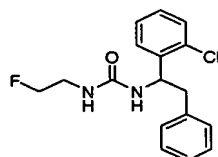
10 Síntese de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3,4-dicloro-benzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B conforme acima descrito. Os intermediários 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-feniletanona e 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-fenil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de 3,4-dicloro-benzoíla (5,00 g, 23,87 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxiclamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mmol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 14,30 mL, 28,60 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenil-etanona (23,87 mmols, bruta), cloridrato de metoxiclamina (4,00 g, 47,89 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,77 (dd, *J*=13,34, 8,65 Hz, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 4,17 (dd, *J*=8,65, 5,13 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 3 H), 7,20 - 7,33 (m, 4 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H).

1-[1-(3,4-Diclorofenil)-2-feniletíl]-3-(2-fluoroetil)uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-feniletilamina (3,00 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,07 - 3,17 (m, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 4,81 - 4,96 (m, 1 H), 6,11 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 4 H), 7,48 - 7,63 (m, 3 H).



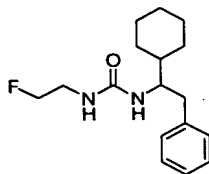
Síntese de 1-[1-(2-clorofenil)-2-feniletíl]-3-(2-fluoroetil)uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 2-clorobenzoíla comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-(2-cloro-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(2-cloro-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*1-(2-Cloro-fenil)-2-fenil-etanona*²⁹: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de 2-cloro-benzoíla (5,00 g, 28,57 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (3,50 g, 35,88 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 14,30 mL, 28,60 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,26 (s, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 6 H), 7,34 - 7,40 (m, 3 H).

1-(2-Cloro-fenil)-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(2-cloro-fenil)-2-fenil-etanona (3,42 g, 14,83 mmols), cloridrato de metoxilamina (2,50 g, 29,93 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 50,00 mL, 50,0 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 (dd, $J=13,49$, 9,38 Hz, 1 H), 3,14 (dd, $J=13,49$, 3,81 Hz, 1 H), 4,65 (dd, $J=9,38$, 3,81 Hz, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 8 H), 7,56 (dd, $J=7,62$, 1,76 Hz, 1 H).

1-[1-(2-Clorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-feniletilamina (tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,68 - 2,83 (m, 1 H), 2,93 (dd, $J=13,78$, 4,40 Hz, 1 H), 3,14 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 4,20 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,36 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 5,23 (dt, $J=12,97$, 4,65 Hz, 1 H), 6,11 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 6 H), 7,31 - 7,46 (m, 3 H).



Síntese de 1-(1-cicloexil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia:

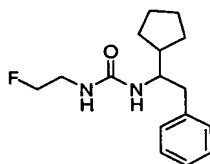
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de cicloexanocarbonila comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-cicloexil-2-fenil-etanona e 1-cicloexil-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*1-Cicloexil-2-fenil-etanona*³⁰: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de cicloexanocarbonila (5,00 g, 34,10 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 20,50 mL, 41,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 3 H), 1,56 - 1,71 (m, 2 H), 1,72 - 1,88 (m, 5 H), 3,63 - 3,78 (m, 3 H), 7,18 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 7,23 - 7,38 (m, 3 H).

*1-Cicloexil-2-feniletilamina*³¹: A amina título foi obtida a partir de 1-cicloexil-2-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (5,00 g, 59,87 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 80,00 mL, 80,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 6 H),

1,74 - 1,85 (m, 4 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 2,77 - 2,92 (m, 2 H), 7,17 - 7,33 (m, 5 H).

1-(1-Cicloexil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-cicloexil-2-feniletilamina (tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,80 g, 11,09 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,20 g, 90% de pureza, 10,85 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 - 1,14 (m, 4 H), 1,24 (m, 1 H), 1,70 (m, 4 H), 2,49 (m, 2 H), 2,53 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 2,70 (dd, $J=13,78$, 5,57 Hz, 1 H), 3,08 - 3,20 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,65 (ddd, $J=13,85$, 8,87, 5,42 Hz, 1 H), 4,20 (td, $J=9,60$, 4,25 Hz, 1 H), 4,36 (td, $J=9,53$, 4,40 Hz, 1 H), 5,80 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 5,88 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 5 H).



Síntese de 1-(1-ciclopentil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de ciclopentanocarbonila comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-(2-cloro-fenil)-2-fenil-etanona e 1-(2-cloro-fenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

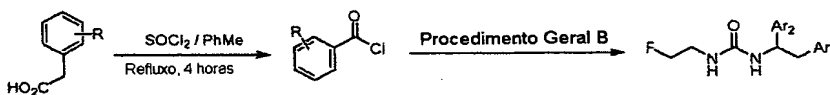
*1-Ciclopentil-2-fenil-etanona*³²: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de ciclopentanocarbonila (4,60 g, 34,69 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,40 g, 55,36 mmols), Et_3N (20,00 mL, 0,14 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 21,00 mL, 42,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 - 1,87 (m, 8 H), 3,69 - 3,74 (m, 3 H), 7,16 - 7,37 (m, 5 H).

1-Ciclopentil-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-ciclopentil-2-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (5,00 g, 59,87 mmols) e $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0M em THF, 80,00 mL, 80,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados

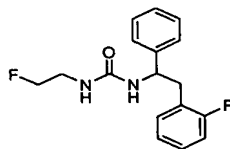
espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,52 - 1,68 (m, 4 H), 1,73 - 1,87 (m, 2 H), 2,34 - 2,51 (m, 2 H), 2,80-2,96 (m, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 5 H).

5 obtida a partir de 1-ciclopentil-2-feniletilamina (3,00 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,24 (m, 2 H), 1,34 - 1,47 (m, 2 H), 1,47 - 1,63 (m, 4 H), 1,77 (m, 1 H), 2,51 - 2,61 (m, 1 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 3,16 (q, $J=5,47$ Hz, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,73 (dt, $J=14,44$, 7,29 Hz, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 1 H), 4,37 (ddd, $J=9,60$, 7,55, 4,25 Hz, 1 H), 5,80 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 5,90 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 3 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H).

Procedimento Geral C para a Síntese de 1,2-diariletil uréias substituídas com fluoroetila:



20 Cloreto de tionila (2-4 eq.) e um ácido fenilacético substituído foram misturados em tolueno e refluxados por 4 horas. Concentração deu o cloreto ácido bruto, que foi convertido na fluoroetil uréia título desejada usando o protocolo descrito no procedimento geral B descrito acima.



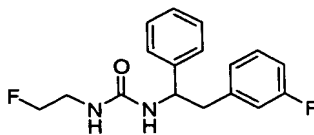
Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-feniletil]uréia:

25 O composto do título foi gerado a partir de ácido (2-fluorofenil)-acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento C geral descrito acima. Os intermediários 2-(2-fluorofenil)-1-fenil-etanona e 2-(2-fluorofenil)-1-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*2-(2-Fluorofenil)-1-fenil-etanona*³³: A cetona título foi obtida a partir de ácido (2-fluorofenil)acético (10,00 g, 64,88 mmols), cloreto de tionila (10,00 mL, 137,09 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de fenilmagnésio (2,0M em THF, 12,00 mL, 24,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,46 (s, 2 H), 7,11 - 7,19 (m, 3 H), 7,25 - 7,35 (m, 3 H), 7,54 (t, *J*=7,77 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,02 - 8,09 (m, 1 H).

2-(2-Fluorofenil)-1-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,00 g, 35,92 mmols) e BH₃·THF (1,0 M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,94 (d, *J*=6,16 Hz, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 1 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 4,20 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 4,36 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,86 - 5,00 (m, 1 H), 6,07 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H), 6,99 - 7,13 (m, 2 H), 7,16 - 7,31 (m, 7 H).



Síntese de *N*-(2-fluoroetil)-*N'*-[2-(3-fluorofenil)-1-feniletil]uréia:

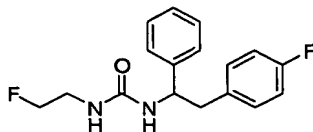
O composto do título foi gerado a partir de ácido (3-fluorofenil)acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(3-fluorofenil)-1-fenil-etanona e 2-(3-fluorofenil)-1-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*2-(3-Fluorofenil)-1-fenil-etanona*³⁴: A cetona título foi obtida a

partir de ácido (3-fluorofenil)acético (5,00 g, 32,44 mmols), cloreto de tionila (5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de fenilmagnésio (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,43 (s, 2 H), 7,01 - 7,16 (m, 3 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,40 - 7,49 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 8,03 (dd, *J*=8,35, 1,32 Hz, 1 H).

2-(3-Fluorofenil)-1-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,00 g, 35,92 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 50,00 mL, 50,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 4,03 (s amplo, 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 4 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,56 - 7,71 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,16 (q, *J*=5,08 Hz, 1 H), 3,25 (q, *J*=5,28 Hz, 1 H), 4,21 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,37 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 6,05 (t, *J*=5,72 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, 3 H), 7,16 - 7,32 (m, 6 H).



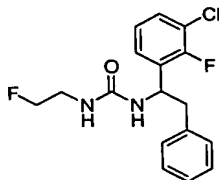
25 Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-feniletil]uréia:

O composto do título foi geado a partir de ácido (4-fluorofenil)acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(4-fluorofenil)-1-fenil-etanona e 2-(4-fluorofenil)-1-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

2-(4-Fluorofenil)-1-fenil-etanona³⁵: A cetona título foi obtida a partir de ácido (4-fluorofenil)acético (5,00 g, 32,44 mmols), cloreto de tionila (5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 mmol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de fenilmagnésio (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,39 (s, 2 H), 7,08 - 7,17 (m, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H), 7,58 - 7,74 (m, 2 H), 8,03 (d, *J*=8,21 Hz, 2 H).

2-(4-Fluorofenil)-1-feniletilamina³⁵: A amina título foi obtida a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (4,00 g, 47,89 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 50,00 mL, 50,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-feniletil]uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,16 (q, *J*=5,47 Hz, 1 H), 3,25 (q, *J*=5,37 Hz, 1 H), 4,21 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,37 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H), 4,75 - 4,89 (m, 1 H), 6,04 (t, *J*=5,72 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 6,94 - 7,08 (m, 2 H), 7,11 - 7,19 (m, 3 H), 7,21 - 7,28 (m, 4 H).



Síntese de 1-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia:

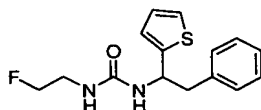
25 O composto do título foi gerado a partir de ácido 3-cloro-2-flúor-benzóico comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-fenil-etanona e 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-fenil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido 3-cloro-2-fluorbenzóico (10,00 g, 57,29 mmols), cloreto de tionila (10,00 mL, 137,09 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 20,00 mL, 40,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 4,33 (d, *J*=1,76 Hz, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 6 H), 7,82 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H).

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-feniletilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-fenil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,00 g, 35,92 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,30-3,39 (m, 2 H), 4,29 (t, *J* = 4,98 Hz, 1 H), 7,06-7,08 (m, 2 H), 7,16-7,25 (m, 3 H), 7,34-7,39 (m, 3 H).

1-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil-diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,04 - 3,19 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 4,22 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 4,38 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 5,13 (q, *J*=7,82 Hz, 1 H), 6,16 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H), 7,09 - 7,25 (m, 8 H), 7,41 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H).



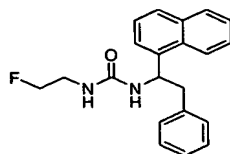
Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]uréia:

O composto do título foi gerado a partir de cloreto de tiofeno-2-carbonila comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 2-fenil-1-tiofen-2-il-etanona e 2-fenil-1-tiofen-2-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

5 *2-Fenil-1-tiofen-2-il-etanona*³⁶: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de tiofeno-2-carbonila (5,00 g, 34,11 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,50 g, 46,13 mmols), Et₃N (15,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 16,00 mL, 32,000 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

10 *2-Fenil-1-tiofen-2-il-etilamina*³⁷: A amina título foi obtida a partir de 2-fenil-1-tiofen-2-il-etanona (bruta), cloridrato de metoxilamina (4,00 g, 47,89 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 - 2,88 (m, 1 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 4,34 (t, J=6,89 Hz, 1 H), 6,81 - 6,95 (m, 2 H), 7,16 (t, J=7,92 Hz, 3 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H).

15 *1-(2-Fluoroetil)-3-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 2-fenil-1-tiofen-2-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonildiimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,95 - 3,10 (m, 2 H), 3,18 (q, J=5,18 Hz, 1 H), 20 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 4,22 (t, J=5,13 Hz, 1 H), 4,38 (t, J=4,98 Hz, 1 H), 5,09 - 5,22 (m, 1 H), 6,07 (t, J=5,72 Hz, 1 H), 6,50 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 2 H), 7,13 - 7,26 (m, 5 H), 7,32 (dd, J=4,54, 1,61 Hz, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(1-naftil)-2-feniletil]uréia:

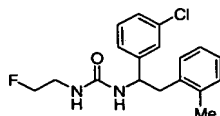
25 O composto do título foi gerado a partir de cloreto de naftaleno-1-carbonila comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-naftalen-1-il-2-fenil-etanona e 1-naftalen-1-il-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

*1-Naftalen-1-il-2-fenil-etanona*³⁸: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de naftaleno-1-carbonila (5,00 g, 26,23 mmols), *N,O*-dimetil-

hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de benzilmagnésio (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima.

- 5 *1-Naftaleno-1-il-2-feniletilamina*³⁹: A amina título foi obtida a partir de 1-naftaleno-1-il-2-fenil-etanona (bruta), cloridrato de metoxilamina (4,80 g, 57,47 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima.

- 10 *1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(1-naftil)-2-feniletil]uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 1-naftalen-1-il-2-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletilamina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H
- 15 RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 - 3,01 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 4,20 (t, *J*=4,84 Hz, 1 H), 4,36 (t, *J*=4,98 Hz, 1 H), 5,66 - 5,79 (m, 1 H), 6,08 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H), 7,05 - 7,19 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 4 H), 7,45 - 7,60 (m, 4 H), 7,80 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H).



- 20 Síntese de 1-[1-(3-clorofenil)-2-(2-metilfenil)etil]-3-(2-fluoroetil)uréia:

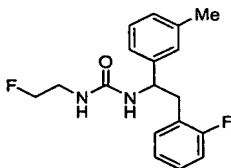
O composto do título foi gerado a partir de ácido o-tolil-acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 1-(3-cloro-fenil)-2-o-tolil-etanona e 1-(3-cloro-fenil)-2-o-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

- 25 *1-(3-Cloro-fenil)-2-o-tolil-etanona*: A cetona título foi obtida a partir de ácido o-tolil-acético (5,00 g, 33,30 mmols), cloreto de tionila (5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 mmol), quantidade catalítica de DMAP e brometo de 3-clorofenilmagnético (0,5M em THF, 50,00 mL, 25,00 mmols) de acordo com
- 30 os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima.

Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,13 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 4 H), 7,23 - 7,38 (m, 1 H), 7,58 (t, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 2 H).

5 *1-(3-Cloro-fenil)-2-o-tolil-etilamina*: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-o-tolil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,50 g, 41,91 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (d, $J=8,16$ Hz, 2 H), 4,01 (t, $J=8,16$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 4 H), 7,17 - 7,28
10 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H).

1-[1-(3-Clorofenil)-2-(2-metilfenil)etil]-N'-(2-fluoroetil)uréia: O título foi obtido a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-o-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e
15 diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,87 - 2,90 (m, 2 H), 3,16 (q, $J=5,08$ Hz, 1 H), 3,25 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,22 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,86 (q, $J=7,92$ Hz, 1 H), 6,09 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H),
20 6,60 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 4 H), 7,16 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-m-tolil-etil]-uréia:

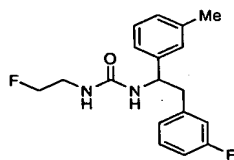
O composto do título foi gerado a partir de ácido 2-fluorofenilacético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C
25 descrito acima. Os intermediários 2-(2-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona e 2-(2-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-(2-Fluorofenil)-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido 2-fluorofenilacético (10,00 g, 64,88 mmols), cloreto de tionila (10,00 mL, 137,09 mmol), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (8,30 g, 99,38 mmols),

Et₃N (20,00 mL, 0,14 mmol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de 3-tolilmagnésio (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H),
 5 4,44 (s, 2 H), 7,16 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,31 (t, *J*=7,48 Hz, 2 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,81 (s, 1 H).

2-(2-Fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-m-tolil-etanona (2,80 g, 12,26 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,00 g, 35,92 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 35,00 mL,
 10 35,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-m-tolil-etil]-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e
 15 diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,14 (q, *J*=5,28 Hz, 1 H), 3,20 - 3,28 (m, 1 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 4,30 - 4,41 (m, 1 H), 4,78 - 4,93 (m, 1 H), 6,03 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J*=8,80
 20 Hz, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 4 H), 7,10 - 7,25 (m, 4 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-m-toliletil]uréia:

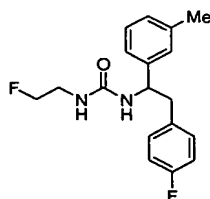
O composto do título foi gerado a partir de ácido 3-fluorofenilacético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(3-fluorofenil)-1-m-tolil-etanona e
 25 2-(3-fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-(3-Fluorofenil)-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido 3-fluorofenilacético (5,00 g, 32,44 mmols), cloreto de tionila (5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,70 g, 48,18 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de *m*-

tolilmagnésio (1,0M em THF, 80,00 mL, 80,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,01 - 7,15 (m, 4 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,85 (s, 1 H).

5 *2-(3-Fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina*: A amina título foi obtida a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-m-tolil-etanona (1,30 g, 5,70 mmols), cloridrato de metoxilamina (1,50 g, 17,96 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 20,00 mL, 20,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,73 - 2,87 (m, 2 H), 3,97 (s amplo, 6 H), 6,86 - 7,00 (m, 4 H), 7,04 - 7,18 (m, 3 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H).

15 *1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-m-toliletil]uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (0,82 g, 5,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (0,50 g, 90% de pureza, 4,52 mmols) e diisopropiletil amina (2,00 mL, 11,48 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 4,20 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,36 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,76 - 4,90 (m, 1 H), 5,94 - 6,09 (m, 1 H), 6,47 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 6,94 - 7,09 (m, 5 H), 7,14 - 7,29 (m, 3 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-m-toliletil]uréia:

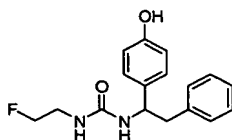
O composto do título foi gerado a partir de ácido 4-fluorofenilacético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(4-fluorofenil)-1-m-tolil-etanona e 2-(4-fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

25 *2-(4-Fluorofenil)-1-m-tolil-etanona*⁴⁰: A cetona título foi obtida a partir de ácido 4-fluorofenilacético (5,00 g, 32,44 mmols), cloreto de tionila

(5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (4,70 g, 48,18 mmols), Et₃N (20,00 mL, 0,14 ml), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de *m*-tolilmagnésio (1,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 7,06 - 7,17 (m, 3 H), 7,20 - 7,32 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H).

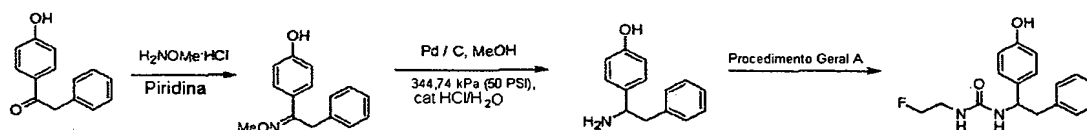
2-(4-Fluorofenil)-1-m-tolil-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,00 g, 35,92 mmols) e BH₃.THF (1,0M em THF, 35,00 mL, 35,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima.

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-m-toliletil]uréia: A uréia título foi obtida de 2-(4-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,81 - 2,95 (m, 2 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 3,25 (q, *J*=4,98 Hz, 1 H), 4,21 (t, *J*=4,84 Hz, 1 H), 4,37 (t, *J*=4,84 Hz, 1 H), 4,81 (q, *J*=7,92 Hz, 1 H), 6,02 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 5 H), 7,10 - 7,22 (m, 3 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-hidróxi-fenil)-2-feniletil]-uréia:

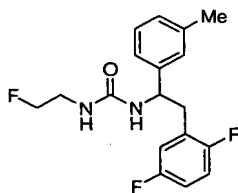
A amina desejada foi gerada a partir de 1-(4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona comercialmente disponível usando química descrita no esquema que segue. O composto do título foi então gerado a partir desta amina de acordo com os protocolos descritos no procedimento geral A. Os intermediários 1-(4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona-O-metil-oxima e 4-(1-amino-2-feniletil)-fenol foram separados e caracterizados.



1-(4-Hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona-O-metil-oxima: 1-(4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona (10,00 g, 47,12 mmols) foi dissolvida em piridina (60 mL) e cloridrato de metoxilamina (5,90 g, 70,64 mmols) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas e então concentrada. Os sólidos foram lavados com éter e as camadas de éter foram combinadas e concentradas para dar o composto do título desejado. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 6,73 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 7,18 (dt, $J=15,46$, 7,66 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,50 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 8,55 - 8,64 (m, 2 H).

4-(1-Amino-2-feniletil)-fenol⁴¹: 1-(4-Hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona O-metil oxima (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional) foi dissolvida em metanol (80 mL) e então Pd/C (1,00 g) foi adicionado, seguido pela adição de duas gotas de HCl concentrado e duas gotas de água. A mistura resultante foi hidrogenada sob 344,74 kPa (50 psi) de hidrogênio por 14 horas. Filtragem e concentração seguida deram o composto do título bruto. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73-2,76 (m, 2 H), 3,94 (t, $J = 6,89$ Hz, 1 H), 6,51 - 6,66 (m, 2 H), 7,06 - 7,15 (m, 5 H), 7,17 - 7,23 (m, 2 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[1-(4-hidróxi-fenil)-2-feniletil]-uréia: O composto do título foi obtido de 4-(1-amino-2-feniletil)-fenol (3,00 g, 14,08 mmols), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ pp 2,89 (d, $J = 7,33$ Hz, 2 H), 4,23 (t, $J = 4,98$ Hz, 1 H), 4,31 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H), 4,39 (t, $J = 4,98$ Hz, 1 H), 4,47 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H), 4,74-4,81 (m, 1 H), 6,02 (t, $J = 5,57$ Hz, 1 H), 6,38 (d, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 6,61-6,72 (m, 4 H), 7,02-7,26 (m, 5 H).



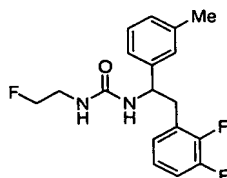
Síntese de 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

O composto do título foi gerado a partir de ácido 2,5-difluorofenil acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona e 2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-(2,5-Difluorofenil)-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido 2,5-difluorofenilacético (10,00 g, 58,10 mmols), cloreto de tionila (8,50 mL, 116,53 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (8,50 g, 87,14 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de *m*-tolilmagnésio (1,0M em THF, 75,00 mL, 75,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 4,49 (s, 2 H), 7,14 - 7,28 (m, 3 H), 7,34 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 1 H).

2-(2,5-Difluorofenil)-1-m-tolil-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,20 g, 38,31 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 10,00 mL, 0,10 mol) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,83 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H), 3,96-4,03 (m, 1 H), 6,99 - 7,11 (m, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 2 H), 7,34 (t, *J*=7,62 Hz, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H). *1-[2-(2,5-Difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:* A uréia título foi obtida a partir de 2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,15 (q,

$J=5,37$ Hz, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 4,20 (td, $J=5,06$, 1,32 Hz, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 1 H), 4,83 - 4,96 (m, 1 H), 6,05 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 4 H), 7,09 - 7,22 (m, 3 H).



Síntese de 1-[2-(2,3-difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

5 O composto do título foi gerado a partir de ácido 2,3-difluorofenilacético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona e 2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

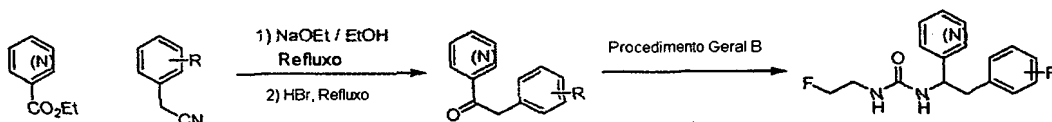
10 *2-(2,3-Difluorofenil)-1-m-tolil-etanona:* A cetona título foi obtida a partir de ácido 2,3-difluorofenilacético (10,00 g, 58,10 mmols), cloreto de tionila (8,50 mL, 116,53 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (8,50 g, 87,14 mmols), Et₃N (16,00 mL, 0,11 mol), quantidade catalítica de DMAP e cloreto de *m*-tolilmagnésio (1,0M em THF, 70,00 mL, 70,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. 15 Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 6,52 - 6,60 (m, 2 H), 6,98 - 7,09 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H).

20 *2-(2,3-Difluorofenil)-1-m-tolil-etilamina:* A amina título foi obtida a partir de 2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,20 g, 38,31 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 100,00 mL, 100,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima.

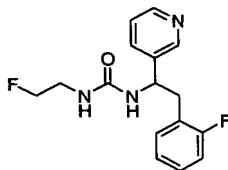
25 *1-[2-(2,3-Difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:* A uréia título foi obtida a partir de 2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (0,81 g, 5,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (0,50 g, 90% de pureza, 4,52 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os

protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,24 (q, $J=5,18$ Hz, 1 H), 4,20 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,36 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,83 - 4,95 (m, 1 H), 6,05 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,54 (t, $J=8,65$ Hz, 2 H), 6,97 - 7,10 (m, 5 H), 7,13 - 7,26 (m, 2 H).

Procedimento Geral D para a Síntese de etil uréias substituídas por fluoroetil aril piridinila:



Um etil éster do ácido (iso)nicotínico e uma fenil acetonitrila substituída (razão 1:1) foram dissolvidos em EtOH (100 mL), então etóxido de sódio (21% em EtOH, 1,0 eq.) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi refluxada por 3 horas, então esfriada para 0°C , HCl concentrado foi adicionado para ajustar a acidez para $\text{pH} = 3$. Um sólido, presumivelmente o intermediário cianocetona, foi formado e filtrado. O sólido foi então lavado com água e seco sob vácuo. Esta cianocetona foi misturada com 48% de ácido bromídrico (80 mL) e a mistura foi refluxada por 5 horas. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi basificada com hidróxido de amônio e então extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas com sulfato de magnésio e concentradas para dar a diaril cetona⁴² desejada. Esta cetona foi então convertida na amina desejada através de um intermediário oxima de acordo com o protocolo descrito no procedimento geral B. A fluoroetil uréia final foi então obtida usando esta amina e cloreto de fluoroetil amônio de acordo com o procedimento geral A.



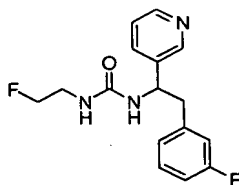
Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia:

cotínico e (2-fluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona e 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

5 *2-(2-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona*: A cetona título foi obtida a partir de etil éster do ácido nicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (2-fluorofenil)-acetonitrila (9,12 g, 67,49 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso em EtOH, 0,13 mol) e ácido bromídrico (48%, 80,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,53 (s, 2 H),
 10 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,58 (dd, $J=7,92$, 5,57 Hz, 1 H), 8,36 (dt, $J=8,14$, 1,94 Hz, 1 H), 8,81 (dd, $J=4,84$, 1,61 Hz, 1 H), 9,22 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H).

2-(2-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona (bruta), cloridrato de metoxilamina (1,20 eq.) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 5,00 eq.) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83-3,00 (m, 2 H), 4,11 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 7,75 (dd, $J=20,96$, 11,58 Hz, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,53 - 8,58 (m, $J=6,45$ Hz, 2 H), 8,79 - 8,80 (m, 1 H).

20 *1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os
 25 protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,99 (m, 2 H), 3,15 (q, $J=5,37$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,57$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,94 (q, $J=7,72$ Hz, 1 H), 6,12 (t, $J=5,86$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 2 H), 7,16 - 7,27 (m, 2 H), 7,30 (dd, $J=7,92$,
 30 4,69 Hz, 1 H), 7,63 (dt, $J=7,92$, 1,91 Hz, 1 H), 8,36 - 8,47 (m, 2 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia:

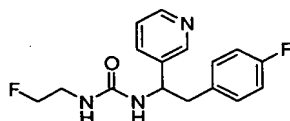
O composto do título foi gerado a partir de etil éster do ácido nicotínico comercialmente disponível e (3-fluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona e 2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-(3-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona: A cetona título foi obtida a partir de etil éster do ácido nicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (3-fluorofenil)acetonitrila (9,12 g, 67,49 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso em EtOH, 0,13 mol) e ácido bromídrico (48%, 80,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,06 (s, 2 H), 7,17 - 7,12 (m, 6 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H).

2-(3-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina: O intermediário oxima foi preparado a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona (bruta) e cloridrato de metoxilamina (6,50 g, 77,83 mmols) de acordo com o protocolo descrito no procedimento geral B. A oxima foi então dissolvida em ácido acético (10,00 mL) e Pd/C (0,80 g) foi adicionado. A mistura de reação foi hidrogenada sob 344,74 kPa (50 psi) por 14 horas, então filtrada e concentrada. O resíduo foi basificado com hidróxido de sódio 5M e extraído com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secas em carbonato de potássio e concentradas para dar o composto do título. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83 ((dd, $J = 7,04, 3,22$ Hz, 2 H), 4,07 (t, $J = 7,04$ Hz, 1 H), 6,96 - 7,08 (m, 2 H), 7,11 (td, $J=5,86, 2,64$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 (dd, $J=7,48, 5,13$ Hz, 1 H), 7,70 (ddd, $J=7,77, 2,20, 2,05$ Hz, 1 H), 8,36 (dd, $J=4,84, 1,61$ Hz, 1 H), 8,41 (t, $J=3,08$ Hz, 1 H).

1-(3-Fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia: O composto do título foi gerado a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina

- (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional, carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,94 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 3,15 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,88 (q, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,09 (t, $J=5,57$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H), 7,12 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H), 7,61 - 7,76 (m, 1 H), 8,38 - 8,49 (m, 2 H).



10 Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia:

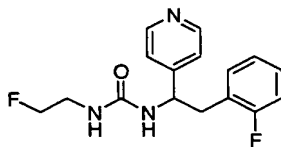
- O composto do título foi gerado a partir de etil éster de ácido nicotínico comercialmente disponível e (4-fluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona e 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

- 2-(4-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona: A cetona título foi obtida a partir de etil éster do ácido nicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (4-fluorofenil)-acetonitrila (9,12 g, 67,49 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso em EtOH, 133,93 mmols) e ácido bromídrico (48%, 80,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,46 (s, 2 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 2 H), 7,56 (dd, $J=8,06$, 4,84 Hz, 1 H), 8,34 (dt, $J=8,14$, 1,94 Hz, 1 H), 8,79 (dd, $J=4,69$, 1,47 Hz, 1 H), 9,20 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H).

- 25 2-(4-Fluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona (bruta), cloridrato de metoxilamina (6,00 g, 71,84 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 100,00 mL, 0,10 mol) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,85 (dd, $J = 7,18$, 3,37

Hz, 2 H), 4,07 (t, $J = 7,04$ Hz, 1 H), 7,01-7,15 (m, 3 H), 7,28 – 7,31 (m, 2 H), 7,70 – 7,74 (m, 1 H), 8,37 - 8,43 (m, 2 H).

5 *1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 2-(4-fluorofenil)-piridin-3-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,94 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 1 H), 3,20 - 3,28 (m, 1 H), 4,22 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,88 (q, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,10 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 6,96 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 7,22 - 7,38 (m, 1 H), 7,59 - 7,73 (m, 1 H), 8,40 (ddd, $J=11,87, 7,18, 1,76$ Hz, 2 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-uréia:

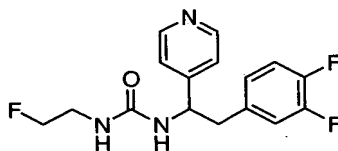
15 O composto do título foi gerado a partir de etil éster do ácido i-sonicotínico comercialmente disponível (2-fluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etanona e 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

20 *2-(2-Fluorofenil)-1-piridin-4-il-etanona*: A cetona título foi obtida de etil éster do ácido nicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (2-fluorofenil)-acetonitrila (9,00 g, 66,60 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso em EtOH, 0,13 mol) e ácido bromídrico (48%, 70,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Da-
25 dos espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,54 (s, 2 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 2 H), 7,90 - 7,94 (m, 2 H), 8,83 - 8,87 (m, 2 H).

2-(2-Fluorofenil)-1-piridin-4-il-etilamina: O intermediário oxima foi preparado a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etanoina (bruta) e cloridra-

to de metoxilamina (6,50 g, 77,83 mmols) de acordo com o protocolo descrito no procedimento geral B. A oxima foi então dissolvida em ácido trifluoracético (30,00 mL) e Pd/C (0,80 g) foi adicionado. A mistura de reação foi hidrogenada sob 344,74 kPa (50 psi) por 14 horas, então filtrada e concentrada. O resíduo foi basificado com hidróxido de sódio a 5M e extraído com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secas em carbonato de potássio e concentradas para dar o composto do título. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83-3,00 (m, 2 H), 4,11 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 7,75 (dd, J = 20,96, 11,58 Hz, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,53 - 8,58 (m, J = 6,45 Hz, 2 H), 8,79 - 8,80 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-iletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 - 3,02 (m, 2 H), 3,15 (q, J = 5,18 Hz, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 4,21 (t, J = 4,84 Hz, 1 H), 4,37 (t, J = 4,98 Hz, 1 H), 4,84 - 4,98 (m, 1 H), 6,16 (t, J = 5,42 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,02 - 7,15 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 2,35 Hz, 3 H), 8,46 (d, J = 5,28 Hz, 2 H).



Síntese de 1-[2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

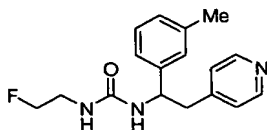
O composto do título foi gerado a partir de etil éster do ácido isonicotínico comercialmente disponível e (3,4-difluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etanona e 2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-(3,4-Difluorofenil)-1-piridin-4-il-etanona: A cetona título foi obtida de etil éster do ácido isonicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (3,4-

5 difluorofenil)-acetonitrila (9,12 g, 59,56 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso em EtOH, 133,93 mmols) e ácido bromídrico (48%, 80,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,51 (s, 2 H), 7,02 - 7,14 (m, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,91 (d, $J=4,69$ Hz, 2 H), 8,85 (d, $J=4,69$ Hz, 2 H).

10 *2-(3,4-Difluorofenil)-1-piridin-4-il-etilamina*: O intermediário oxima foi preparado a partir de 2-(3,4-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etanona (bruta) e cloridrato de metiloxima (1,5 eq.) de acordo com o protocolo descrito no procedimento geral B. A oxima foi então dissolvida em ácido trifluoracético (30,00 mL) e Pd/C (0,80 g) foi adicionado. A mistura de reação foi hidrogenada sob 344,74 kPa (50 psi) por 14 horas, então filtrada e concentrada. O resíduo foi basificado com hidróxido de sódio a 5M e extraído com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secas em carbonato de potássio e
15 concentradas para dar o composto do título. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,10 - 3,31 (m, 2 H), 4,71 (t, $J=6,74$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,56 (m, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H), 8,69 (d, $J=6,16$ Hz, 2 H), 8,84-8,87 (m, 2 H).

20 *1-[2-(3,4-Difluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia*: O composto do título foi obtido a partir de 2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com o protocolo conforme mostrado no procedimento geral A a-
25 cima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 3,15 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,37$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,89 (td, $J=8,72, 5,72$ Hz, 1 H), 6,13 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,00 (ddd, $J=6,30, 4,25, 2,35$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 4 H), 8,42 - 8,55 (m, 2 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-4-il-1-m-tolil-etil)-uréia:

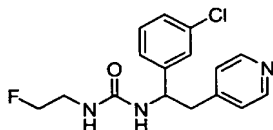
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-metilbenzoíla e 4-metilpiridina de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 2-piridin-4-il-1-m-tolil-etanona e 2-piridin-4-il-1-m-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-Piridin-4-il-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida de 3-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (30,00 mmols, bruta) e piridino-4-metilítio (preparado a partir de LDA (2,0M em THF, 18,00 mL, 36 mmols) e 4-metilpiridina (3,00 mL, 30,83 mmols) em THF a 0°C por 60 minutos) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 7,16 - 7,31 (m, 1 H), 7,48 - 7,63 (m, 1 H), 7,71 - 7,84 (m, 2 H), 7,96 - 8,08 (m, 1 H), 8,37 - 8,47 (m, 1 H), 8,47 - 8,55 (m, 2 H).

2-Piridin-4-il-1-m-tolil-etilamina: O intermediário oxima foi preparado a partir de 2-piridin-4-il-1-m-tolil-etanona (bruta) e cloridrato de metoxilamina (8,00 g, 95,78 mmols) de acordo com o protocolo descrito no procedimento geral B. A oxima foi então dissolvida em ácido trifluoracético (30,00 mL) e Pd/C (0,80 g) foi adicionado. A mistura de reação foi hidrogenada sob 344,47 kPa (50 psi) por 14 horas, então filtrada e concentrada. O resíduo foi basificado com hidróxido de sódio a 5M e extraído com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secas em carbonato de potássio e concentradas para dar o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3H), 2,89 (d, J=7,04 Hz, 2 H), 4,12 (t, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 1 H), 7,39 (ddd, J=7,77, 4,25, 1,47 Hz, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 8,41 (td, J=4,98, 2,05 Hz, 2 H), 8,58 (dd, J=5,86, 1,76 Hz, 2 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(2-piridin-4-il-1-m-tolil-etil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-piridin-4-il-1-m-tolil-etilamina (4,40 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,88 - 3,01 (m, 2 H),

3,15 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,84 - 4,96 (m, 1 H), 6,02 (t, $J=5,86$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J=13,34, 8,36$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 3 H), 8,31 - 8,43 (m, 2 H).



5 Síntese de 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

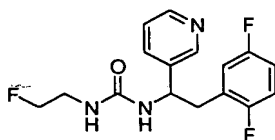
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-clorobenzoíla comercialmente disponível e 4-metilpiridina de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona e 1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

15 *1-(3-Cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona*⁴³: A cetona título foi obtida a partir de 3-cloro-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (30,00 mmols, bruta), e piridino-4-ilmetilítio (preparado a partir de DLA (2,0M em THF, 18,00 mL, 36,00 mmols) e 4-metilpiridina (3,00 mL, 30,83 mmols) em THF a 0°C por 60 minutos) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,50 (s, 2 H), 7,27 (d, $J=5,57$ Hz, 2 H), 7,56 (t, $J=7,77$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,49 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

20 *1-(3-Cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etilamina*: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (6,40 g, 27,62 mmols), cloridrato de metoxilamina (5,00 g, 59,87 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 50,00 mL, 50,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. ¹H RMN (300 MHz, Solvente) δ ppm 2,84 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H), 4,10 (t, $J=9,01$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,63 (dt, $J=7,26, 1,65$ Hz, 1 H), 8,43 (ddd, $J=12,46, 4,40, 1,61$ Hz, 2 H).

1-[1-(3-Cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etilamina (6,00 g, bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol

(1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 - 3,02 (m, 2 H), 3,15 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,24 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,89 - 5,03 (m, 1 H), 6,07 (t, $J=5,57$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=5,57$ Hz, 2 H), 7,23 - 7,38 (m, 4 H), 8,41 (d, $J=5,57$ Hz, 2 H).



Síntese de 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

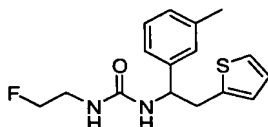
10 O composto do título foi gerado a partir de etil éster do ácido nicotínico comercialmente disponível e (2,5-difluorofenil)-acetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona e 2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

15 *2-(2,5-Difluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona:* A cetona título foi obtida a partir de etil éster do ácido nicotínico (10,00 g, 66,16 mmols), (2,5-difluorofenil)-acetonitrila (9,12 g, 67,49 mmols), etóxido de sódio (50,00 mL, 21% em peso de EtOH, 133,93 mmols) e ácido bromídrico (48%, 80,00 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D
20 descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,57 (d, $J=1,47$ Hz, 2 H), 7,14 - 7,30 (m, 3 H), 7,62 (dd, $J=7,62$, 5,28 Hz, 1 H), 8,39 (ddd, $J=8,21$, 2,05, 1,76 Hz, 1 H), 8,85 (dd, $J=4,84$, 1,61 Hz, 1 H), 9,24 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H).

25 *2-(2,5-Difluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina:* A amina título foi obtida a partir de 2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etanona (bruta), cloridrato de metoxilamina (1,2 eq.) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 5,00 eq.) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,82 - 2,98 (m, 2 H), 4,12 (t, $J=7,18$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,15 (m, 1 H), 7,29 (dd, $J=7,77$, 4,84 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,68 -

7,82 (m, 2 H), 8,40 (td, $J=5,28$, 1,76 Hz, 1 H), 8,58 (ddd, $J=3,88$, 1,83, 1,61 Hz, 1 H).

1-[2-(2,5-Difluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimida-
 5 zol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,99 (d, $J=7,33$
 10 Hz, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 3,25 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,10 (s, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,43 (s, 2 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia:

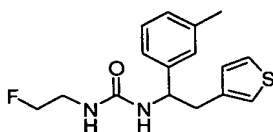
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de tiofen-2-il-acetila comercialmente disponível e brometo de *m*-tolilmagnésio de acordo
 15 com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etanona e 2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-Tiofen-2-il-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida de cloreto de tiofen-2-il-acetila (25,00 g, 155,65 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxi-
 20 lamina (20,00 g, 205,04 mmols), Et_3N (38,00 mL, 0,27 mol), quantidade catalítica de DMAP e brometo de *m*-tolilmagnésio (1,0M em THF, 200,00 mL, 0,20 mol) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ
 25 ppm 2,37 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 6,90 - 7,04 (m, 2 H), 7,10 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 7,81 - 7,86 (m, 2 H).

2-Tiofen-2-il-1-m-tolil-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etanona (5,00 g, 23,12 mmols), cloridrato de metoxi-
 lamina (3,40 g, 40,71 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00

mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 3,01 (dd, $J=6,74, 4,10$ Hz, 2 H), 3,96 (t, $J=6,89$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J=3,22$ Hz, 1 H), 6,87 (dd, $J=5,13, 3,37$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=6,74$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 3 H),
 5 7,24 - 7,28 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia: A uréia título foi obtida de 2-tiofen-2-il-m-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (2,30 g, 14,18 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,60 g, 90% de pureza, 14,47 mmols) e diisopropil
 10 etil amina (4,50 mL, 25,84 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 3,10 - 3,25 (m, 3 H), 3,25 - 3,38 (m, 1 H), 4,25 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,41 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,83 (q, $J=7,72$ Hz, 1 H), 6,12 (t, $J=5,57$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H),
 15 6,87 (dd, $J=4,98, 3,22$ Hz, 1 H), 6,97 - 7,11 (m, 3 H), 7,17 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia:

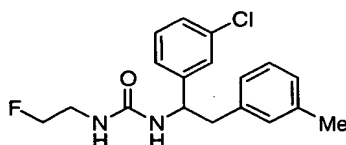
O composto do título foi gerado a partir de ácido tiofen-3-il-acético comercialmente disponível e brometo de *m*-tolilmagnésio de acordo
 20 com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 2-tiofen-3-il-1-m-tolil-etanona e 2-tiofen-3-il-1-m-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

2-Tiofen-3-il-1-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido tiofen-3-il-acético (25,00 g, 175,83 mmols), cloreto de tionila (15,00
 25 mL, 205,64 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (20,00 g, 205,04 mmols), Et_3N (38,00 mL, 0,27 mol), quantidade catalítica de DMAP e brometo de *m*-tolilmagnésio (1,0M em THF, 200,00 mL, 200.00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. ^1H RMN (300 MHz, Solvente) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 7,00 (d, $J=4,98$

Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,77 - 7,90 (m, 2 H).

2-Tiofen-3-il-1-m-tolil-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 2-tiofen-3-il-1-m-tolil-etanona (5,00 g, 23,12 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,40 g, 40,71 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 4,00 (dd, $J=7,48, 6,30$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J=6,16$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 8,56 (dd, $J=5,86, 1,76$ Hz, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(2-tiofen-3-il-1-m-tolil-etil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 2-tiofen-3-il-1-m-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,65 g, 10,17 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,10 g, 90% de pureza, 9,95 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 17,22 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,92 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H), 3,18 (q, $J=4,98$ Hz, 1 H), 3,23 - 3,37 (m, 1 H), 4,24 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,40 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,84 (q, $J=7,52$ Hz, 1 H), 6,07 (t, $J=5,57$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 4 H), 7,16 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=4,40, 2,93$ Hz, 1 H).



Síntese de 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia:

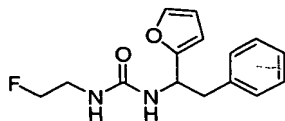
O composto do título foi gerado a partir de ácido *m*-tolil-acético comercialmente disponível de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Os intermediários 1-(3-cloro-fenil)-2-*m*-tolil-etanona e 1-(3-cloro-fenil)-2-*m*-tolil-etilamina foram isolados e caracterizados.

1-(3-Cloro-fenil)-2-m-tolil-etanona: A cetona título foi obtida a partir de ácido *o*-tolil-acético (5,00 g, 33,30 mmols), cloreto de tionila (5,00 mL, 68,55 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (5,00 g, 51,26 mmols), Et_3N (20,00 mL, 0,14 mol), quantidade catalítica de DMAP e brometo de 3-

clorofenilmagnésio (0,5M em THF, 50,0 mL, 25,00 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento C descrito acima.

5 *1-(3-Cloro-fenil)-2-m-tolil-etilamina*: A amina título foi obtida de 1-(3-cloro-fenil)-2-m-tolil-etanona (bruta, tomada da reação anterior), cloridrato de metoxilamina (3,50 g, 41,91 mmols) e $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,66 – 2,81 (m, 2 H), 4,30 (s amplo, 1 H), 6,93 – 7,44 (m, 8 H).

10 *1-[1-(3-Cloro-fenil)-2-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia*: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-cloro-fenil)-2-m-tolil-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonildiidimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,18 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,87 – 2,90 (m, 2 H), 3,16 (q, $J=5,08$ Hz, 1 H), 3,25 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,22 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 4,86 (q, $J=7,92$ Hz, 1 H), 6,09 (t, $J=5,72$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,00 – 7,12 (m, 4 H), 7,16 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), 7,22 – 7,35 (m, 3 H).



20 Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(1-furan-2-il-2-feniletil)-uréia:

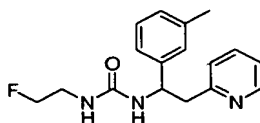
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 2-furoíla comercialmente disponível e brometo de benzilmagnésio de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-furan-2-il-2-fenil-etanona e 1-furan-2-il-2-feniletilamina foram isolados e caracterizados.

25 *1-Furan-2-il-2-fenil-etanona*⁴⁴: A cetona título foi obtida a partir de cloreto de 2-furoíla (10,00 mL, 101,43 mmols), *N,O*-dimetil-hidroxilamina (15,00 g, 153,78 mmols), Et_3N (38,00 mL, 0,27 mol), quantidade catalítica de DMAP e brometo de benzilmagnésio (2,0M em THF, 100,00 mL, 0,20 mol) de acordo com os protocolos mostrados no procedimento geral B descrito

acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,14 (s, 2 H), 6,72 (dd, $J=3,66$, 1,61 Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 5 H), 7,60 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

5 *1-Furan-2-il-2-feniletilamina*⁴⁵: A amina título foi obtida a partir de 1-furan-2-il-2-fenil-etanona (5,00 g, 26,85 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,40 g, 40,71 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 60,00 mL, 60,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,76 (s amplo, 2 H), 2,80 (dd, $J=13,19$, 7,62 Hz, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 4,03 (t, $J=6,89$ Hz, 1 H), 6,11 (d, $J=3,22$ Hz, 1 H), 6,31 (dd, $J=3,08$, 1,91 Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 3 H), 7,51 (s, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(1-furan-2-il-2-feniletil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-furan-2-il-2-feniletilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropil etil amina (3,00 mL, 17,22 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,90 - 3,05 (m, 2 H), 3,19 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,34 (m, 1 H), 4,24 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,40 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,91 - 5,01 (m, 1 H), 6,05 - 6,16 (m, 2 H), 6,32 (dd, $J=3,22$, 1,76 Hz, 1 H), 6,40 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,07-7,09 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 3 H), 7,55 (s, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia:

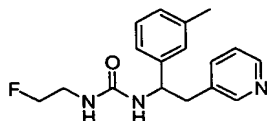
O composto do título foi gerado a partir de cloreto de 3-metilbenzoíla comercialmente disponível e 2-metilpiridina de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-2-il-etanona e 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-2-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

*1-(3-Metil-fenil)-2-piridin-2-il-etanona*⁴⁶: A cetona título foi obtida a partir de 3-metil-*N*-metóxi-*N*-metil-benzamida (5,50 g, 30,83 mmols) e piri-

dino-2-ilmetilítio (preparado a partir de LDA (2,0M em THF, 20,00 mL, 40,00 mmols) e 3-metilpiridina (3,00 mL, 30,83 mmols) em THF a 0°C por 60 minutos) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral C descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 7,10 - 7,43 (m, 5 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 8,38-8,46 (m, 1 H).

1-(3-Metil-fenil)-2-piridin-2-il-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-2-il-etanona (5,00 g, 23,67 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,20 g, 38,31 mmols) e $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0M em THF, 100,00 mL, 100,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,91 (d, $J=1,76$ Hz, 2 H), 4,20 (t, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=6,74$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 5 H), 7,61 (td, $J=7,62, 1,76$ Hz, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(2-piridin-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-3-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, pureza de 90%, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,03 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 3,13 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,22 (q, $J=5,37$ Hz, 1 H), 4,20 (t, $J=5,13$ Hz, 1 H), 4,35 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 5,05 (q, $J=7,52$ Hz, 1 H), 6,06 (t, $J=5,86$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J=11,73, 7,62$ Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 3 H), 7,61 (td, $J=7,62, 1,76$ Hz, 1 H), 8,45 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-3-il-1-m-tolil-etil)-uréia:

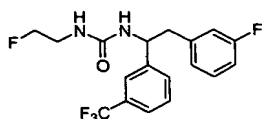
O composto do título gerado a partir de cloreto de 3-metilbenzoíla comercialmente disponível e 3-metilpiridina de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Os intermediários 1-(3-metil-fenil)-2-

piridin-3-il-etanona e 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-2-il-etilamina foram isolados e caracterizados.

5 *1-(3-Metil-fenil)-2-piridin-3-il-etanona*: A cetona título foi obtida a partir de 3-metil-N-metóxi-N-metil-benzamida (5,50 g, 30,69 mmols) e piridin-3-ilmetillítio (preparado de LDA (2,0M em THF, 20,00 mL, 40,00 mmols) e 3-metilpiridina (3,00 mL, 30,89 mmols) em THF a 0°C por 60 minutos) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ PPM 3,22 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,53-7,69 (m, 2H), 10 7,84-7,88 (m, 1H), 8,34-8,45 (m, 2H).

1-(3-Metil-fenil)-2-piridin-3-il-etilamina: A amina título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-3-il-etanona (5,00 g, 23,67 mmols), cloridrato de metoxilamina (3,20 g, 38,31 mmols) e BH₃·THF (1,0M em THF, 100,00 mL, 100,00 mmols) de acordo com o procedimento geral B descrito acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,22 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,96-7,26 (m, 6 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 8,26-8,34 (m, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-(2-piridin-3-il-1-m-tolil-etil)-uréia: A uréia título foi obtida a partir de 1-(3-metil-fenil)-2-piridin-3-il-etilamina (bruta, tomada da etapa anterior sem purificação adicional), carbonil diimidazol (1,62 g, 10,00 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (1,00 g, 90% de pureza, 9,05 mmols) e diisopropiletil amina (3,00 mL, 16,81 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A acima. Dados espectroscópicos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,84 - 2,98 (m, 2 H), 25 3,14 (q, J=5,28 Hz, 1 H), 3,24 (q, J=5,28 Hz, 1 H), 4,20 (t, J=5,13 Hz, 1 H), 4,36 (t, J=5,13 Hz, 1 H), 4,79 - 4,89 (m, 1 H), 6,03 (t, J=5,72 Hz, 1 H), 6,51 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,13 - 7,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 8,31 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J=4,84, 1,61 Hz, 1 H).



Síntese de 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-uréia:

O composto do título foi obtido a partir do metil éster do ácido 3-trifluormetilbenzóico e 3-fluorofenilacetonitrila de acordo com o procedimento geral D descrito acima. Os intermediários 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona, 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona O-metil-oxima e 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etilamina foram separados e caracterizados.

2-(3-Fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona: 3,44 g do composto do título foram obtidos de metil éster do ácido 3-trifluormetil-benzóico (15,00 g, 0,27 mol), (3-fluorofenil)acetonitrila (9,40 g, 73,70 mmols), NaOEt (56,00 mL, 28% em peso de EtOH, 0,15 mmol) e HBr (48%, 40 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,34 (s, 2 H), 7,05 - 7,15 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 1 H), 8,21 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 8,27 - 8,32 (m, 1 H).

2-(3-Fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona O-metil-oxima: 2,73 g (72%) do composto do título foram obtidos a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona (3,44 g, 12,20 mmols), cloridrato de metoxilamina (2,04 g, 24,40 mmols) e piridina (3,0 mL) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento D descrito acima. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,04 (s, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 6,96 - 7,23 (m, 4 H), 7,43 (t, $J=7,92$, 7,04 Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

2-(3-Fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etilamina: A uma solução de 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona O-metil-oxima (1,00 g, 3,20 mmols) em Et_2O a 0°C foi adicionado LAH (1,0M em THF, 3,20 mL, 3,20 mmols). A mistura de reação foi agitada por alguns minutos e então refluxada por 30 horas. A mistura resultante foi esfriada para 0°C e extinta com algumas gotas de H_2O . A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite, concentrada e purificada através de cromatografia usando hexano:EtOAc (1:1) como eluente para dar 470 mg do composto do título desejado. Dados espectroscópicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 - 1,62 (m, 2

H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 6,99 - 7,11 (m, 3 H), 7,16 - 7,27 (m, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,52 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H).

1-(2-Fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-

- 5 *uréia*: A uréia título foi produzida a partir de 2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-etilamina (0,47 g, 1,70 mmols), carbonil diimidazol (0,27 g, 1,66 mmols), cloridrato de fluoroetil amina (165,3 mg, 90% de pureza, 1,50 mmol) e diisopropil etila amina (580 μ L, 3,33 mmols) de acordo com os protocolos conforme mostrado no procedimento geral A. Dados espectroscópicos: ^1H
- 10 RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,01-(d, $J=7,33$ Hz, 2 H), 3,19 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 3,28 (q, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,23 (t, $J=5,28$ Hz, 1 H), 4,40 (t, $J=4,98$ Hz, 1 H), 5,05 (q, $J=8,21$, 7,62 Hz, 1 H), 6,17 (t, $J=5,57$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 7,49 - 7,61 (m, 4 H).

Dados Biológicos

15 Ensaio de Seleção de Receptor e Tecnologia de Amplificação (RSAT)

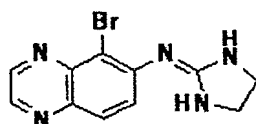
O ensaio RSAT mede uma perda mediada por receptor de inibição de contato que resulta em proliferação seletiva de células contendo receptor em uma população mista de células confluentes. O aumento em número celular é avaliado com um gene marcador transfectado apropriado tal

20 como β -galactosidase, cuja atividade pode ser facilmente medida em um formato de 96 cavidades. Receptores que ativam a proteína G, Gq, elicitam esta resposta. Receptores Alfa2, que normalmente acoplam à G_i , ativam a resposta de RSAT quando co-expressos com uma proteína Gq híbrida que tem um domínio de reconhecimento de receptor G_i , chamado Gq/i5.

25 Células NIH-3T3 são plaqueadas em uma densidade de 2×10^6 células em placas de 15 cm e mantidas em meio da Eagle modificado com da Dulbecoo suplementado com soro bovino a 10%. Um dia mais tarde, as células foram co-transfectadas através de precipitação de fosfato de cálcio com plasmídeos de expressão de mamífero codificando p-SV- β -

30 galactosidase (5-10 μ g), receptor (1-2 μ g) e proteína G (1-2 μ g). 40 μ g de DNA de esperma de salmão podem ser também incluídos na mistura de transfecção. Meio fresco é adicionado no dia seguinte e 1-2 dias depois, as

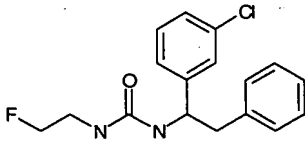
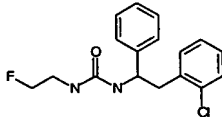
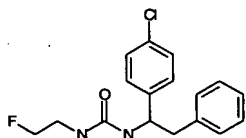
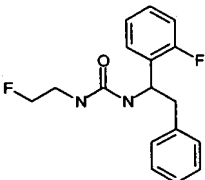
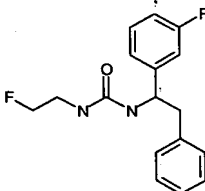
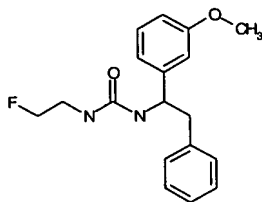
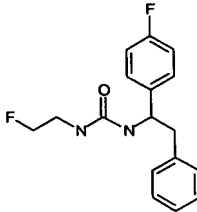
células são coletadas e congeladas em 50 alíquotas de ensaio. As células são descongeladas e 100 µl adicionados a alíquotas de 100 µl de várias concentrações de fármacos em triplicata em uma placa de 96 cavidades. As incubações continuam 72-96 horas a 37°C. Após lavagem com solução salina tamponada com fosfato, atividade da enzima β-galactosidase é determinada adicionando 200 µl do substrato cromogênico (consistindo em 3,5 mM de o-nitrofenil-β-D-galactopiranosídeo e 0,5% de nonidet P-40 em solução salina tamponada com fosfato), incubação da noite para o dia a 30°C e medição da densidade óptica a 420 nm. A absorbância é uma medida de atividade de enzima, que depende do número de célula e reflete uma proliferação celular mediada por receptor. A eficácia ou atividade intrínseca é calculada como uma razão do efeito máximo do fármaco para o efeito máximo de um agonista integral padrão para cada subtipo de receptor. Brimonidina, também chamada UK14304, cuja estrutura química é mostrada abaixo, é usada como o agonista padrão para os receptores alfa 2A, alfa 2B e alfa 2C. A EC₅₀ é a concentração na qual o efeito do fármaco é metade de seu efeito máximo.

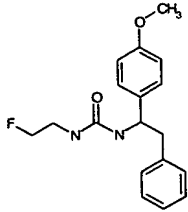
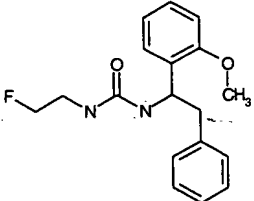
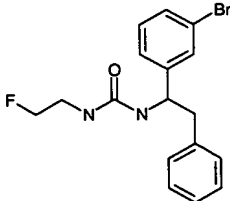
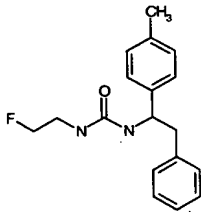
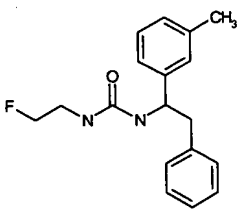
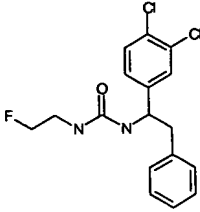


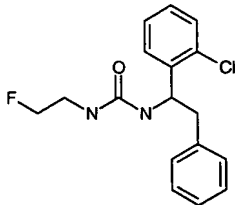
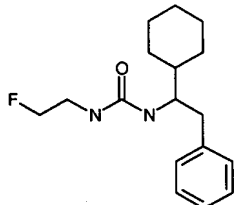
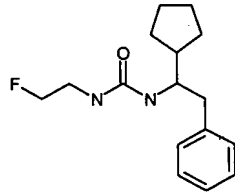
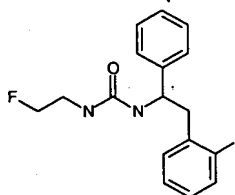
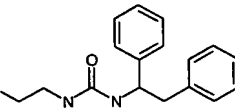
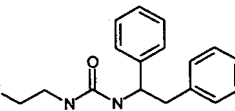
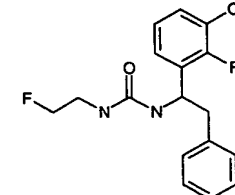
brimonidina

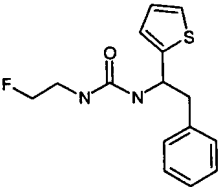
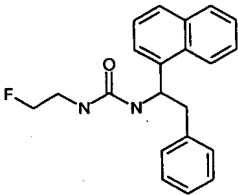
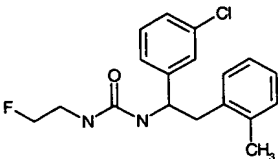
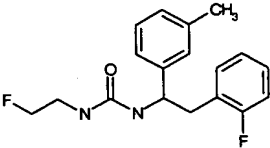
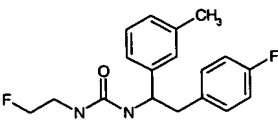
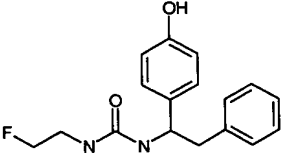
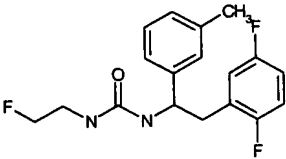
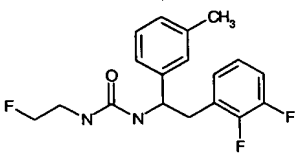
Os resultados do ensaio RSAT com vários compostos exemplares da invenção são descritos na Tabela 1 acima junto com as fórmulas químicas desses compostos exemplares. Valores EC₅₀ são nanomolares. NA significa (não-ativo) em concentrações de menos do que 10 micromolares. AI significa “atividade intrínseca”.

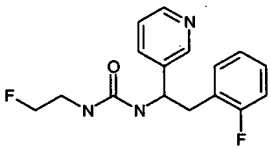
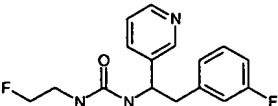
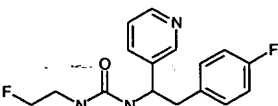
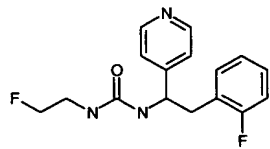
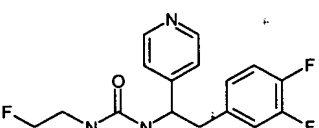
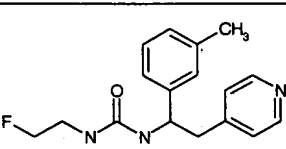
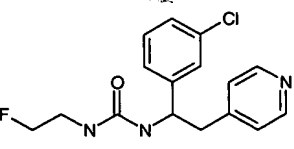
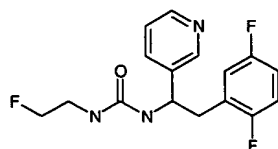
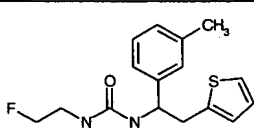
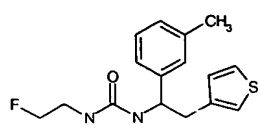
Composto	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	não ativo		33,8	0,96	345	0,32

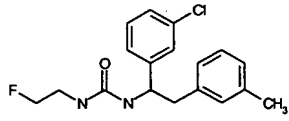
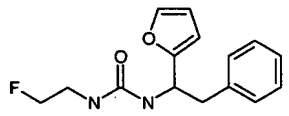
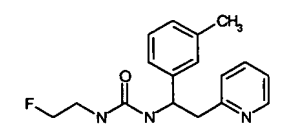
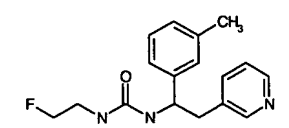
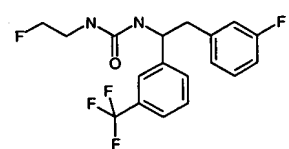
	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
Composto	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	não ativo		29,3	0,92	não ativo	
	não ativo		606	0,63	não ativo	
	não ativo		177	0,55	não ativo	
	2140	0,35	103	0,79	101	0,31
	836	0,31	53,5	0,96	511	0,48
	não ativo		959	0,84	não ativo	
	não ativo		299	0,71	não ativo	

	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
Composto	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	não ativo		1060	0,3	não ativo	
	não ativo		51,2	0,88	78,9	0,42
	não ativo		173	0,86	não ativo	
	não ativo		218	0,53	não ativo	
	não ativo		29,8	0,91	não ativo	
	não ativo		488	0,69	não ativo	

	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
Composto	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	não ativo		407	0,64	700	0,34
	não ativo		640	0,33	não ativo	
	não ativo		378	0,6	não ativo	
	não ativo		12,9	0,96	não ativo	
	não ativo		26	0,95	não ativo	
	não ativo		51,3	0,93	não ativo	
	não ativo		138	1,0	não ativo	

Composto	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	346	0,35	28,5	0,99	119	0,35
	não ativo		160	0,77	não ativo	
	não ativo		26,8	0,94	787	0,38
	não ativo		13,8	1,02	não ativo	
	não ativo		42,9	0,88	não ativo	
	não ativo		146	0,82	não ativo	
	não ativo		21,3	1,02	não ativo	
	não ativo		20,5	1,02	não ativo	

	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
Composto	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	não ativo		747	0,78	não ativo	
	não ativo		1990	0,41	não ativo	
	não ativo		2780	0,49	não ativo	
	não ativo		2120	0,53	não ativo	
	não ativo		3620	0,44	não ativo	
	341	0,44	37,7	1,1	não ativo	
	368	0,57	30,7	1,32	não ativo	
	não ativo		611	1,02	não ativo	
	não ativo		37	1,08	não ativo	
	não ativo		63,4	1,0	não ativo	

	Alfa 2A		Alfa 2B		Alfa 2C	
Composto	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	70,4	0,35	5,99	0,9	não ativo	
	não ativo		513	0,77	não ativo	
	não ativo		135	0,87	não ativo	
	não ativo		53,2	0,95	não ativo	
	não ativo		84,2	0,84	não ativo	

Os átomos de hidrogênio que estão presentes nos átomos de nitrogênio uréia são omitidos nas estruturas na tabela.

A descrição acima detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados para praticar a presente invenção e representa o melhor modo compreendido. No entanto, é aparente para um versado na técnica que compostos adicionais com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de uma maneira análoga, e que os compostos descritos podem ser também obtidos a partir de compostos de partida diferentes através de reações químicas diferentes. Similarmente, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e usadas com substancialmente o mesmo resultado. Então, por mais detalhado o acima possa parecer no texto, ele não deve ser tomado como limitante do escopo geral disto; pelo contrário, o âmbito da presente invenção deve ser governado apenas pela construção legal das reivindicações apensas.

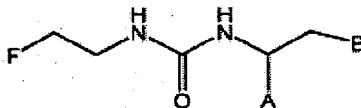
Referências

- Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tet. Letters* 1981, 22, 3815-3818.
- ² Gallagher, T. F. e outros, *Bioorganic Med. Chem.* 1997, 5, 49-64.
- ³Jenkins, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 703-706.
- 5 ⁴ Turnbull, K.; Sun, C.; Krein, D. M. *Tet. Letters* 1998, 39, 1509-1512.
- ⁵ Jenkins, S. S.; Richardson, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 1618-1621.
- ⁶ Gee, K. R. e outros, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1938-1946.
- ⁷ Moffett, R. B.; Hester, J. B. *J. Med. Chem.* 1972, 15, 1243-1247.
- ⁸Gallagher, Timothy F.; Seibel, George L.; Kassis, Shouki; Laydon, Jeffrey T.; Blumenthal, Mary Jane e outros,; BMECEP; *Bioorg. Med. Chem.*; EN; 5; 1; 1997; 49-64.
- 10 ⁹ Schneider, M. R.; von Angerer E.; Schonenberger, H.; Michel, R. Th.; Fortmeyer, H. P. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1070-1077.
- ¹⁰Clader, J. W. e outros, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1600-1607.
- ¹¹Callahan, J. F. e outros, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 999-1001.
- 15 ¹² Hashimoto, H.; Imamura, K.; Haruta, J.; Wakitani, K. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1511-1517.
- ¹³Gyenes, F.; Bergmann, K. E.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2824-2828.
- ¹⁴ Cooper, D.J.; Owen, L.N. *J. Chem. Soc. C* 1966, 533-540.
- ¹⁵ Anstead, Gregory M.; Peterson, Chad S.; Pinney, Kevin G.; Wilson, Scott R.; Katzenellenbogen, John A. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2726-2734.
- 20 ¹⁶Turnbull, Kenneth; Sun, Congcong; Krein, Douglas M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1509-1512.
- ¹⁷Jenkins *J. Am. Chem. Soc.* 1932, 54, 1155-1161.
- ¹⁸ Gee, Kyle R.; Barmettler, Peter; Rhodes, Michael R.; McBurney, Robert N.; Reddy, N. Laxma e outros, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1938-1946.
- 25 ¹⁹ Gallagher, Timothy F.; Seibel, George L.; Kassis, Shouki; Laydon, Jeffrey T.; Blumenthal, Mary Jane; e outros, *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 49-64.
- ²⁰ Kawase e outros, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1958, 31, 691.
- ²¹Clader, John W.; Berger, Joel G.; Burrier, Robert E.; Davis, Harry R.; Domalski, Martin; e outros, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1600-1607.
- 30 ²²Christy, M.E. e outros, *J. Med. Chem.* 1977, 20, 421-430.
- ²³Turnbull, Kenneth; Sun, Congcong; Krein, Douglas M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39,

- 1509-1512.
- ²⁴ Karaman, Rafik; Fry, James L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 941-944.
- ²⁵ Gyenes, Ferenc; Bergmann, Kathryn E.; Welch, John T. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2824 – 2828.
- 5 ²⁶ Ottosen, Erik Rytter; Soerensen, Morten Dahl; Bjoerkling, Fredrik; Skak-Nielsen, Tine; Fjording, Marianne Scheel; Aaes, Helle; Binderup, Lise *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5651 – 5662.
- ²⁷ Otter; Shriner *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 887-888.
- ²⁸ Dainippon Pharm.; BE 845638 1977; *Chem. Abstr.* 88, 22977.
- 10 ²⁹ Jenkins; Richardson *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 1618-1619.
- ³⁰ Inaba, Shin-ichi; Rieke, Reuben D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1373-1381.
- ³¹ Ghosh, P. e outros, *Arzneim. Forsch.* 1978, 28, 1561-1564.
- ³² Selikson; Watt *J. Org. Chem.* 1975, 40, 267.
- ³³ Sternbach e outros, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3781-3786.
- 15 ³⁴ Fischer e outros, *J. Chem. Soc.* 1962, 3318-3319.
- ³⁵ Gee, Kyle R.; Barmettler, Peter; Rhodes, Michael R.; McBurney, Robert N.; Reddy, N. Laxma; e outros, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1938-1946.
- ³⁶ Ott; *Org. Synth. Isotopes* 1958, 152.
- ³⁷ Hill; Brooks *J. Org. Chem.* 1958, 23, 1289-1290.
- 20 ³⁸ Hecht, S.S. e outros, *J. Med. Chem.* 1978, 21, 38-44.
- ³⁹ Breon & Co. US 2711428 1948.
- ⁴⁰ Moffett, R. B.; Hester, J. B. *J. Med. Chem.* 1972, 15, 1243-1247.
- ⁴¹ Dankowa e outros, *Zh. Obshch. Khim.* 1951, 21, 787-795; engl. páginas 867-875.
- ⁴² Clader, John W.; Berger, Joel G.; Burrier, Robert E.; Davis, Harry R.; Domalski, Martin; e outros, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1600-1607.
- 25 ⁴³ Stefanidis, Dimitrios; Bunting, John W. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3163-3168.
- ⁴⁴ Fontana, Antonella; O'Ferrall, Rory A. More *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 12, 2453-2460.
- ⁴⁵ Demir, Ayhan S.; Sesenoglu, Oezge; Uelkue, Dincer; Arici, Cengiz *Helv. Chim. Acta* 2003, 86, 91 – 105.
- 30 ⁴⁶ Kolehmainen, Erkki; Osmialowski, Borys; Nissinen, Maija; Kauppinen, Reijo; Gawinecki, Ryszard *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2000, 11, 2185 – 2191.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

- 5 em que A é cicloalquila, arila ou heteroarila;
A é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo;
A é substituído ou não-substituído; e
se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis
- 10 consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e
cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio; e
B é arila ou heteroarila,
B é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou
- 15 um bicíclico fundido do mesmo;
B é substituído ou não-substituído; e
se B for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis
consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e
cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio.
- 20 nio.
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é cicloexila, ciclopentila, fenila, tienila, naftila, piridinila ou furila e A é substituído ou não-substituído.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que B é
- 25 fenila, piridinila ou tienila e B é substituído ou não-substituído.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que A é substituído ou não-substituído, e se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes independentemente selecionados de Cl, F, CF₃, OCH₃, Br, CH₃ e OH.

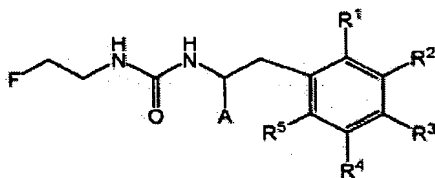
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que B é substituído ou não-substituído, e se B for substituído, ele tem um ou mais substituintes independentemente selecionados de Cl, F, CF₃, OCH₃, Br, CH₃ e OH.

5 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo consistindo em

- 1-(1,2-difeniletil)-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 10 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 15 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3-bromofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
- 20 1-[1-(3,4-diclorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-[1-(2-clorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(1-cicloexil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(1-ciclopentil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- 25 *N*-(2-fluoroetil)-*N'*-[2-(3-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(1-naftil)-2-feniletil]uréia;
- 30 1-[1-(3-clorofenil)-2-(2-metilfenil)etil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;

- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-hidróxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-[2-(2,3-difluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 5 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-uréia;
 1-[2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 10 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-4-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 15 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-*m*-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(1-furan-2-il-2-feniletil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-2-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-3-il-1-*m*-tolil-etil)-uréia; e
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-uréia;
- 20 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um tautômero do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, representado ainda pela fórmula

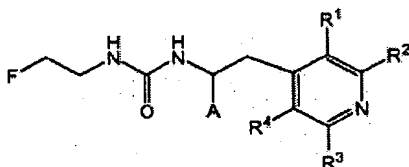


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

- 25 em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, represen-

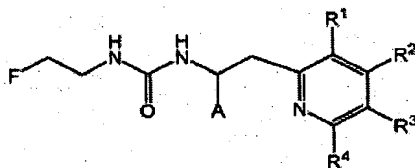
tado ainda pela fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo
ou um pró-fármaco do mesmo;

em que R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila,
5 O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-
butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

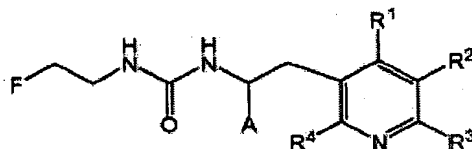
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, represen-
tado ainda pela fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo
10 ou um pró-fármaco do mesmo;

em que R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente Cl, F, CF₃, O-
metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropi-
la, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, repre-
15 sentado ainda pela fórmula

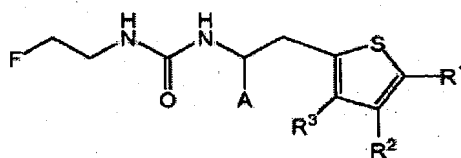


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo
ou um pró-fármaco do mesmo;

em que R¹, R², R³ e R⁴ são independentemente Cl, F, CF₃, O-
metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropi-
20 la, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, repre-

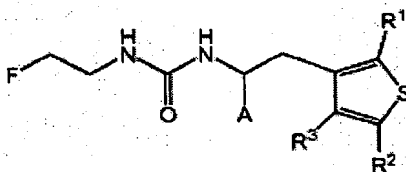
sentado ainda pela fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

- em que R^1 , R^2 e R^3 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, representado ainda pela fórmula



- ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

em que R^1 , R^2 e R^3 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

13. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de dor crônica.

14. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de alodinia.

15. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de espasticidade muscular.

16. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em

qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de diarreia.

17. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de dor neuropática.

5 18. Método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de dor visceral.

19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento
10 de dor crônica.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento de alodinia.

21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das
15 reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento de espasticidade muscular.

22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento de diarreia.

20 23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor neuropática.

24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na fabricação de um medicamento para o tratamento
25 de dor visceral.

25. Medicamento compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

26. Forma de dosagem compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

30 27. Composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

RESUMO

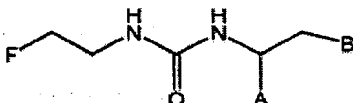
Patente de Invenção: "FLUOROETIL URÉIAS TERAPÊUTICAS".

5 A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deles ou um tautômero deles, em que A e B são conforme aqui descrito, são úteis para o tratamento de condições afligindo mamíferos.

Novo quadro reivindicatório (total de 15 reivindicações), para
processamento na Fase Nacional Brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

5 onde A é cicloalquila, arila ou heteroarila;

A é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo;

A é substituído ou não-substituído; e

10 se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e

cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio; e

B é arila ou heteroarila,

B é um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou um bicíclico fundido do mesmo;

15 B é substituído ou não-substituído; e

se B for substituído, ele tem um ou mais substituintes estáveis consistindo em C, N, O, S, P, F, Cl, Br e H; e

cada substituinte tem 1, 2, 3 ou 4 átomos que não são hidrogênio.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é cicloexila, ciclopentila, fenila, tienila, naftila, piridinila ou furila e A é substituído ou não-substituído.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que B é fenila, piridinila ou tienila e B é substituído ou não-substituído.

25 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A é substituído ou não-substituído, e se A for substituído, ele tem um ou mais substituintes independentemente selecionados de Cl, F, CF_3 , OCH_3 , Br, CH_3 e OH.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

caracterizado pelo fato de que B é substituído ou não-substituído, e se B for substituído, ele tem um ou mais substituintes independentemente selecionados de Cl, F, CF₃, OCH₃, Br, CH₃ e OH.

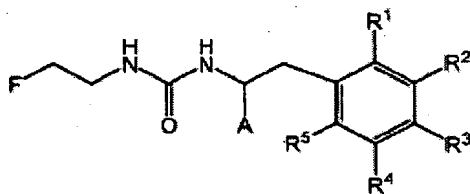
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em

- 1-(1,2-difeniletil)-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-[1-(4-cloro-fenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 10 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metóxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-[2-(2-cloro-fenil)-1-feniletil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-fluorofenil)-2-feniletil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3-bromofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(3-metilfenil)-2-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3,4-diclorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 20 1-[1-(2-clorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(1-cicloexil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(1-ciclopentil-2-feniletil)-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- N*-(2-fluoroetil)-*N'*-[2-(3-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- 25 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-feniletil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-fenil-1-(2-tienil)etil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(1-naftil)-2-feniletil]uréia;
- 1-[1-(3-clorofenil)-2-(2-metilfenil)etil]-3-(2-fluoroetil)uréia;
- 30 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-*m*-tolil-etil]-uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;
- 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-*m*-toliletil]uréia;

- 1-(2-fluoroetil)-3-[1-(4-hidróxi-fenil)-2-feniletil]-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-[2-(2,3-difluorofenil)-1-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 5 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(4-fluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(2-fluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-uréia;
 1-[2-(3,4-difluorofenil)-1-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-4-il-1-m-tolil-etil)-uréia;
 10 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-[2-(2,5-difluorofenil)-1-piridin-3-il-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-tiofen-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia;
 1-[1-(3-cloro-fenil)-2-m-tolil-etil]-3-(2-fluoroetil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(1-furan-2-il-2-feniletil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-2-il-1-m-tolil-etil)-uréia;
 1-(2-fluoroetil)-3-(2-piridin-3-il-1-m-tolil-etil)-uréia; e
 1-(2-fluoroetil)-3-[2-(3-fluorofenil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-uréia;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um tautômero do mesmo.

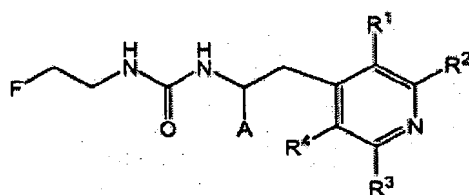
- 20 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

- 25 onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula

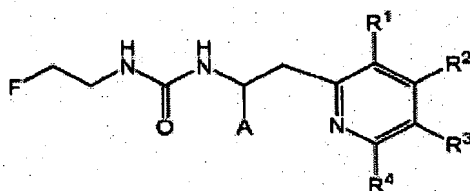


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

5

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula

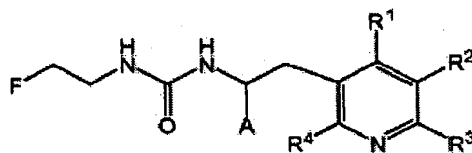


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

10

onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula



15

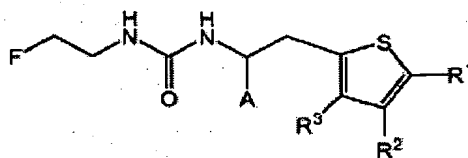
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente Cl, F, CF_3 , O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO_2 .

20

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracte-

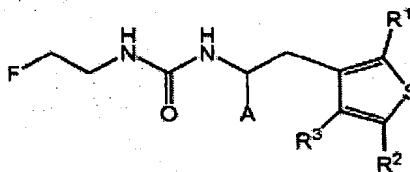
rizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

- 5 onde R¹, R² e R³ são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de ser representado ainda pela fórmula



- 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um tautômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

onde R¹, R² e R³ são independentemente Cl, F, CF₃, O-metila, O-etila, O-*n*-propila, O-isopropila, Br, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *t*-butila, OH ou NO₂.

- 15 13. Método, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para o tratamento de dor crônica, alodinia, espasticidade muscular, diarreia, dor neuropática e dor visceral.

- 20 14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor crônica, alodinia, espasticidade muscular, diarreia, dor neuropática e dor visceral.

15. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.