

(11) Número de Publicação: **PT 1409468 E**

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

(51) Classificação Internacional:

**C07D 295/20** (2007.10) **C07C 279/18** (2007.10)  
**A61K 31/155** (2007.10) **A61K 31/495** (2007.10)  
**A61P 3/00** (2007.10) **C07D 309/14** (2007.10)  
**C07D 213/40** (2007.10) **C07D 213/82** (2007.10)  
**C07D 233/54** (2007.10) **C07D 243/08** (2007.10)  
**C07D 241/42** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2001.08.31**

(30) Prioridade(s): **2000.08.31 US 230565 P**  
**2000.11.06 US 245579 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.11.12**  
**019/2009**

(73) Titular(es):

**NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.**  
**4560 HORTON STREET EMERYVILLE, CA 94608**  
**US**

(72) Inventor(es):

**KIRK JOHNSON** **US**  
**PAUL A. RENHOWE** **US**  
**DANIEL CHU** **US**  
**DAVID DUHL** **US**  
**RUSTUM BOYCE** **US**

(74) Mandatário:

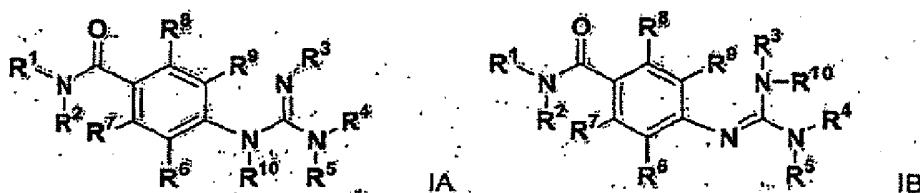
**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **GUANNIDINOBENZAMIDAS COMO AGONICTAS DE MC4-R**

(57) Resumo:

## RESUMO

## "GUANIDINOBENZAMIDAS COMO AGONISTAS DE MC4-R"



Os compostos de fórmulas gerais (IA) e (IB) são novos compostos em que as variáveis R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> possuem os exactos significados apresentados na presente memória descritiva. Tais compostos têm aplicabilidade no tratamento de doenças tais como a obesidade e a diabetes de tipo II, e podem preparar-se sob a forma de formulações farmacêuticas em associação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

## DESCRIÇÃO

### "GUANIDINOENZAMIDAS COMO AGONISTAS DE MC4-R"

A presente invenção diz respeito a agonistas do receptor tipo 4 de melanocortina ou receptor de melanocortina-4 (MC4-R) e a composições que os contêm. Descrevem-se igualmente na presente memória descritiva processos para a sua preparação. A presente invenção refere-se igualmente à utilização de compostos apresentados na presente memória descritiva para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas pelo receptor tipo 4 de melanocortina, tais como a obesidade ou a diabetes, mediante activação do receptor tipo 4 de melanocortina.

As melanocortinas são produtos peptídicos que resultam de processamento pós-translacional de pró-opiomelanocortina e são conhecidos por exercerem uma ampla série de actividades fisiológicas. As melanocortinas naturais incluem os diferentes tipos de hormona estimulante/estimuladora de melanócitos ( $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH) e de ACTH. Destas, as  $\alpha$ -MSH e ACTH são consideradas como sendo as melanocortinas endógenas principais.

As melanocortinas medeiam os seus efeitos através dos receptores da melanocortina (MC-Rs), uma subfamília de receptores acoplados à proteína G. Existem pelo menos cinco subtipos diferentes de receptores (MC1-R a MC5-R). O MC1-R medeia a pigmentação do cabelo e da pele, o MC2-R medeia os efeitos da ACTH sobre a esteroidogénese na glândula supra-renal. Os MC3-R e MC4-R são expressos predominantemente no cérebro. O MC5-R é considerado como desempenhando um papel no sistema glandular exócrino.

O receptor tipo 4 de melanocortina (MC4-R) é um receptor transmembrana com sete extensões que atravessam a membrana ou receptor sete transmembranar ("seven-transmembrane receptor"). O (MC4-R) pode participar na modulação do fluxo de informação visual e sensorial, coordenar aspectos de controlo somatomotor, e/ou participar na modulação do fluxo autonómico para o coração. K.G. Mountjoy et al., *Science*, 257:1248-125 (1992). Significativamente, a inactivação deste receptor por condução até ao alvo genético ("gene targeting") resultou em murganhos que desenvolveram um início de maturidade de síndrome da obesidade associada com hiperfagia, hiperinsulinémia e hiperglicemia. D. Husznar et al., *Cell*, 88(1):131-41 (1997). O MC4-R tem também sido implicado noutros estados de doença que incluem perturbações erécteis, perturbações cardiovasculares, danos ou perturbações neuronais, inflamação, febre, perturbações cognitivas e perturbações do comportamento sexual. M. E. Hadley e C. Haskell-Luevano, The proopiomelanocortin system, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 885:1 (1999).

Além disso, as observações associadas com os antagonistas endógenos de MCx-R indicam que o MC4-R se encontra implicado na regulação da energia endógena. Por exemplo, uma proteína agouti é normalmente expressa na pele e é um antagonista do receptor cutâneo MC envolvido na pigmentação, MC1-R. M. M. Olimann et al., *Science*, 278:135-138 (1997). No entanto, a superexpressão da proteína agouti em murganhos provoca uma cor de revestimento amarela devido ao antagonismo de MC1-R e a um aumento da ingestão de alimentos e de peso do corpo devido ao antagonismo de MC4-R. L.L. Kiefer et al., *Biochemistry*, 36:2084-2090 (1997); D.S. Lu et al., *Nature*, 317:799-802 (1994). A proteína agouti adicionada (AGRP), uma proteína agouti homóloga, antagoniza MC4-R mas não MC1-R. T.M. Fong et al.,

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237:629-631 (1997). A administração de AGRP em murganhos aumenta a ingestão de alimentos e produz obesidade mas não altera a pigmentação. M. Rossi *et al.*, *Endocrinology*, 139:4428-4431 (1998). Conjuntamente, essa investigação indica que MC4-R participa na regulação da energia e, por consequência, identifica esse receptor como um alvo para um modelo racional do fármaco para o tratamento da obesidade.

Em associação com o MC4-R e o seu papel revelado na etiologia da obesidade e da ingestão de alimentos, a técnica anterior inclui relatórios de compostos e composições que actuam como agonistas ou antagonistas de MC4-R. Como exemplos, a patente de invenção norte-americana N.º 6 060 589 descreve polipeptidos que são susceptíveis de modular a actividade de sinalização de receptores da melanocortina. De igual modo, as patentes de invenção norte-americanas N.ºs 6 054 556 e 5 731 408 descrevem famílias de agonistas e antagonistas dos receptores MC4-R que são heptapéptidos de lactama que têm uma estrutura cíclica. A patente de invenção WO 01/10842 descreve compostos que se ligam a MC4-R com uma multiplicidade de estruturas e métodos de utilização de tais compostos para tratar perturbações associadas com MC4-R. Alguns dos compostos descritos incluem arenos e heteroarenos que contêm amidino e guanidino.

Outros compostos intermédios que contêm guanidina que possuem uma diversidade de actividades biológicas são igualmente conhecidos na técnica anterior. Por exemplo, a patente de invenção norte-americana N.º 4 732 916 concedida a Satoh *et al.* descreve compostos de guanidina úteis como agentes antiúlceras; a patente de invenção norte-americana N.º 4 874 864, a patente de invenção norte-americana N.º 4

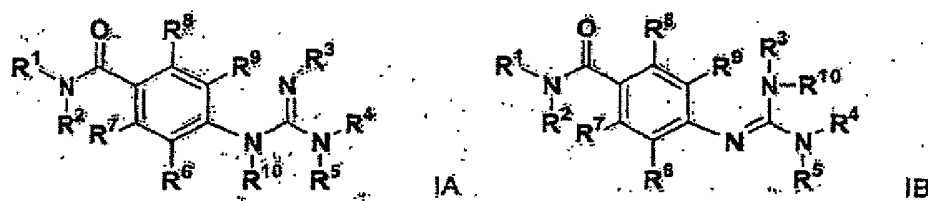
949 891 e a patente de invenção norte-americana N.º 4 948 901 concedidas a Schnur *et al.* e a patente de invenção europeia 0 843 894 descrevem compostos de guanidina úteis como inibidores da protéase e como agentes antiplasmina e antitrombina; e a patente de invenção norte-americana N.º 5 352 704 concedida a Okuyama *et al.* descreve um composto de guanidina útil como um agente antiviral. Os compostos que contêm guanidina são igualmente descritos em outras referências. Por exemplo, a patente de invenção norte-americana N.º 6 030 985 concedida a Gentile *et al.* descreve compostos e guanidina úteis para o tratamento e a prevenção de condições nas quais a inibição da sintetase de óxido de nítrico é benéfica tais como enfarte, esquizofrenia, ansiedade e dor. A patente de invenção norte-americana N.º 5 952 381 concedida a Chen *et al.* descreve certos compostos de guanidina para uso na inibição ou na antagonização selectiva de  $\alpha_v\beta_3$  integrinas. JULIA *et al.*, Bulletin de la Societé Chimique de France, n.º 1, 1968, 376-382 descreve compostos de guanidina úteis como compostos intermédios.

Diversos derivados de 1-azacarbocíclico-2-ilideno pentagonais, hexagonais e heptagonais completamente saturados de guanidina são descritos como possuindo actividades anti-secretória e hipoglicémica através da patente de invenção norte-americana N.º 4 211 867 concedida a Rasmussen. Tais compostos são também descritos como sendo úteis para o tratamento de doença cardiovascular. Outros derivados de guanidina encontram-se descritos na patente de invenção norte-americana N.º 5 885 985 concedida a Macdonald *et al.* como sendo úteis em terapia para tratar a inflamação.

Não obstante, mantém-se uma necessidade de agonistas potentes específicos de MC4-R que tenham moléculas pequenas

não peptídicas de baixo peso molecular. Métodos para a preparação de medicamentos para o tratamento de uma doença mediada pelo receptor de melanocortina-4, tal como a obesidade, com tais fármacos não peptídicos, são particularmente desejados.

A presente invenção proporciona agonistas potentes e específicos de MC4-R que apresentam moléculas pequenas não peptídicas de baixo peso molecular. Deste modo, proporcionam-se, de acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, um composto de fórmula geral IA ou IB:



em que:

o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclicilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclicilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído e insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicililamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo e heteroarilaminocarbonilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

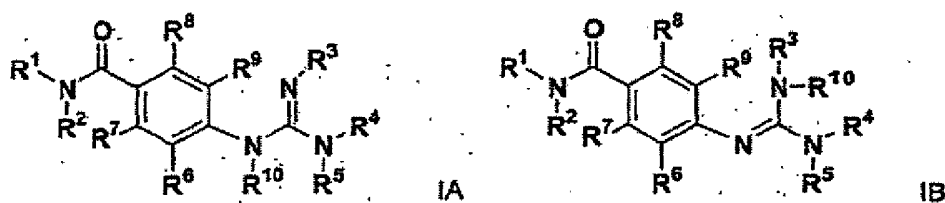
"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo



substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligação(ões) a um ou mais átomos de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo;

cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclilo substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo.

Proporciona-se, de acordo com um segundo aspecto da presente invenção, um composto de fórmula geral IA ou IB:



em que

o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos; o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo e alcinilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou

os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído e insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo e heteroarilaminocarbonilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de

silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligação(ões) a um ou mais átomo(s) de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo;

cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclilo substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo.

Os compostos proporcionados pela presente invenção incluem ainda sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmula geral IA ou IB, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

De acordo com uma forma de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, alcenilo, heteroarilalquilo e heterociclilalquilo substituídos e insubstituídos.

De acordo com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos cicloalquilo, alcenilo, alquilo e arilo substituídos e insubstituídos.

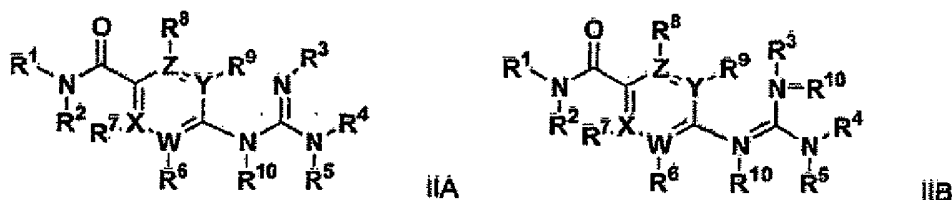
De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo

que consiste em grupos alquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos.

De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo substituído ou insubstituído.

De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo saturado substituído ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre o grupo que consiste em O, S e N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados.

Proporciona-se igualmente, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, um composto de fórmula geral IIA ou IIB:



em que  
 pelo menos um dos símbolos W, X, Y ou Z representa um átomo de azoto, que forma, por exemplo, um grupo piridilo;  
 o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;  
 o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo,

cicloalquilalquilo, alcenilo, alcínilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcínilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou

os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído e insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcínilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo e heteroarilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos;

em que o símbolo  $R^6$  pode encontrar-se ausente se o símbolo W representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^7$  pode encontrar-se ausente se o símbolo X representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^8$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Z representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^9$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Y representar um átomo de azoto;

o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligação(ões) a um ou mais átomo(s) de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo;

cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclilo substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo.

Os compostos de fórmula geral IIA ou IIB proporcionados pela presente invenção incluem ainda os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus

estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

De acordo com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, alcenilo, heteroarilalquilo e heterocicliclilalquilo substituídos e insubstituídos.

De acordo com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos cicloalquilo, alcenilo, alquilo e arilo substituídos e insubstituídos.

De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo substituídos e insubstituídos.

De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterocicliclilo substituídos ou insubstituído.

De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterocicliclilo saturado substituído ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre o grupo que consiste em O, S e N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados.

Proporciona-se igualmente, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, uma composição que compreende

um composto de acordo com a presente invenção e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Proporciona-se igualmente, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, a utilização de um composto ou de uma composição de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por MC4-R.

De acordo com uma forma de realização, uma doença a ser tratada por esses medicamentos obtidos pela utilização da presente invenção é a obesidade ou a diabetes de topo II.

Outros objectivos, características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir da seguinte descrição pormenorizada. Deve entender-se, no entanto, que a descrição pormenorizada e os exemplos específicos, muito embora indicativos de formas de realização preferidas da presente invenção, são indicados a título meramente ilustrativo, visto que diversas alterações e modificações dentro do espírito e do âmbito da invenção serão evidentes para os peritos na especialidade a partir desta descrição de pormenor.

A figura 1 é um gráfico que mostra a redução da ingestão de alimentos em murganhos obesos tratados por via intraperitoneal ("IP") com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

A figura 2 é um gráfico que mostra a redução do peso do corpo em murganhos obesos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-



amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

A figura 3 é um gráfico que mostra a redução dos níveis de glucose em jejum em murganhos obesos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

A figura 4 é um gráfico que mostra os níveis de glicose durante ensaios de tolerância à glicose por via oral em murganhos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida.

A figura 5 é um gráfico que mostra a redução dos níveis de ácido gordo livre em murganhos obesos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida.

A figura 6 é um gráfico que mostra o efeito agudo do tratamento IP de 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre os níveis de insulina.

A presente invenção refere-se a novas classes de agonistas de moléculas pequenas do receptor da melanocortina-4 (MC4-R). Estes compostos podem ser formulados em composições e são úteis na activação de MC4-R ou no tratamento de doenças mediadas pelo MC4-R, tais como a obesidade, a diabetes de tipo II, disfunção eréctil, a doença ovárica policística, as complicações que resultam de ou estão associadas com a obesidade e a diabetes e o Síndrome X.

Utilizam-se as seguintes definições no decurso da presente memória descritiva.

Grupos alquilo incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a cerca de 8 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo de cadeia linear incluem os grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo e octilo. Exemplos de grupos alquilo ramificados incluem, mas sem ficarem limitados a estes, os grupos isopropilo, sec.-butilo, t-butilo e isopentilo. Os grupos alquilo substituídos representativos podem ser substituídos uma ou mais vezes com, por exemplo, grupos amino, tio, alcoxi ou halo tais como grupos F, Cl, Br e I.

Os grupos cicloalquilo são grupos alquilo cíclicos tais como, mas sem ficarem limitados a estes, os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclooctilo. Os grupos cicloalquilo incluem igualmente anéis que são substituídos com grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada tais como definidos anteriormente e incluem ainda grupos cicloalquilo que são substituídos por outro anéis incluindo anéis fundidos tais como, mas sem ficarem limitados a estes, decalinilo, tetra-hidronaftilo e indanilo. Os grupos cicloalquilo incluem também grupos cicloalquilo policíclicos tais como, mas sem ficar limitado a estes, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo e carenilo. Os grupos cicloalquilo substituídos representativos podem ser mono-substituídos ou substituídos mais do que uma vez, tais como, mas sem ficar limitado a estes, grupos ciclo-hexilo 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5- ou 2,6-dissubstituídos ou grupos norbornilo ou ciclo-heptilo mono-, di ou trissubstituídos, os quais podem ser substituídos com, por exemplo, grupos alquilo, alcoxi, amino, tio ou halo.

Grupos alcenilo são grupos alquilo inferior de cadeia linear, ramificada ou cíclica com 2 a cerca de 8 átomos de carbono e que incluem ainda pelo menos uma ligação dupla, conforme exemplificado, por exemplo, pelos grupos vinilo, propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, ciclo-hexenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexadienilo, butadienilo, pentadienilo e hexadienilo entre outros.

Os grupos alcinilo são grupos alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada com 2 a cerca de 8 átomos de carbono e que incluem ainda pelo menos uma ligação tripla, tal como exemplificado pelos grupos que incluem, mas sem ficar limitado a estes, os grupos etinilo, propinilo e butinilo.

Os grupos arilo são hidrocarbonetos aromáticos cíclicos que não contêm heteroátomos. Deste modo, os grupos arilo incluem, mas sem ficar limitado a estes, os grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenileno, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireno, naftaceno, criseno, bifenilo, antraceno e naftenilo. Muito embora a frase "grupos arilo" incluam grupos que contêm anéis fundidos, tais como sistemas de anel aromático-alifático fundido, não inclui grupos arilo que comportam outros grupos, tais como grupos alquilo ou halo, ligados a um dos membros do anel. Em vez disso, os grupos tais como tolilo são referidos grupos arilo substituídos. A frase "grupos arilo" inclui grupos ligados a um ou mais átomos de carbono e/ou átomos de azoto, nos compostos de fórmulas gerais I e II. Grupos arilo substituídos representativos podem ser mono-substituídos ou substituídos mais do que uma vez, tais como, mas sem ficar limitado a estes, grupos fenilo ou benzilo 2-, 3-, 4-, 5- ou 6-substituídos, os quais podem

ser substituídos com grupos que incluem, mas sem ficar limitado a estes, grupos amino, alcoxi, alquilo ou halo.

Os grupos cicloalquilalquilo são grupos alquilo tal como se definiu anteriormente em que um átomo de hidrogénio ou uma ligação carbono de um grupo alquilo é substituída por uma ligação a um grupo cicloalquilo tal como se definiu anteriormente.

Os grupos arilalquilo são grupos alquilo tal como se definiu anteriormente em que um átomo de hidrogénio ou uma ligação carbono de um grupo alquilo é substituído(a) por uma ligação a um grupo arilo tal como se definiu anteriormente.

Os grupos heterociclilo são compostos de anel não aromático que contêm 3 ou mais membros do anel, dos quais, um ou mais é um heteroátomo tal como, mas sem ficar limitado a estes, N, O e S. A frase "grupo heterociclilo" inclui espécies de anel fundido que incluem as que compreendem grupos aromáticos e não aromáticos fundidos. A frase inclui igualmente sistemas de anel policíclico que contêm um heteroátomo tal como, mas sem ficar limitado a estes quinuclidilo. No entanto, a frase não inclui grupos heterociclilo que comporta outros grupos, tais como grupos alquilo ou halo, ligados a um dos membros do anel. Em vez disso, estes são referidos como "grupos heterociclilos substituídos". Os grupos heterociclilo incluem, mas sem ficarem limitados a estes, os grupos piperazino, morfolino, tiomorfolino, pirrolidino, piperidino e homopiperazino. Os grupos heterociclilo substituídos representativos podem ser mono-substituídos ou substituídos mais do que uma vez, tal como, mas sem ficar limitado a estes, grupos morfolino ou piperazino, os quais são 2-, 3-, 4-, 5- ou 6-substituídos

ou dissubstituídos por grupos que incluem, mas sem ficar limitado a estes, grupos amino, alcoxi, alquilo ou halo.

Os grupos heteroarilo são compostos de anel aromático que contêm 3 ou mais membros do anel, dos quais um ou mais é um heteroátomo tal como, mas sem ficar limitado a estes, N, O e S. Os grupos heteroarilo incluem, mas sem ficar limitado a estes, grupos tais como furano, tiofeno, pirrole, isopirrole, diazole, imidazole, isoimidazole, triazole, ditiolo, oxatiolo, isoxazole, oxazole, tiazole, isotiazole, oxadizole, oxatriazole, dioxazole oxatiazole, pirano, dioxina, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, oxazina, isoxazina, oxatiazina, azepina, oxepina, tiepina, diazepina, benzofurano e isobenzofurano. Muito embora a frase "grupos heteroarilo" inclui grupos de anel fundido, a frase não inclui grupos heteroarilo que comporta outros grupos ligados a um dos membros do anel, tal como grupos alquilo. Em vez disso, os grupos heteroarilo com tal substituição são referidos como "grupos heteroarilo substituídos". Os grupos heteroarilo substituídos representativos podem ser substituídos uma ou mais vezes por grupos que incluem, mas em ficar limitado a estes, os grupos amino, alcoxi, alquilo ou halo.

Os grupos heterociclilalquilo são grupos alquilo tal como se definiu anteriormente em que um átomo de hidrogénio ou uma ligação carbono de um grupo alquilo é substituído(a) por uma ligação a um grupo heterociclilo tal como se definiu anteriormente.

Os grupos heteroarilalquilo são grupos alquilo tal como se definiu anteriormente em que um átomo de hidrogénio ou uma ligação carbono de um grupo alquilo é substituído(a)

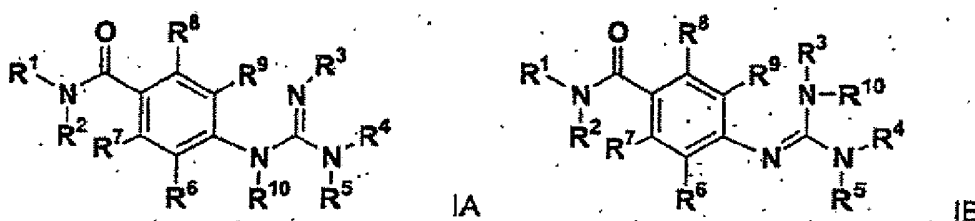
por uma ligação a um grupo heteroarilo tal como se definiu anteriormente.

Os grupos aminocarbonilo são grupos de fórmula geral  $RR'NC(O)-$ , na qual os símbolos R ou R' podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, independentemente, cada um, de entre átomos e hidrogénio, ou grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo ou heteroarilo substituídos ou insubstituídos, tal como se definiu anteriormente.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem um sal com uma base inorgânica, uma base orgânica, um ácido inorgânico, um ácido orgânico ou um aminoácido básico ou ácido. Como sais de bases inorgânicas, a presente invenção inclui, por exemplo, metais alcalino tais como sódio ou potássio, metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio ou alumínio e amoníaco. Como sais de bases orgânicas, a presente invenção inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina. Como sais de ácidos inorgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Como sais de ácidos orgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico e ácido p-tolueno-sulfónico. Como sais de aminoácidos básicos, a presente invenção inclui, por exemplo, arginina, lisina e ornitina. Aminoácidos ácidos incluem, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

Os pró-fármacos, tais como utilizados na presente memória descritiva, incluem os derivados dos compostos de acordo com a presente invenção que sofrem *in vivo* biotransformação metabólica, mediante processos enzimáticos ou não enzimáticos, tais como hidrólise, para formar um composto da invenção. Os pró-fármacos podem ser utilizados para melhorar as propriedades farmacêuticas ou biológicas, tal como por exemplo a solubilidade, o ponto de fusão, a estabilidade e propriedades físico-químicas relacionadas, absorção, farmacodinâmica e outras propriedades de libertação relacionadas.

A presente invenção proporciona agonistas potentes e específicos de MC4-R que são moléculas pequenas não peptídicas de baixo peso molecular. De acordo com um aspecto da invenção, proporciona-se um primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA ou IB tais como indicados abaixo.



Os compostos de acordo com a presente invenção incluem sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA ou IB, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

No primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos

arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos ou grupos alquilo substituídos ou insubstituídos. Em diversas formas de realização, o símbolo  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio.

De acordo com um primeiro aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos ou grupos alquilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com um segundo aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo substituídos ou



insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos ou grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos. Em diversas formas de realização do primeiro e do segundo aspectos do primeiro grupo de compostos de fórmulas gerais IA e IB, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos. De acordo ainda com outras formas de realização, o símbolo  $R^2$  representa grupos fenetilo 2,4-dissubstituídos tais como, mas sem ficar limitado a estes, um grupo 2,4-di-halofenetilo ou um grupo 2,4-dialquilfenetilo. De acordo ainda com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos fenetilo, 2,4-diclorofenetilo, 4-metoxifenetilo, 4-bromofenetilo, 4-metilfenetilo, 4-clorofenetilo, 4-clorobenzilo, 4-etilfenetilo, ciclo-hexeniletilo, 2-metoxifenetilo, 2-clorofenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-metoxifenetilo, 3-fluorofenetilo, tieniletilo, indoliletil, 4-hidroxifenetilo, 3,4-dimetoxifenetilo, 2-cloro-4-iodofenetilo, 2-fluoro-4-metilfenetilo, 2-fluoro-4-bromofenetilo, 2-fluoro-4-metoxifenetilo, 2-trifluorometil-4-fluorofenetilo, 2,4-difluorofenetilo, 2,4-dimetilfenetilo ou 2,4-dimetoxifenetilo.

No primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo

substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos. Em diversas formas de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos cicloalquilo, grupos cicloalquilo policíclicos substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos arilo substituídos ou insubstituídos. De acordo ainda com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos ciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-alquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,2-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,3-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,5-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,6-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,4-dialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-alquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-alquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,3,5-trialquilciclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclohexilmetilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-aminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-aminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-aminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,3-diaminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-diaminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,4-diaminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,5-diaminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,6-diaminociclohexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,2-diaminociclohexilo substituídos

ou insubstituídos, grupos 2-alcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-alcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-alcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,3-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,4-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,5-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,6-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,2-dialcoxiciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-alquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-alquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-alquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,3-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,4-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,5-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,6-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,2-dialquiltiociclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclopentilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclo-heptilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclo-hexenilo substituídos ou insubstituídos, grupos isopropilo substituídos ou insubstituídos, grupos n-butilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclooctilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-arilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-fenilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-arilalquilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-benzilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-fenilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos adamantilo substituídos ou insubstituídos, grupos

isocanfenilo substituídos ou insubstituídos, grupos carenilo substituídos ou insubstituídos, grupos 7,7-dialquilnornornilo substituídos ou insubstituídos, grupos bornilo substituídos ou insubstituídos, grupos nornornilo substituídos ou insubstituídos, grupos decalinilo substituídos ou insubstituídos. De acordo ainda com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos ciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-metilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,2-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,3-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,5-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,6-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,4-dimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-metilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-metilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclo-hex-3-enilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3,3,5-trimetilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-t-butilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-metilciclo-heptilo substituídos ou insubstituídos, grupos ciclo-hexilmetilo substituídos ou insubstituídos, grupos isopinocanfenilo substituídos ou insubstituídos, grupos 7,7-dimetilnornornilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-isopropilciclo-hexilo substituídos ou insubstituídos ou grupos 3-metilciclo-heptilo.

No primeiro aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo

substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos.

No segundo aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcínilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos.

No primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcínilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos.

Em formas de realização alternativas do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído ou insubstituído. De acordo com uma outra tal forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo saturado substituído ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre O, S ou N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados. De acordo com uma outra tal forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel grupo heterociclilo substituído ou insubstituído que contém pelo menos um heteroátomo azoto adicional. De acordo ainda com uma outra tal forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterociclilo substituído ou insubstituído que contém pelo menos um heteroátomo oxigénio adicional. Exemplos representativos das formas de realização heterociclilo descritas anteriormente incluem aquelas em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um grupo piperazino, morfolino, pirrolidino, piperidino, homopiperazino ou azepino substituído ou insubstituído. De acordo com uma outra forma de realização, mais específica, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo piperazino substituído; e, em formas de realização mais específicas, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram, ligados formam um grupo piperazino substituído opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquilo, por exemplo um ou dois grupos metilo.

De acordo com uma outra tal forma de realização do segundo aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^4$  representa um átomo de hidrogénio e o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com uma outra forma de realização do segundo aspecto do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^4$  representa um átomo de hidrogénio e o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos dialquilaminoetilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-etilbenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-clorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-diclorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-metilbenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos benzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-fluorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-metoxibenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-clorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos tiofeno substituídos ou insubstituídos. De acordo com uma outra forma de realização do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com uma outra forma de realização do primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre grupos dialquilaminoetilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-etilbenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-clorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2,4-diclorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-metilbenzilo

substituídos ou insubstituídos, grupos benzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 4-fluorobenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 3-metoxibenzilo substituídos ou insubstituídos, grupos 2-clorobenzilo substituídos ou insubstituídos e grupos tiofeno substituídos ou insubstituídos.

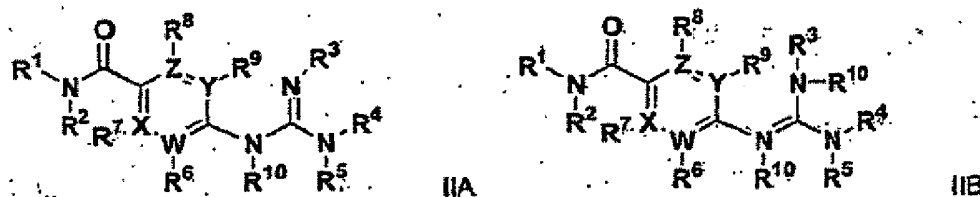
No primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre H, Cl, L, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , grupos alcoxi substituídos ou insubstituídos, grupos amino substituídos ou insubstituídos, grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos alquilamino substituídos ou insubstituídos, grupos dialquilamino substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclicilamino substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilamino substituídos ou insubstituídos, grupos aminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos alquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos dialquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclicilaminocarbonilo ou grupos heteroarilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos.

No primeiro grupo de compostos de fórmula geral IA e IB, o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo



substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos ou grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos. Em diversas formas de realização, o símbolo  $R^{10}$  representa um átomo de hidrogénio.

Proporciona-se igualmente, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, um composto de fórmulas gerais IIA ou IIB:



Os compostos de acordo com a presente invenção incluem ainda sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmulas gerais IIA ou IIB, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, os símbolos W, X, Y e Z representam, cada um, um átomo de carbono ou de azoto. Em algumas formas de realização, pelo menos um dos símbolos W, X, Y ou Z representa um átomo de azoto. Em formas de realização mais específicas, três dos símbolos W, X, Y e Z representam um átomo de carbono, e um dos símbolos W, X, Y e Z representa um átomo de azoto, que forma, deste modo, um grupo piridilo. Em formas de realização mais particulares, cada um dos símbolos X, Y e Z representa um átomo de carbono e o símbolo W representa um átomo de azoto. Outras formas de realização ainda mais particulares são aquelas em que cada um dos símbolos W, X e Z representa um átomo de carbono e o símbolo Y representa um átomo de azoto.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos ou grupos alquilo substituídos ou insubstituídos. Nas diversas formas de realização, o símbolo  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos ou grupos alquilo substituídos ou insubstituídos. Em diversas formas de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos arilalquilo, alcenilo, heteroarilalquilo ou heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com outras formas de realização, o símbolo  $R^2$  representa um grupo fenetilo 2,4-dissubstituído. De acordo com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre os grupos 2,4-di-halofenetilo ou

2,4-dialquilfenetilo. De acordo com uma outra forma de realização, o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre grupos fenetilo, 2,4-diclorofenetilo, 4-metoxifenetilo, 4-bromofenetilo, 4-metilfenetilo, 4-clorofenetilo, 4-clorobenzilo, 4-etilfenetilo, ciclo-hexeniletilo, 2-metoxifenetilo, 2-clorofenetilo, 2-fluorofenetilo, 3-metoxifenetilo, 3-fluorofenetilo, tieniletilo, indoliletilo, 4-hidroxifenetilo, 3,4-dimetoxifenetilo, 2-cloro-4-iodofenetilo, 2-fluoro-4-metilfenetilo, 2-fluoro-4-bromofenetilo, 2-fluoro-4-metoxifenetilo, 2-trifluorometil-4-fluorofenetilo, 2,4-difluorofenetilo, 2,4-dimetilfenetilo ou 2,4-dimetoxifenetilo substituídos ou insubstituídos.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos. Em várias formas de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos cicloalquilo, cicloalquilo policíclicos, alcenilo, alquilo ou arilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com outras formas de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos ciclo-hexilo, 2-alquilciclo-hexilo, 2,2-dialquilciclo-hexilo, 2,3-dialquilciclo-hexilo, 2,4-dialquilciclo-hexilo, 2,5-dialquilciclo-hexilo, 2,6-dialquilciclo-hexilo, 3,4-dialquilciclo-hexilo, 3-alquil-

ciclo-hexilo, 4-alquilciclo-hexilo, 3,3,5-trialquilciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 2-aminociclo-hexilo, 3-aminociclo-hexilo, 4-aminociclo-hexilo, 2,3-diaminociclo-hexilo, 2,4-diaminociclo-hexilo, 3,4-diaminociclo-hexilo, 2,5-diaminociclo-hexilo, 2,6-diaminociclo-hexilo, 2,2-diaminociclo-hexilo, 2-alcoxiciclo-hexilo, 3-alcoxiciclo-hexilo, 4-alcoxiciclo-hexilo, 2,3-dialcoxiciclo-hexilo, 2,4-dialcoxiciclo-hexilo, 3,4-dialcoxiciclo-hexilo, 2,5-dialcoxiciclo-hexilo, 2,6-dialcoxiciclo-hexilo, 2,2-dialcoxiciclo-hexilo, 2-alquiltiociclo-hexilo, 3-alquiltiociclo-hexilo, 4-alquiltiociclo-hexilo, 2,3-dialquiltiociclo-hexilo, 2,4-dialquiltiociclo-hexilo, 3,4-dialquiltiociclo-hexilo, 2,5-dialquiltiociclo-hexilo, 2,6-dialquiltiociclo-hexilo, 2,2-dialquiltiociclo-hexilo, ciclopentilo, ciclo-heptilo, ciclo-hexenilo, isopropilo, n-butilo, ciclooctilo, 2-aryl ciclo-hexilo, 2-fenilciclo-hexilo, 2-arylalquilciclo-hexilo, 2-benzilciclo-hexilo, 4-fenilciclo-hexilo, adamantilo, isocanfenilo, carenilo, 7,7-dialquilnorbornilo, norbornilo, bornilo ou decalinilo substituídos ou insubstituídos. De acordo com outra forma de realização, o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre grupos ciclo-hexilo, 2-metilciclo-hexilo, 2,2-dimetilciclo-hexilo, 2,3-dimetilciclo-hexilo, 2,4-dimetilciclo-hexilo, 2,5-dimetilciclo-hexilo, 2,6-dimetilciclo-hexilo, 3,4-dimetilciclo-hexilo, 3-metilciclo-hexilo, 4-metilciclo-hexilo, ciclo-hexenilo, 3,3,5-trimetilciclo-hexilo, 4-t-butilciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, isopinocanfeilo, 7,7-dimetilnorbornilo, 4-isopropilciclo-hexilo ou 3-metilciclo-heptilo substituídos ou insubstituídos.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo

substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos ou grupos cicloalquilalquilo substituídos ou insubstituídos.

Em algumas formas de realização dos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^4$  representa um átomo e o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos alquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo substituídos ou insubstituídos. Noutras formas de realização, o símbolo  $R^4$  representa um átomo e o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre grupos dialquilaminoetilo, 4-etilbenzilo, 3-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 3-metilbenzilo, benzilo, 4-fluorobenzilo, 3-metoxibenzilo, 2-clorobenzilo e tiofeno substituídos ou insubstituídos. Noutras formas de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre grupos alquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo substituídos ou

insubstituídos. Em diversas outras formas de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre grupos dialquilaminoetilo, 4-etilbenzilo, 3-clorobenzi-lo, 2,4-diclorobenzi-lo, 3-metilbenzi-lo, benzilo, 4-fluorobenzi-lo, 3-metoxibenzi-lo, 2-clorobenzi-lo ou tiofeno substituídos ou insubstituídos.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído ou insubstituído. Numa tal forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo saturado substituído ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre O, S ou N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados. De acordo com uma outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterociclilo substituído ou insubstituído que contém pelo menos um heteroátomo azoto adicional. De acordo com ainda outra forma de realização, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel heterociclilo substituído ou insubstituído que contém pelo menos um heteroátomo oxigénio adicional. Exemplos representativos das formas de realização heterociclilo descritas anteriormente incluem aquelas em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um grupo piperazino, morfolino, pirrolidino, piperidino, homopiperazino ou azepino substituído ou insubstituído. De acordo com uma outra forma de realização, mais específica, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao

qual se encontram ligados, formam um grupo piperazino substituído; e, em formas de realização mais específicas, os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo piperazino substituído opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquilo, por exemplo, um ou dois grupo(s) metilo.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  pode ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$ , grupos alcoxi substituídos ou insubstituídos, grupos amino substituídos ou insubstituídos, grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos alquilamino substituídos ou insubstituídos, grupos dialquilamino substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilamino substituídos ou insubstituídos, grupos heteroarilamino substituídos ou insubstituídos, grupos aminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos alquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos dialquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos, grupos heterociclilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos ou grupos heteroarilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos. Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^6$  pode encontrar-se ausente se o símbolo W representar um átomo de azoto; o símbolo  $R^7$  pode encontrar-se ausente se o símbolo X representar um átomo de azoto; o símbolo  $R^8$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Z representar um átomo de

azoto; e o símbolo  $R^9$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Y representar um átomo de azoto.

Nos compostos de fórmulas gerais IIA e IIB, o símbolo  $R^{10}$  representa um átomo de hidrogénio e grupos alquilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcenilo substituídos ou insubstituídos, grupos alcinilo substituídos ou insubstituídos, grupos cicloalquilo substituídos ou insubstituídos, grupos arilo substituídos ou insubstituídos ou grupos arilalquilo substituídos ou insubstituídos. Em algumas formas de realização, o símbolo  $R^{10}$  representa um átomo de hidrogénio.

Proporciona-se igualmente, de acordo com outro aspecto da presente invenção, uma composição que compreende um composto de acordo com a presente invenção e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Descreve-se igualmente o método para a activação de MC4-R no indivíduo, que compreende a administração a um indivíduo com necessidade do mesmo que uma quantidade eficaz de um composto ou de uma composição de acordo com a presente invenção.

Descreve-se igualmente o método para o tratamento de uma doença mediada por MC4-R, que compreende a administração a um indivíduo com necessidade de tal tratamento, de um composto ou de uma composição de acordo com a presente invenção.

Uma doença a ser tratada por um dos métodos descritos na presente memória descritiva é a obesidade ou a diabetes de tipo I ou II.



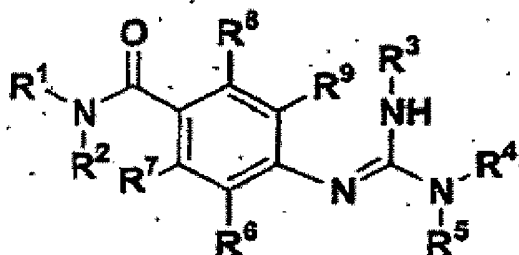
Uma situação a ser tratada por esses métodos descritos na presente memória descritiva é uma situação associada com uma complicação que é proveniente da obesidade ou da diabetes de tipo II.

Uma situação a ser tratada pelos métodos descritos na presente memória descritiva é a disfunção erétil.

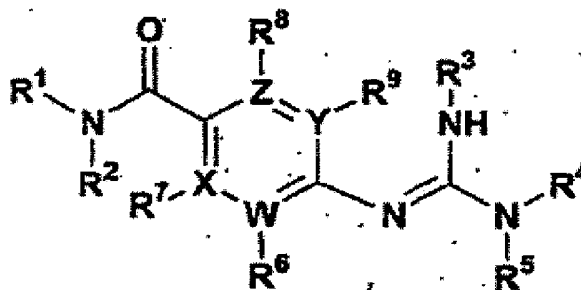
Uma doença a ser tratada pelos métodos descritos na presente memória descritiva é a doença ovárica policística.

A doença a ser tratada pelos métodos descritos na presente memória descritiva é a Síndrome X.

A presente invenção inclui igualmente tautómeros dos presentes compostos. Por exemplo, a presente invenção inclui igualmente os tautómeros de fórmula geral IA tais como os que se seguem em que o símbolo  $R^{10}$  representa um átomo de hidrogénio na fórmula geral IA anterior e a seguinte estrutura mostra o tautómero:



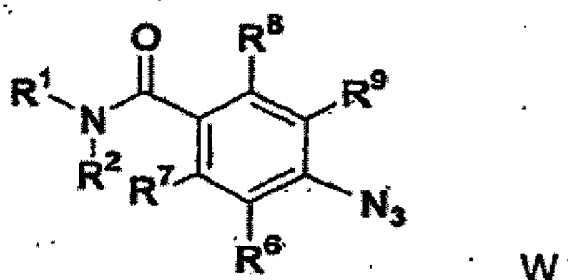
De maneira análoga, a presente invenção contempla igualmente os tautómeros dos compostos de fórmula geral IIA, tais como os seguintes em que o símbolo  $R^{10}$  representa um átomo de hidrogénio na fórmula geral IIA anterior e a estrutura seguinte mostra a estrutura do tautómero:



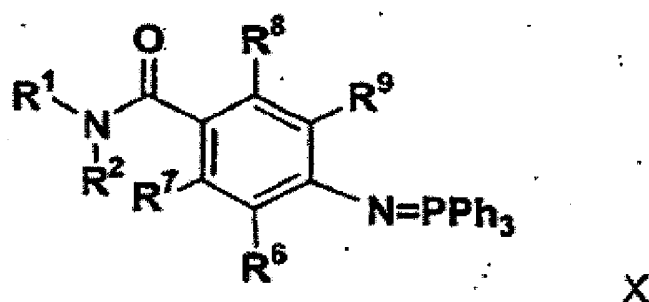
em que os símbolos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  e  $Z$  têm os significados definidos antes. A presente invenção, por conseguinte, inclui também sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, estereoisómeros, hidratos ou solvatos destes tautómeros.

Os presentes compostos podem existir sob a forma de um ou mais estereoisómeros. Os diversos estereoisómeros incluem enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Em alguns casos, um estereoisómero pode ser mais activo e/ou pode exhibir efeitos benéficos em comparação com outros estereoisómero(s) ou quando separado(s) outro(s) estereoisómero(s). No entanto, é bem conhecido do especialista na matéria como separar e/ou preparar de maneira selectiva os referidos estereoisómeros. Por consequência, os "estereoisómeros" de acordo com a presente invenção inclui necessariamente misturas de estereoisómeros, estereoisómeros individuais ou formas opticamente activas.

De uma maneira geral, pode preparar-se os compostos de fórmula geral IA, por exemplo, por meio de um processo que compreende o acoplamento de um composto de fórmula geral  $R^1R^2NH$  com ácido 4-azidobenzóico para se obter o composto de fórmula geral W:



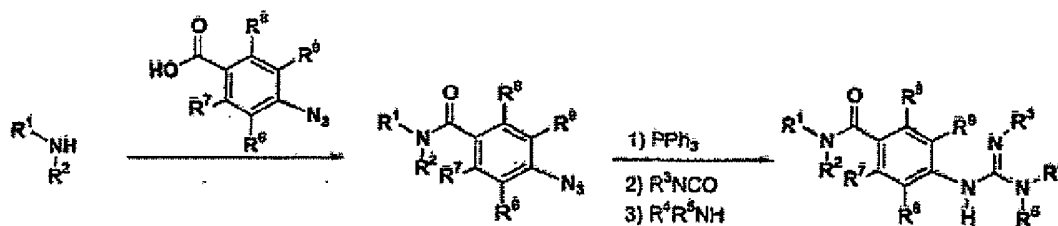
Faz-se então reagir o composto de fórmula geral W com um grupo eliminável, tal como, por exemplo, trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>), para se obter o composto de fórmula geral X:



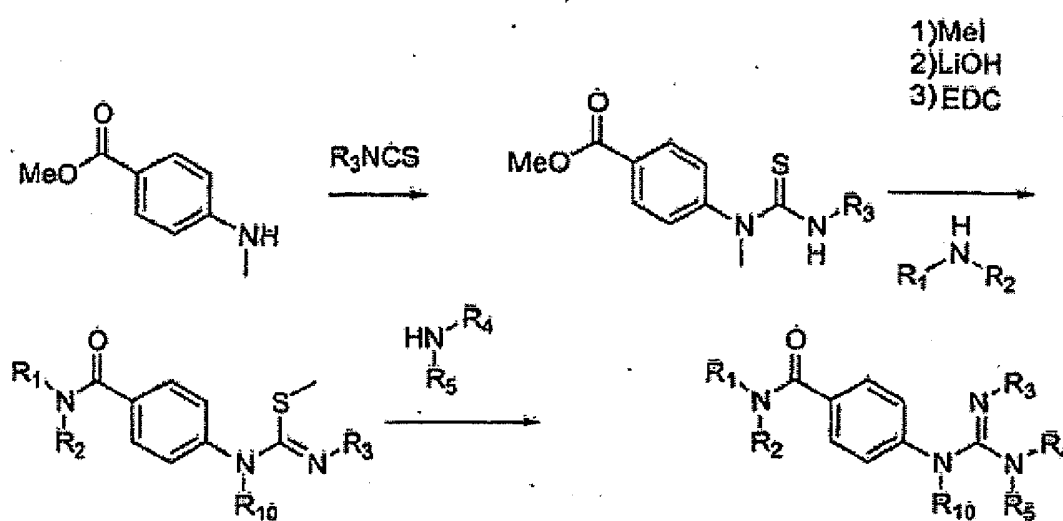
Faz-se então contactar um composto intermédio de fórmula geral X com um isocianato de fórmula geral OCNR<sup>3</sup> e com um composto de fórmula geral R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>HN para se obter um composto de fórmula geral IA anterior, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos, em que os símbolos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> têm os significados definidos antes. Apreciar-se-á igualmente que outros grupos podem substituir o grupo PPh<sub>3</sub>, tal como, por exemplo, quaisquer (PR<sub>3</sub>), fosfitos {P(OR)<sub>3</sub>} ou arsina (AsPh<sub>3</sub>).

Pode resumir-se a preparação dos compostos de fórmula geral IA na qual o símbolo R<sup>10</sup> representa um átomo de hidrogénio, por exemplo, pelo seguinte esquema de síntese:

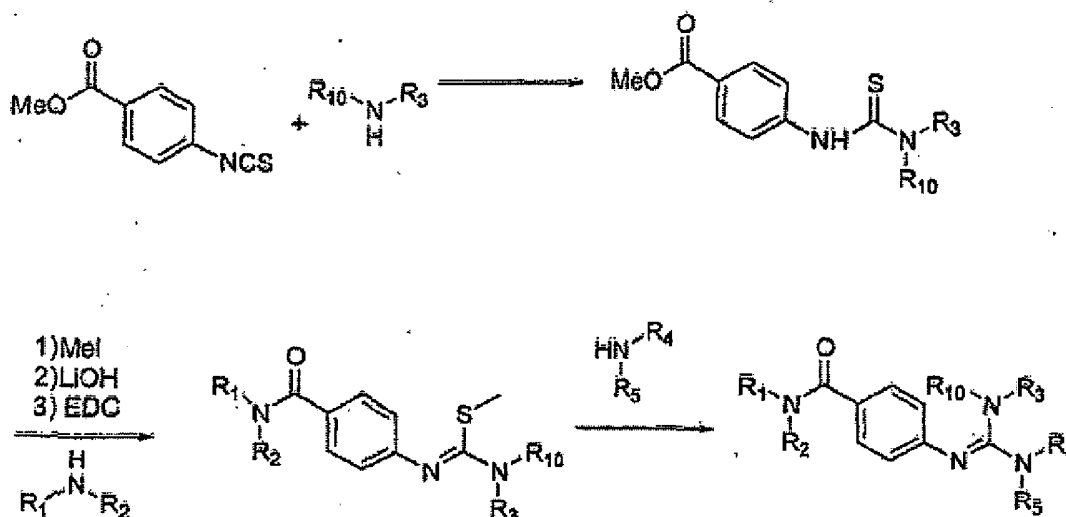
#### Esquema de Síntese



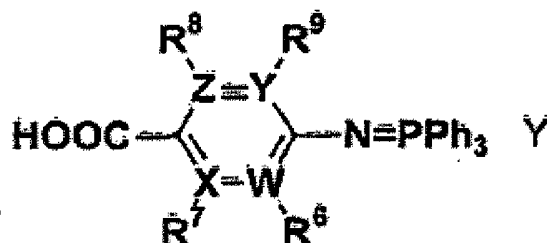
Pode preparar-se um composto de fórmula geral IA na qual o símbolo  $R^{10}$  representa um substituinte diferente do átomo de hidrogénio (por exemplo um grupo alquilo ou aralquilo) como segue.



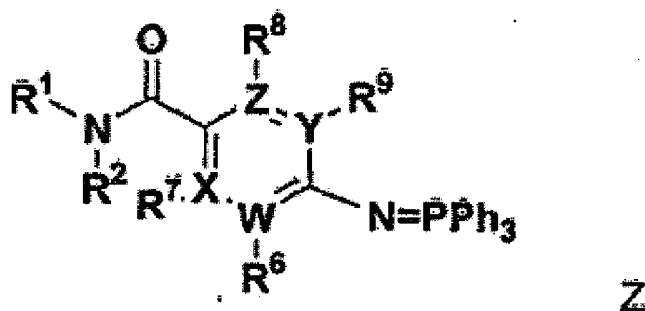
Pode preparar-se os compostos que possuem a estrutura geral ilustra na fórmula geral IB utilizando o esquema sintético genérico indicado abaixo.



Como alternativa, pode preparar-se os compostos de fórmula geral IIA, por exemplo, por um processo que compreende fazer contactar um composto de fórmula geral  $R^1R^2HN$  com um composto de fórmula geral Y:



para se obter um composto intermédio de fórmula geral Z:



Faz-se então contactar um composto intermédio de fórmula geral Z com um isocianato de fórmula geral  $OCNR^3$  e com um composto de fórmula geral  $R^4R^5HN$  para se obter um composto de fórmula geral IIA anterior, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos, em que os símbolos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm os significados definidos antes.

Especificamente, pode preparar-se os compostos de acordo com a presente invenção, por exemplo, mediante reacção de um ácido azidobenzóico apropriado, ou de um seu halogeneto de ácido apropriado, com um composto aminado apropriado representado pela fórmula geral  $R^1R^2HN$ . Pode realizar-se a reacção em fase sólida na presença de um solvente inerte, por exemplo, um solvente aprótico tal como

piridina, cloreto de metileno, tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida ou sulfóxido dimetílico ou uma sua mistura. O produto de condensação pode ser opcionalmente purificado, e faz-se reagir com fosfina, com um isocianato apropriado de fórmula geral  $\text{OCNR}^3$  e com um composto de fórmula geral  $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ . Pode então desproteger-se o produto de adição da resina, se necessário, mediante eluição com um ácido apropriado tal como uma mistura a 4:1 de ácido trifluoroacético e cloreto de metileno. Pode realizar-se a purificação ulterior mediante meios convencionais tais como filtração, extracção e recristalização.

A presente invenção proporciona igualmente composições que podem ser preparadas mediante mistura de um ou mais composto(s) de acordo com a presente invenção, ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico ou os seus tautómeros, com veículos, excipientes, aglutinantes, diluentes ou similares aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para tratar ou melhorar uma variedade de perturbações. Exemplos de tais perturbações incluem, mas sem ficarem limitadas a estas, obesidade, disfunções erécteis, perturbações cardiovasculares, lesões ou doenças neuronais, inflamação, febre, perturbações cognitivas, perturbações do comportamento sexual. Uma dose eficaz sob o ponto de vista terapêutico refere-se ainda à quantidade de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção suficiente para resultar na melhoria dos sintomas da perturbação. Podem preparar-se as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção através de processos bem conhecidos na especialidade tais como processos convencionais de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização, emulsionação ou levigação, anteriores. As composições podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, grânulos, pós, comprimidos, cápsulas,

xaropes, supositórios, injeções, emulsões, elixires, soluções ou suspensões. As composições de acordo com a presente invenção podem ser formuladas para diversas vias de administração, por exemplo, para administração por via oral, para administração por via intranasal, para administração por via transmucosa, para administração rectal ou para administração subcutânea bem como injeção intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular ou intraventricular. O composto ou os compostos de acordo com a presente invenção podem ser igualmente administrados num local em vez de uma maneira sistémica, tal como injeção ou uma formulação de libertação retardada. As formas de dosagem seguintes são indicadas a título de exemplo e não devem ser construídas como limitativas da presente invenção.

Para a administração por via oral, bucal e sublingual são aceitáveis pós, suspensões grânulos, comprimidos e cápsulas (tablets, pills, capsules, caplets, gelcaps) sob a forma de dosagens sólidas. Estas podem ser preparadas, por exemplo, mediante mistura de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção, ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico ou os seus tautómeros, com pelo menos um aditivo ou excipiente tal como um amido ou outro aditivo. Os aditivos ou excipientes apropriados são, sacarose, lactose, açúcar de celulose, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, amido, ágar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatinas, colagénios, caseína, albumina, polímeros ou glicerinas sintéticos ou semi-sintéticos, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e/ou polivinilpirrolidona. Opcionalmente, as formas de dosagem oral podem conter outros ingredientes para auxiliar a administração, tais como um diluente inactivo, ou lubrificantes tais como

estearato de magnésio ou conservantes tais como parabenos ou ácido sórbico ou antioxidantes tais como ácido ascórbico, tocoferol ou cisteína, um agente desintegrante, ligantes, espessantes, tampões, edulcorantes, agentes aromatizantes ou agentes de perfume. Adicionalmente, podem adicionar-se corantes ou pigmentos para identificação. Os comprimidos e as pastilhas podem ser ainda tratados com materiais de revestimento apropriados conhecidos na especialidade.

As formas de dosagem líquidas para administração por via oral podem apresentar-se sob a forma de emulsões, xaropes, elixires, suspensões, misturas e soluções aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que podem conter um diluente inactivo, tal como a água. Pode preparar-se as formulações farmacêuticas sob a forma de suspensões ou soluções líquidas utilizando um líquido estéril, tal como, mas sem ficar limitado a estes, um óleo, água, um álcool e combinações destes. Podem adicionar-se agentes tensioactivos, agentes suspensores e agentes emulsionantes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para administração por via oral ou parentérica.

Conforme se indicou anteriormente, as suspensões podem incluir óleos. Tais óleos incluem, mas sem ficarem limitados a estes, óleo de amendoim, óleo de sésamo, óleo de sementes de algodão, óleo de milho e azeite. A preparação de suspensão pode também conter ésteres de ácidos gordos tais como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido gordo e glicéridos de ácido gordo acetilados. As formulações de suspensão podem incluir álcoois, tais como, mas sem ficar limitado a estes, etanol, álcool isopropílico, álcool hexadecílico, glicerol e propilenoglicol. Éteres, tais como, mas sem ficar limitado



a estes, poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos de petróleo tais como parafina líquida e vaselina; e pode também utilizar-se água nas formulações de suspensões.

Para administração por via intranasal (por exemplo, para libertar compostos no cérebro), ou administração por inalação (por exemplo, para libertar compostos através dos pulmões), as formulações farmacêuticas podem apresentar-se sob a forma de uma solução, um spray, um pó seco, ou um aerossol que contém quaisquer solventes apropriados e opcionalmente outros compostos tais como, mas sem ficar limitado a estes, agentes estabilizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores do pH, agentes tensioactivos, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes. Exemplos de formulações intranasais e de métodos de administração podem ser encontrados nas patentes de invenção WO 01/41782, WO 00/33813, WO 91/97947, na patente de invenção norte-americana n.º 6 180 603 e na patente de invenção norte-americana n.º 5 624 898. Um propulsor para uma formulação de aerossol pode incluir ar comprimido, azoto, dióxido de carbono ou um hidrocarboneto à base de um solvente de baixo ponto de ebulição. O composto ou os compostos de acordo com a presente invenção são libertados de maneira conveniente sob a forma de uma apresentação de spray de aerossol a partir de um nebulizador ou similar.

As formas de dosagem injectáveis incluem, de uma maneira geral, suspensões aquosas ou suspensões em óleo que podem ser preparadas utilizando um dispersante ou um agente molhante e um agente suspensor apropriados. As formas injectáveis podem apresentar-se em forma de solução ou sob a forma de uma suspensão, que é preparada com um solvente ou com um diluente. Os solventes ou veículos aceitáveis

incluem água esterilizada, solução de Ringer, ou uma solução salina aquosa isotónica. Como alternativa, podem utilizar-se óleos estéreis como solventes ou agentes de suspensão. De preferência, o óleo ou ácido gordo é não volátil, incluindo óleos naturais ou sintéticos, ácidos gordos, mono-, di ou tri-glicéridos.

Para injeção, a formulação farmacêutica pode ser um pó apropriados para reconstituição com uma solução apropriada conforme se descreveu anteriormente. Exemplos destes incluem, mas sem ficarem limitados a estes, pós liofilizados, secos por rotação ou secos por pulverização, pós amorfos, grânulos, precipitados ou partículas. Para injeção, as formulações podem conter opcionalmente estabilizantes, modificadores do pH, agentes tensioactivos, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes últimos. Pode formular-se os compostos por administração por via parentérica mediante injeção tais como por injeção bólus ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode apresentar-se sob a forma de ampolas ou de recipientes multi-dose.

Para administração por via rectal, as formulações farmacêuticas podem apresentar-se sob a forma de um supositório, uma pomada, um clister, um comprimido ou um creme para libertação do composto nos intestinos, curvatura sigmóide e/ou recto. Preparam-se os supositórios rectais mediante mistura de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção, sais ou tautómeros aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico do composto, com veículos aceitáveis, por exemplo, manteiga de cacau ou polietileno-glicol, que se encontra presente numa fase sólida às temperaturas de armazenagem normais, e presentes numa fase líquida às temperaturas apropriadas para a libertação de um

fármaco no interior do corpo, tal como no recto. Podem também utilizar-se óleos na preparação das formulações do tipo gelatina mole e supositórios. Pode utilizar-se água, soro fisiológico, dextrose aquosa e soluções de açúcar afins e gliceróis na preparação de formulações da suspensão que podem conter também agentes suspensores tais como pectinas, carbómeros, metilcelulose, hidroxipropilcelulose ou carboximetilcelulose, bem como tampões e conservantes.

Além das formas de dosagem representativas descritas anteriormente, são geralmente conhecidos excipientes e veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos peritos na especialidade e, deste modo, encontram-se incluídos na presente invenção. Tais excipientes e veículos encontram-se descritos, por exemplo, em "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), que é incorporada na presente memória descritiva a título de referência.

As formulações de acordo com a presente invenção podem ser concebidas para serem de actuação curta, de libertação rápida, de libertação a longo prazo e de libertação retardada conforme se descreve abaixo. Deste modo, pode também formular-se as formulações farmacêuticas para libertação controlada ou para libertação lenta.

As presentes composições podem também compreender, por exemplo, micelas ou liposomas, ou alguma outra forma encapsulada, ou podem ser administradas numa forma de libertação prolongada para proporcionar um efeito de armazenamento e/ou libertação. Por consequência, as formulações farmacêuticas podem ser comprimidas em microgrânulos (pelletes) ou cilindros e implantadas por via intramuscular ou subcutânea sob a forma de injeções ou

como implantes tais como stents (próteses). Tais implantes podem utilizar materiais inertes conhecidos tais como silicones e polímeros biodegradáveis.

Uma dose eficaz sob o ponto de vista terapêutico refere-se à quantidade do composto de que resulta a melhoria dos sintomas. As dosagens específicas podem ser ajustadas dependendo das condições da doença, da idade, do peso do corpo, do estado geral de saúde, do sexo, da dieta do indivíduo, dos intervalos de dosagem, das vias de administração, da velocidade de excreção e das combinações de fármacos. Quaisquer das formas de dosagem anteriores que contêm quantidades eficazes encontram-se claramente dentro dos limites da experimentação da rotina e, por consequência, bem dentro do âmbito da presente invenção. Uma dose terapêuticamente eficaz pode variar dependendo da via de administração e da forma de dosagem. O composto ou os compostos preferidos de acordo com a presente invenção é uma formulação que exhibe um índice terapêutico elevado. O índice terapêutico é a razão de dose entre os efeitos tóxicos e terapêutico que pode ser expressa como uma razão entre a  $DL_{50}$  e a  $DE_{50}$ . A  $DL_{50}$  é a dose letal para 50% da população e a  $DE_{50}$  é a dose terapêuticamente eficaz em 50% da população. As  $DL_{50}$  e  $DE_{50}$  são determinadas por processos farmacêuticos convencionais em culturas de células animais ou animais experimentais.

Também se descreve na presente memória descritiva métodos para melhorar a actividade de MC4-R num ser humano ou num animal não humano. O método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto, ou composição, de acordo com a presente invenção ao referido mamífero ou animal não humano. As quantidades eficazes dos compostos de acordo com a presente invenção incluem as

actividades que activam o MC4-R que são detectáveis, por exemplo, por um ensaio descrito abaixo nos Exemplos ilustrativos, ou qualquer outro ensaio conhecido dos peritos da matéria tal como tradução do sinal detectado, num trajecto bioquímico, através da activação dos receptores acoplados da proteína G, por exemplo, mediante medição de um nível elevado de cAMP quando comparado com o modelo de controlo. Por consequência, "activação" significa a capacidade de um composto para iniciar um sinal detectável. As quantidades eficazes podem também incluir as quantidades que aliviam os sintomas de uma perturbação por MC4-R tratável pela activação de MC4-R.

Uma perturbação por MC4-R ou uma doença mediada por MC4-R, que podem ser tratadas por estes métodos descritos anteriormente, incluem qualquer perturbação ou doença biológica em que o MC4-R se encontra implicado, ou em que a inibição do MC4-R potencia um trajecto bioquímico que é defeituoso na perturbação ou estado de doença. Exemplos de tais doenças são obesidade, perturbações erécteis, perturbações cardiovasculares, danos ou perturbações neuronais, inflamação, febre, perturbações cognitivas, diabetes de tipo II, doença ovárica policística, Síndrome X, complicações que resultam da obesidade e dos diabetes e perturbações do comportamento sexual. De acordo com uma forma de realização preferida, a presente invenção proporciona compostos e composições eficazes para reduzir a absorção de energia e o peso do corpo; redução dos níveis de insulina e glicose no soro; alívio da resistência à insulina; e redução dos níveis de ácidos gordos no soro. Por consequência, os compostos e as composições de acordo com a presente invenção são particularmente eficazes no tratamento de perturbações ou doenças associadas com a obesidade ou com a diabetes de tipo II.

"Tratamento" no contexto da presente invenção, por consequência, significa um alívio dos sintomas associados com uma perturbação ou doença, ou que interrompem o progresso ulterior ou o agravamento desses sintomas, ou a prevenção ou a profilaxia da doença ou a perturbação. Por exemplo, dentro do contexto da obesidade, o tratamento com sucesso pode incluir um alívio dos sintomas ou a interrupção do progresso da doença, conforme medido pela redução do peso do corpo, ou uma redução da quantidade da tomada de alimento ou energia. Nesta mesma via, o tratamento com sucesso da diabetes de tipo I ou de tipo II pode incluir um alívio dos sintomas ou a interrupção do progresso da doença, conforme medido por um decréscimo dos níveis de glucose ou insulina no soro em, por exemplo, doentes hiperinsulinémicos ou hiperglicémicos.

A presente invenção, descrita assim de uma maneira geral, será compreendida mais facilmente com referência aos exemplos que se seguem, os quais são fornecidos a título de ilustração e não se destinam a ser limitativos da presente invenção.

#### **EXEMPLOS**

No decurso dos Exemplos utilizam-se as abreviaturas seguintes:

ACN: Acetonitrilo

DCM: Diclorometano

DIEA: Diisopropiletilamina

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EDCl: Cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbo-diimida

HCl: Ácido clorídrico

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Pressão

KOH: Hidróxido de potássio

MeOH: Metanol

PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazole-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetra-hidrofurano

TMFO: Trimetilortoformato

### Exemplo 1

**Preparação da (4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação da [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma mistura de 2-(2,4-diclorofenil)etilamina (20,2 mmol), ácido 4-azidobenzóico (22,2 mmol) e EDCI (22,2 mmol) em THF adicionou-se DIEA (40,2 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura durante a noite e removeu-se o THF. Diluiu-se o resíduo com acetato de etilo, lavou-se com HCl 1N, com salmoura, com NaHCO<sub>3</sub> (sat.), e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> após o que se concentrou para se obter um sólido, que se purificou sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano (1:4) para se obter a [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (93%).

**Fase 2.** Preparação da (4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (2,56 mmol) em THF adicionou-se trifetilfosfina (3,07 mmol) à temperatura ambiente. Decorridos 10 minutos, adicionou-se isocianato de ciclohexilo (3,07 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura adicionou-se (R)-2-metilpiperazina (5,12 mmol). Após aquecimento até à temperatura de 70°C durante 2 horas, eliminou-se o THF. Dissolveu-se o resíduo em HCl 1N e água, e extraiu-se com éter. Tratou-se a camada aquosa com NaHCO<sub>3</sub> sólido e extraiu-se com acetato de etilo. Secaram-se as camadas de acetato de etilo reunidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se para se obter o resíduo, que se purificou via RP-prep-HPLC para se obter a (4-{{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida sob a forma de uma base livre. Tratou-se a base com 1,1 equivalentes de HCl (0,5N), dissolveu-se em ACN/água e liofilizou-se para se obter o seu mono sal de HCl.

HPLC: 23,05 minutos

EM: MH<sup>+</sup> = 516

## Exemplo 2

### Preparação da (4-{{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida em fase sólida

Lavou-se uma resina de aldeído Sasrin (0,7 mmol/g, 3,5 mmol) com TMOF. À resina adicionou-se TMFO, 2-(2,4-diclorofenil)etilamina (14,0 mmol) e NaH<sub>3</sub>B(CN) (20 mmol) em THF. Agitou-se a mistura durante a noite e lavou-se com MeOH e DCM, secou-se sob vácuo para se obter uma resina de amina. À resina de amina (2,1 mmol) em DMF adicionou-se ácido 4-



-azidobenzóico (10,5 mmol), PyBOP (10,5 mmol) e DIEA (40 mmol). Após agitação durante a noite, lavou-se a resina com MeOH e DCM, secou-se sob vázio para se obter uma resina de amida.

À resina de amida (1,0 g, 0,7 mmol) em THF adicionaram-se trifetilfosfina (7 mmol) seguida por isocianato de ciclo-hexilo. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 5 horas e lavou-se com DCM e THF.

Adicionou-se (R)-2-metilpiperazina (20 mmol) e THF. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite, lavou-se com DCM, MeOH e DCM e secou-se sob vázio. Tratou-se a resina com TFA durante 2 horas. Após lavagem com DCM, concentrou-se a solução reunida e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal bis-trifluoroacetato.

HPLC: 23,05 minutos

EM: MH+ = 516

### Exemplo 3

#### **Preparação da [4-({[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida em fase sólida**

Lavou-se uma resina de aldeído Sasrin (0,7 mmol/g, 3,5 mmol) com TMOF. À resina adicionou-se TMFO, 2-(2,4-diclorofenil)etilamina (14,0 mmol) e NaH<sub>3</sub>B(CN) (1M em THF, 20 mmol). Agitou-se a mistura durante a noite, lavou-se com MeOH e DCM e secou-se sob vázio para se obter uma resina de amina.

À resina de amina (1,4 mmol) em DMF adicionou-se ácido 4-bromometilbenzóico (7,0 mmol), PyBOP (7 mmol) e DIEA (28 mmol). Após agitação durante 3 horas, lavou-se a resina com MeOH, DCM e DMSO. À resina DMSO adicionou-se azida de sódio (14 mmol) e agitou-se a mistura durante 4 dias, após o que se lavou com água, MeOH, DCM, água, MeOH, DCM e secou-se.

À resina de amida (0,14 mmol) em THF adicionou-se trifetilfosfina (0,382 mmol) seguida por isocianato de ciclo-hexilo. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 5 horas e lavou-se com DCM e THF. Adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (1 mmol) e THF. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante a noite, lavou-se com DCM, MeOH e DCM e tratou-se com TFA durante 2 horas. Após lavagem com DCM, concentrou-se a solução reunida e purificou-se via HPLC para se obter a [4-({[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazini)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal bis-trifluoroacetato.

HPLC: 24,07 minutos

EM: MH+ = 530

#### Exemplo 4

**Preparação da (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazini)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sobre resina de trifetilfosfina imobilizada**

**Fase 1.** Preparação da {4-aza(trifenililideno)metil}fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada.

A uma suspensão de resina de trifenilfosfina (3 mmol/g, 30 mmol) em THF à temperatura de 0°C adicionaram-se diversas porções de [4-(azido)fenil]-N-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida sólida (30,0 mmoles). Decorridos 30 minutos, removeu-se o banho de gelo. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas, filtrou-se e lavou-se com DCM, após o que secou sob vácuo para se obter a (4-aza(trifenililideno)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida.

**Fase 2.** Preparação da (4-{[1Z]-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A fosfina-imina ligada a polímeros (1,5 mmol/g, 0,15 mmol) em THF num frasco adicionou-se isocianato de ciclo-hexilo (0,15 mmol). Tapou-se o frasco e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante a noite. Após arrefecimento à temperatura ambiente, adicionou-se cis-2,6-dimetilpiperazina (0,18 mmol, 1,2 equivalentes). Tapou-se o frasco e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 2 horas, filtrou-se e lavou-se com DCM. Concentraram-se os filtrados reunidos e purificaram-se sobre HPLC para se obter a (4-{[1Z]-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal bis-trifluoroacetato.

HPLC: 23,79 minutos

EM: MH+ = 530

#### Exemplo 5

Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

**Fase 1.** Preparação do isocianato de ciclo-heptano.

A uma solução fria de ciclo-heptilamina (221 mmol) e carvão (catalítico) em acetato de etilo à temperatura de -10°C adicionou-se gota a gota através de uma ampola de carga uma solução previamente arrefecida de difosgénio (265,00 mmol) em acetato de etilo. Terminada a adição, aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite e filtrou-se através de um tampão de Celite. Concentrou-se a solução para se obter um óleo espesso, que se destilou para se obter o isocianato de ciclo-heptano sob a forma de um líquido límpido (67%).

**Fase 2.** Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de fosfina-imina ligada ao polímero (0,194 mmol) em THF adicionou-se isocianato de ciclo-heptano (194 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,23 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 23,18 minutos

EM: MH+ = 530

#### Exemplo 6

Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-ciclo-heptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

À solução de resina de fosfina-imina ligada ao polímero (0,21 mmol) em THF adicionou-se isocianato de ciclo-heptilo (0,21 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,25 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-[[[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-ciclo-heptilvinil]amino}fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 23,70 minutos

EM: MH+ = 544,3

#### Exemplo 7

**Preparação da (4-[[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação da {4-aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,18 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se trifenilfosfina (0,21 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 10 minutos.

**Fase 2.** Preparação da (4-[[1-((3R)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(2-metilciclo-hexil)vinil]amino}-fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida adicionou-se isocia-

nato de 2-metilciclo-hexilo (0,25 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. A metade da solução de carboimida adicionou-se uma solução de em THF de (S)-2-metilpiperazina (0,3 mmol). Após aquecimento à temperatura de 70°C durante 2 horas, submeteu-se o resíduo a purificação a HPLC para se obter a (4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciclo-hexil)vinil]-amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 24,43 minutos

EM: MH+ = 530

### Exemplo 8

#### Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

A uma solução de [4-(azido)fenil]-N-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (2,0 mmoles) em THF adicionou-se trifenilfosfina (2,2 mmol) e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 10 minutos. À solução de {4-aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida adicionou-se isocianato de 2-metilciclo-hexilo (2,4 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. À solução de carboimida adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (2,4 mmol). Após ter sido aquecido à temperatura de 70°C durante 2 horas, submeteu-se o resíduo a purificação por HPLC para se obter a (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciclo-hexil)-vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 24,00 minutos

EM: MH+ = 544

**Exemplo 9**

**Preparação da [4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-[2-(terc.-butil)ciclo-hexil]vinil)amino)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação de 4-(terc.-butil)ciclo-hexanoisocianato.

Adicionou-se gota a gota através de uma ampola de carga uma solução previamente arrefecida de difosgénio (168,0 mmol) em acetato de etilo para a solução fria de 4-(t-butil)ciclo-hexilamina (140,0 mmol) e carvão (catalítico) em acetato de etilo à temperatura de -10°C. Terminada a adição, aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite e filtrou-se através de um tampão de Celite. Concentrou-se a solução para se obter um óleo espesso que se destilou sob vazio para se obter o 4-(terc.-butil)ciclo-hexanoisocianato sob a forma de um líquido límpido (48%).

**Fase 2.** Preparação da [4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]vinil)-amino)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,150 mmol) em THF adicionou-se 4-(terc.-butil)ciclo-hexanoisocianato (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a ([4-([1-((3S)-3-

-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 26,82 minutos

EM: MH+ = 572

#### Exemplo 10

**Preparação da [4-((1Z)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,150 mmol) em THF adicionou-se 4-(terc.-butil)ciclo-hexanoisocianato (0,15 mmol). Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a [4-((1Z)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 27,05 minutos

EM: MH+ = 586,5

#### Exemplo 11

**Preparação da (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do 3,3,5-trimetilciclo-hexanoisocianato.



Adicionou-se gota a gota através de uma ampola de carga uma solução previamente arrefecida de difosgénio (178,3 mmol) em acetato de etilo à solução fria de 3,3,5-trimetilciclo-hexilamina (148,6 mmol) e carvão (catalítico) em acetato de etilo à temperatura de -10°C. Terminada a adição, aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite e filtrou-se através de um tampão de Celite. Concentrou-se a solução para se obter um óleo espesso que se destilou sob vazio para se obter o 3,3,5-trimetilciclo-hexanoisocianato sob a forma de um líquido límpido (56%).

**Fase 2.** Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)vinil]-amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,15 mmol) em THF adicionou-se 3,3,5-trimetilciclo-hexanoisocianato (0,15 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)-vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 25,62 minutos

EM: MH+ = 558,5

### Exemplo 12

**Preparação da (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,150 mmol) em THF adicionou-se 3,3,5-trimetilciclo-hexanoisocianato (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)-vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 25,74 minutos

EM: MH+ = 572,5

**Exemplo 13**

**Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do ciclo-hex-3-en-isocianato.

Aqueceu-se à temperatura de 100°C durante 9 horas uma solução de ácido 3-ciclo-hexenilcarboxílico (1 mmol), azida de difenilfosforilo (1,2 mmol) e trietilamina (2,5 mmol) em tolueno.

**Fase 2.** Preparação da [4-(1,3-diaza-ciclo-hex-3-enilpropa-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À solução de isocianato preparada anteriormente adicionou-se [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida immobilizada sobre resina de Sasrin (0,24 mmol). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 6 horas e em seguida lavou-se com DCM.

**Fase 3.** (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de imina em THF adicionou-se uma solução em THF de (S)-2-metilpiperazina (0,5 mmol). Após ter sido aquecida à temperatura de 70°C durante 2 horas, lavou-se a resina com MeOH/DCM, DCM e tratou-se com TFA durante 2 horas. Concentrou-se o filtrado e submeteu-se a purificação por HPLC para se obter a (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 22,70 minutos

EM: MH<sup>+</sup> = 514

#### Exemplo 14

**Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

À resina de [4-(1,3-diaza-3-ciclo-hex-3-enilpropa-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida em THF (2 mL) adicionou-se uma solução em THF de 2,6-dimetilpiperazina (0,5 mmol). Após ter sido aquecida à temperatura de 70°C durante 2 horas lavou-se a resina com MeOH/DCM (5x), DCM (2x), e tratou-se com TFA durante 2 horas. Concentrou-se o filtrado e submeteu-se a purificação

por HPLC para se obter a (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 23,18 minutos

EM: MH+ = 528

#### Exemplo 15

**Preparação da (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-3,3-dimetilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

A uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,05 mmol) adicionou-se isocianato de t-butilo (14 µL, 0,12 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. À solução adicionou-se uma solução em THF de 2,6 dimetilpiperazina (1 M, 0,1 mL, 0,1 mmol). Após ter sido aquecida à temperatura de 70°C durante 2 horas, submeteu-se a solução a purificação por HPLC para se obter a (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-3,3-dimetilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil] sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 27,05 minutos

EM: MH+ = 504

#### Exemplo 16

**Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciclo-hexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação da [4-(1,3-diaza-ciclo-hexilbuta-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de {4-(aza(trifenililideno)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,15 mmol) adicionou-se tioisocianato de ciclo-hexilmetilo (0,18 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 80°C durante a noite e utilizou-se sem purificação ulterior.

**Fase 2.** Preparação da (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-3-ciclo-hexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À solução de [4-(1,3-diaza-4-ciclo-hexilbuta-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,075 mmol) adicionou-se uma solução em THF de (S)-2-metilpiperazina (0,15 mmol). Após ter sido aquecido à temperatura de 70°C durante 2 horas, submeteu-se a solução a purificação por HPLC para se obter a (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-3-ciclo-hexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 24,26 minutos

MS: MH+ = 530

#### Exemplo 17

**Preparação da (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciclo-hexilprop-1-inil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

À solução de [4-(1,3-diaza-4-ciclo-hexilbuta-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,075 mmol) adicionou-se uma solução em THF de 2,6-dimetilpiperazina (0,15 mmol). Após ter sido aquecido à temperatura de 70°C durante 2 horas, submeteu-se a solução a uma purificação por HPLC para se obter a (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciclo-hexilprop-1-inil]ami-

no)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 24,68 minutos

EM: MH+ = 544

### Exemplo 18

**Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do isocianato de ciclooctano.

Adicionou-se gota a gota através de uma ampola de carga uma solução previamente arrefecida de difosgénio (236 mmol) em acetato de etilo à solução arrefecida de ciclooctilamina (196 mmol) e carvão (catalítico) em acetato de etilo à temperatura de -10°C. Terminada a adição, aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite e filtrou-se através de um tampão de Celite. Concentrou-se a solução para se obter um óleo espesso, que se destilou sob vácuo para se obter o isocianato de ciclooctano (46%) sob a forma de um líquido límpido.

**Fase 2.** Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de fosfina-imina ligada ao polímero (0,15 mmol) em THF adicionou-se isocianato de ciclooctano (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC

para se obter a (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 24,59 minutos

EM: MH+ = 544

#### Exemplo 19

**Preparação da (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

À resina de fosfina-imina ligada ao polímero (0,150 mmol) em THF adicionou-se isocianato de ciclooctano (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 24,80 minutos

EM: MH+ = 588,5

#### Exemplo 20

**Preparação da (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do isocianato de 4-metilciclo-hexano.

Adicionou-se gota a gota através de uma ampola de carga uma solução previamente arrefecida de difosgénio (530

mmol) em acetato de etilo à solução de 4-metilciclohexilamina (442 mmol) e carvão (catalítico) em acetato de etilo à temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Terminada a adição, aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite e filtrou-se através de um tampão de Celite. Concentrou-se a solução para se obter um óleo espesso que se destilou sob vácuo para se obter (48%) de um produto sob a forma de um líquido límpido.

**Fase 2.** Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,15 mmol) em THF adicionou-se isocianato de 4-metilciclo-hexano (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de  $70^{\circ}\text{C}$  durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de  $70^{\circ}\text{C}$ . Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 23,97 minutos

EM: MH+ = 530,5

#### Exemplo 21

**Preparação da (4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**



À resina de fosfina-imina ligada a polímero (0,150 mmol) em THF adicionou-se isocianato de 4-metilciclo-hexano (0,15 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,18 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 70°C. Filtrou-se a resina e lavou-se duas vezes com diclorometano. Concentrou-se a solução de filtrado e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metilciclo-hexil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (uma mistura de isómeros cis e trans) sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 24,28 minutos (32,9%) e 24,46 minutos (67,3%)

EM: MH+ = 544,5

#### Exemplo 22

##### Preparação da [4-(1,3-diaza-3-biciclo[2.2.1]hept-2-ilpropa-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

A uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,1 mmol) adicionou-se biciclo[2.2.1]heptan-2-isotiocianato (0,12 mmol). Aqueceu-se a mistura à temperatura de 90°C durante 24 horas para se obter uma solução de fosforano-imina.

#### Exemplo 23

##### Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciclo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

A metade da solução de fosforano-imina preparada a partir do Exemplo 22 adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,2 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e

submeteu-se a purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciclo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 23,26 minutos

EM: MH+ = 528

#### Exemplo 24

**Preparação da (4-{{[(1Z)-2-aza-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

A metade da solução de fosforano-imina preparada anteriormente (Exemplo 22) adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (1 M em THF, 0,2 mL, 0,2 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificou-se via HPLC para se obter a (4-{{[(1Z)-2-aza-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 23,71 minutos

EM: MH+ = 542

#### Exemplo 25

**Preparação da (4-{{[2-(trans-2-etilciclo-hexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do 2-etil-1-(hidroxiimino)ciclo-hexano.

A uma solução de 2-etilciclo-hexanona (104,3 mmol) em água e etanol e acetato de sódio (125,1 mmol) adicionou-se

cloridrato de hidroxilamina (156,4 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. Removeu-se o etanol sob pressão reduzida e dissolveu-se a mistura reaccional em água. Extraiu-se a camada aquosa com éter e lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com salmoura, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se para se obter o 2-etil-1-(hidroxiimino)-ciclo-hexano (52%) sob a forma de um óleo espesso.

**Fase 2.** Preparação da 2-etilciclo-hexilamina.

À solução de 2-etil-1-(hidroxiimino)ciclo-hexano (6,8 g, 48,5 mmol) em etanol (75 mL) adicionaram-se pedaços de sódio (cerca de 8,0 g) em porções, e aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo à temperatura de 110°C durante a noite. Adicionaram-se mais pedaços de sódio e agitou-se a mistura reaccional durante mais 6 horas. Tratou-se a mistura reaccional com HCl concentrado (12 M, 4,0 mL) em 25 mL de água. Removeu-se o etanol sob vázio. Lavou-se a camada aquosa com 10 mL de éter e tratou-se com 25 mL de KOH aquoso e extraiu-se com éter (3x20 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 20 mL de salmoura, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vázio para se obter a 2-etilciclo-hexilamina sob a forma de um óleo de cor branco sujo.

**Fase 3.** Preparação do isocianato de 2-etilciclo-hexilo.

A uma solução de 2-etilciclo-hexilamina (0,61 mmol) em metanol adicionou-se HCl (4,0 M em dioxano, 0,152 mL) e concentrou-se para se obter um resíduo. Adicionou-se uma solução de fosgénio (20% em tolueno, 6,0 mL) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 110°C durante a noite.

Removeu-se o tolueno e o excesso de fosgênio sob vácuo para se obter um resíduo.

**Fase 4.** Preparação da (4-{[2-(trans-2-etilciclo-hexil) (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,785 mmol) em THF adicionou-se isocianato de trifetilfosfina (0,785 mmol). Agitou-se a solução durante 10 minutos e adicionou-se isocianato de trans-2-etilciclo-hexilo conforme preparado anteriormente. Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. Adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,785 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura de 70°C. Concentrou-se a solução e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{[2-(trans-2-etilciclo-hexil) (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branca.

HPLC: 24,60 minutos

EM: MH+ = 558,3

#### Exemplo 26

**Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(2-ciclo-hexilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do isocianato de 2-ciclo-hexilciclo-hexano.

Tratou-se uma solução de 2-ciclo-hexilciclo-hexilamina (1,0 mmol) em metanol com HCl (4 N em dioxano, 0,5 mL, 2

mmol) e concentrou-se para se obter o resíduo que se tratou com fosgênio e aqueceu-se à temperatura de 110°C durante a noite. Removeu-se o tolueno e o excesso de fosgênio sob vazio para se obter o resíduo.

**Fase 2.** Preparação da (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(2-ciclo-hexilciclo-hexil)vinil]-amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

Ao resíduo de isocianato adicionou-se uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida preparada *in situ* a partir de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,6 mmol) e trifenilfosfina (0,6 mmol) em THF (10 mL). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. A metade da solução adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,5 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(2-ciclo-hexilciclo-hexil)vinil]-amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 27,79 minutos

EM: MH+ = 598

#### Exemplo 27

**Preparação da (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-ciclo-hexilciclo-hexilo)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

A metade da solução de {4-[1,3-diaza-3-(2-ciclo-hexilciclo-hexilo)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida preparada anteriormente adicionou-

-se 2,6-dimetilpiperazina (0,5 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificou-se via HPLC para se obter a (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-ciclo-hexilciclo-hexilo)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 28,53 minutos

EM: MH+ = 612

### Exemplo 28

**Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do 1-(hidroxiimino)-2-metoxiciclo-hexano.

Aqueceu-se à temperatura de 70°C durante a noite uma mistura de 2-metoxiciclo-hexano (39,0 mmol), cloridrato de hidroxilamina (72 mmol) e acetato de sódio (48,8 mmol) em etanol e água. Removeu-se o etanol e dissolveu-se o resíduo em água e acetato e etilo. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com salmoura, secaram-se e concentraram-se para se obter o 1-(hidroxiimino)-2-metoxiciclo-hexano.

**Fase 2.** Preparação da 2-metoxiciclo-hexilamina.

Hidrogenou-se (90 psi) à temperatura ambiente durante 2 dias uma mistura de 1-(hidroxiimino)-2-metoxiciclo-hexano (1,05 mmol) e 0,5 g de níquel de Raney em 30 mL de etanol. Filtrou-se a mistura através de um tampão de Celite, lavou-se com MeOH e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em MeOH, tratou-se com HCl (4 N em dioxano, 4 mmol), e

concentrou-se para se obter o cloridrato de 2-metoxiciclohexilamina.

**Fase 3.** Preparação do isocianato de 2-metoxiciclohexano.

Aqueceu-se à temperatura de 110°C durante a noite uma mistura de cloridrato de metoxiciclohexilamina (0,84 mmol) e uma solução de fosgênio (20% em tolueno). Removeram-se o tolueno e o fosgênio em excesso sob vazio para se obter o resíduo.

**Fase 4.** Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(2-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

Ao resíduo de isocianato adicionou-se uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida preparada *in situ* a partir de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,3 mmol) e trifenilfosfina (0,3 mmol) em THF. Aqueceu-se a solução durante a noite à temperatura de 70°C. A metade da solução adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (26 mg, 0,25 mmol) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(2-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (uma mistura de isómeros cis e trans) sob a forma do seu sal de TFA).

HPLC: 23,10 minutos e 23,25 minutos

EM: MH+ = 546

### Exemplo 29

**Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)etil]carboxamida**

A metade da solução de {4-[1,3-diaza-3-(2-metoxiciclo-hexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida preparado anteriormente adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (28 mg, 0,25 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (uma mistura de isómeros cis e trans) sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 23,44 minutos e 23,66 minutos

EM: MH+ = 560

**Exemplo 30**

**Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-perhidro-2H-piran-4-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do 4-(hidroxiimino)-3,5,6-tri-hidro-2H-pirano.

Aqueceu-se à temperatura de 70°C durante a noite uma mistura de 3,5,6-tri-hidro-2H-piran-4-ona (50 mmol), cloridrato de hidroxilamina (72 mmol) e acetato de sódio (61 mmol) em etanol. Removeu-se o etanol sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em água e acetato de etilo. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com salmoura, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se para se obter o 4-(hidroxiimino)-3,5,6-tri-hidro-2H-pirano (88%).



**Fase 2.** Preparação do cloridrato de perhidro-2H-piran-4-ilamina.

Hidrogenou-se (90 psi) à temperatura ambiente durante 3 dias uma mistura de 4-(hidroxiimino)-3,5,6-tri-hidro-2H-pirano (43,4 mmol) e 200 g de níquel de Raney em etanol. Filtrou-se a mistura através de um tampão de Celite, lavou-se com MeOH e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em MeOH e tratou-se com HCl (4 N em dioxano, 60 mmol), após o que se concentrou para se obter o cloridrato de perhidro-2H-piran-4-ilamina (89%).

**Fase 3.** Preparação da (4-([(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-perhidro-2H-piran-4-ilvinil]-amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

Aqueceu-se à temperatura de 110°C durante a noite uma mistura de cloridrato de perhidro-2H-piran-4-ilamina (0,5 mmol) e uma solução de foscênio (20% em tolueno, 4 mL). Removeram-se o tolueno e o foscênio em excesso sob vácuo. Ao resíduo adicionou-se uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-carboxamida preparada *in situ* a partir de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,3 mmol) e tri-fenilfosfina (0,3 mmol) em THF. Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante 4 horas. À solução adicionou-se cis-2,6-dimetilpiperazina (0,5 mmol) e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-([(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetil-piperazinil)-2-perhidro-2H-piran-4-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 20,50 minutos

EM: MH+ = 532,2

### Exemplo 31

**Preparação da (4-([2-(trans-2-fenilciclo-hexil) (1Z)-2-aza-  
-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-  
-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação da 2-fenilciclo-hexilóxima.

A uma solução de 2-fenilciclo-hexanona (28,6 mmol) em água e etanol e acetato de sódio (34,4 mmol) adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (43,0 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite e removeu-se o etanol sob pressão reduzida. Dissolveu-se a mistura reaccional em água e extraiu-se com éter. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com salmoura, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se para se obter a 2-fenilciclo-hexilóxima (92%) sob a forma de um pó penugento de cor branca.

**Fase 2.** Preparação da trans-2-fenilciclo-hexilamina.

A uma solução de trans-2-fenilciclo-hexilóxima (7,92 mmol) em etanol adicionaram-se pedaços de sódio (cerca de 3,0 g em porções). Aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo à temperatura de 110°C durante a noite. Adicionaram-se mais pedaços de sódio e agitou-se ainda a mistura reaccional durante mais 6 horas. Tratou-se a mistura reaccional com HCl concentrado em água e removeu-se o etanol sob vazio. Extraiu-se a camada aquosa com éter e neutralizou-se com o KOH aquoso. Tratou-se a camada aquosa com éter. Lavaram-se as camadas etéreas com salmoura, secaram-se sobre sulfato de sódio e concertaram-se sob vazio para se obter a 2-fenilciclo-hexilamina sob a forma de um óleo de cor castanha.

**Fase 3.** Preparação do isocianato de trans-2-fenilciclohexilo.

A uma solução de 2-fenilciclohexilamina (2,28 mmol) em metanol adicionou-se HCl (4,0 M em dioxano, 0,47 mL). Concentrou-se a solução e tratou-se com uma solução de fosgénio (20% de tolueno, 16,0 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 110°C durante a noite e concentrou-se sob vazio.

**Fase 4.** Preparação da (4-{[2-(trans-2-fenilciclohexil-(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de [4-(azido)fenil]-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,149 mmol) em THF adicionou-se trifetilfosfina (0,149 mmol). Agitou-se a mistura durante 10 minutos e transferiu-se para isocianato de 2-fenilciclohexilo (cerca de 100 mg) tal como preparado anteriormente. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante a noite. Adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,149 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura de 70°C. Concentrou-se a solução e purificou-se via HPLC para se obter a (4-{[2-(trans-2-fenilciclohexil-(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma de um pó de cor branco sujo.

HPLC: 24,86 minutos

EM: MH+ = 606,63

#### Exemplo 32

**Preparação da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do isocianato de 4-metoxiciclo-hexano.

A uma solução de ácido 4-metoxiciclo-hexanocarboxílico (2,0 mmol) em DCM adicionou-se cloreto de oxalilo e duas gotas de DMF. Decorrida 1 hora, removeu-se o DCM e cloreto de oxalilo em excesso e bombeou-se o produto durante 10 minutos. Dissolveu-se o resíduo em acetona e adicionou-se a uma solução de 0,3 g de azida de sódio em água à temperatura de 0°C. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos e diluiu-se então clorofórmio. Lavou-se a camada orgânica com salmoura, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se até 10 mL. Aqueceu-se a solução à temperatura de 90°C durante 30 minutos, concentrou-se e dissolveu-se em 4 mL de THF.

**Fase 2.** Preparação da {4-[1,3-diaza-3-(4-metoxiciclo-hexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

A uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida, preparada *in situ* a partir de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida (0,3 mmol) e trifenilfosfina (0,3 mmol) em THF adicionou-se a solução de isocianato de 4-metoxiciclo-hexano em THF preparado anteriormente. Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite.

**Fase 3.** Preparação da (4-{{1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}-fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

À solução de carbodiimida (0,15 mmol) resultante da Fase 2, adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,25 mmol).

Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante 2 horas e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (uma mistura de isómeros cis e trans) sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 21,34 e 21,95 minutos

EM: MH+ = 546

### Exemplo 33

**Preparação da (4-{{[1-(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

A uma solução de {4-[1,3-diaza-3-(4-metoxiciclohexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (0,15 mmol) adicionou-se 2,6-dimetilpiperazina (0,25 mmol). Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante 2 horas e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{{[1-(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida (uma mistura de isómeros cis e trans) sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 21,64 minutos e 22,24 minutos

EM: MH+ = 560

### Exemplo 34

**Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciclohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Preparação do 1-(hidroxiimino)-4-fenilciclohexano.

Aqueceu-se à temperatura de 70°C durante a noite uma mistura de 4-fenilciclo-hexanona (28,7 mmol), cloridrato de hidroxilamina (36,0 mmol) e acetato de sódio (60,95 mmol) em etanol e água. Removeu-se o etanol e dissolveu-se o resíduo em água e acetato de etilo. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com salmoura, secaram-se e concentraram-se para se obter o 1-(hidroxiimino)-4-fenilciclo-hexano (97%).

**Fase 2.** Preparação da 4-fenilciclo-hexilamina.

Hidrogenou-se (90 psi) à temperatura de 50°C durante 40 horas uma mistura de 1-(hidroxiimino)-4-fenilciclo-hexano (17,4 mmol) e 300 mg de níquel de Raney em etanol. Filtrou-se a mistura através do tampão de Celite, lavou-se com MeOH e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em MeOH, tratou-se com HCl (4 N em dioxano, 20 mmol) e concentrou-se para se obter o cloridrato de 4-fenilciclo-hexilamina (100%).

**Fase 3.** Preparação do isocianato de 4-fenilciclo-hexano.

Aqueceu-se à temperatura de 110°C durante a noite uma mistura de cloridrato de 4-fenilciclo-hexilamina (0,5 mmol) e uma solução de fosgênio (20% e tolueno, 4 mL). Removeram-se o tolueno e o fosgênio em excesso sob vácuo para se obter um resíduo.

**Fase 4.** Preparação da (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciclo-hexil)vinil]amino}fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida.

Ao resíduo de isocianato adicionou-se uma solução de {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofe-

nil)etil]carboxamida preparada *in situ* a partir de [4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida (0,3 mmol) e trifenilfosfina (0,3 mmol) em THF. Aqueceu-se a solução à temperatura de 70°C durante a noite. A metade da solução adicionou-se (S)-2-metilpiperazina (0,25 mmol) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 26,37 minutos

EM: MH+ = 592

#### Exemplo 35

**Preparação da (4-{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

A metade da solução preparada anteriormente (Exemplo 34) adicionou-se cis-2,6-dimetilpiperazina (0,25 mmol) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 70°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura e submeteu-se a purificação via HPLC para se obter a (4-{[(1Z)-2-aza-1-(cis-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida sob a forma do seu sal de TFA.

HPLC: 26,52 minutos

EM: MH+ = 606

#### Exemplo 36

**Processo geral para a preparação do 4-hidroxi-2-metoxibenzaldeído ligado a poliestireno**

Embebeu-se 1 equivalente de resina de Merrifield em N-metilpirrolidinona (NMP) durante 5 minutos, tempo após o qual se adicionaram 2 equivalentes de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldeído e  $K_2CO_3$  (2 equivalentes). Desgasou-se a mistura resultante com o árgon e aqueceu-se à temperatura de  $120^\circ C$  durante 18 horas com agitação. Filtrou-se a resina e lavou-se com DMF,  $H_2O$ , MeOH e  $CH_2Cl_2$ . Secaram-se então as esferas durante a noite sob vazio para se obter a 4-hidroxi-2-metoxibenzaldeído ligada à resina.

### Exemplo 37

#### Processo geral para a preparação das aminas ligadas a poliestireno

Tratou-se 4-hidroxi-2-metoxibenzaldeído (1 equivalente) ligado à resina com 10 equivalentes de uma amina primária em  $(MeO)_3CH$  durante 18 horas à temperatura de  $23^\circ C$  com agitação. Lavou-se a imina ligada à resina rapidamente (3x) com  $CH_2Cl_2$  anidro. Reduziu-se imediatamente a imina ligada à resina utilizando o complexo de piridina-borano (5 equivalentes) em uma solução de  $CH_2Cl_2:MeO:AcOH$  (2:2:1) com agitação à temperatura de  $23^\circ C$  durante 18 horas. Lavou-se a amina ligada à resina resultante com  $CH_2Cl_2$ , MeOH,  $Et_3N$  e  $CH_2Cl_2$  e secou-se durante a noite sob vazio.

### Exemplo 38

#### Processo geral para a preparação de p-azidobenzamidas ligadas a poliestireno

Agitou-se uma mistura de amina ligada à resina (1 equivalente), ácido p-azidobenzóico (10 equivalentes) e  $CH_2Cl_2$  anidro até que a maior parte do ácido se tenha dissolvido. A esta mistura adicionou-se DIC (3,3



equivalentes) e agitou-se a mistura resultante durante 3 horas à temperatura de 23°C. Decorrido este tempo, lavou-se a resina com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e THF anidro (repetiu-se cada lavagem 3x) e secou-se a benzamida ligada à resina durante a noite sob vazio.

#### **Exemplo 39**

##### **Processo geral para a preparação de p-benzamido iminofosforanos de ligados a poliestireno**

A uma mistura de p-azidobenzamida ligada à resina (1 equivalente) e THF anidro adicionou-se Ph<sub>3</sub>P (10 equivalentes) à temperatura de 23°C. Seguiu-se um borbulhamento que persistiu durante cerca de 30 minutos. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 18 horas, filtrou-se, lavou-se com THF anidro e com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e secou-se sob vazio durante a noite para se obter o p-benzamido iminofosforano ligado à resina.

#### **Exemplo 40**

##### **Processo geral para a preparação de p-benzamido carbodiiminas ligadas a poliestireno**

Tratou-se uma mistura de p-benzamido iminofosforano ligado a resina (1 equivalente) e THF anidro com um isocianato (10 equivalentes) à temperatura de 23°C durante 16 horas com agitação. Filtrou-se então a resina, lavou-se com THF anidro e com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> após o que se secou sob vazio durante a noite para se obter uma p-benzamido carbodiimida ligada à resina.

**Exemplo 41****Processo geral para a preparação de p-benzamido guanidinas ligadas a poliestireno**

Tratou-se uma mistura de p-benzamido carbodiimida ligado a resina (1 equivalente) e THF anidro com uma amina (20 equivalentes) durante 36 horas à temperatura de 23°C com agitação. Filtrou-se então a resina, lavou-se com DMF, MeOH e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e secou-se sob vácuo para se obter a p-benzamido guanidina ligada à resina. Libertou-se o produto desejado do suporte de poliestireno utilizando TFA: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1) à temperatura de 23°C durante 3 horas com agitação. Filtrou-se a resina, lavou-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e concentrou-se o filtrado resultante sob pressão reduzida para se obter a p-benzamido guanidina sob a forma do seu sal de TFA.

Sintetizaram-se os compostos seguintes utilizando os processos gerais descritos anteriormente:

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-feniletil)carboxamida.  
CL/EM m/z 526,7 (MH<sup>+</sup>), Rt 3,15 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 556,8 (MH<sup>+</sup>), Rt 3,28 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(3-clorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 561,2 (MH<sup>+</sup>), Rt 3,29 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-[(4-fluorofenil)metil](2-piridilmetil)amino]vinil)amino]fenil}-N-(2-feniletil)carboxamida. CL/EM m/z 564,7 (MH+), Rt 3,98 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida. CL/EM m/z 595,6 (MH+), Rt 3,53 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-(4-etilfenil)etil)carboxamida. CL/EM m/z 554,8 (MH+), Rt 3,53 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-metoxifenil)etil)carboxamida. CL/EM m/z 556,8 (MH+), Rt 3,23 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-ciclo-hex-1-eniletil)carboxamida. CL/EM m/z 530,8 (MH+), Rt 2.85 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-fluorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 544,7 (MH+), Rt 2,02 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-clorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 561,2 (MH+), Rt 2,10 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-bromofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 605,6 (MH+), Rt 2,20 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metilfenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 540,8 (MH+), Rt 2,10 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil}-N-[2-(4-clorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 561,2 (MH+), Rt 2,10 minutos.

[4-[(1E)-2-aza-1-[[1-[(4-clorofenil)metil]-5-metilimidazol-4-il]metil]amino]-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil]-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 614,2 (MH+), Rt 2,20 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)-etil]carboxamida. CL/EM m/z 556,8 (MH+), Rt 3,27 minutos.

(4-[[1E)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(4-metilpiperidil)vinil]-amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 516,5 (MH+), Rt 3,35 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-piperazinilvinil]amino}fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 503,5 (MH+), Rt 3,33 minutos.

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(1,4-diazaperhidropinil)vinil]amino}fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 517,5 (MH+), Rt 3,36 minutos.

(4-[[1-(2,5-trans-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 531,5 (MH+), Rt 3,42 minutos.

(4-[[1Z)-2-aza-1-(2,5-diazabicciclo[4.4.0]dec-2-il)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 557,6 (MH+), Rt 3,52 minutos.

(4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 517,5 (MH+), Rt 3,36 minutos.

{4-[[((1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil][((4-etilfenil)-metil]-amino)-3-metilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-carboxamida. CL/EM m/z 583,6 (MH+), Rt 3,58 minutos.

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida. CL/EM m/z 547,5 (MH+), Rt 3,25 minutos.

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-2-clorofenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida. CL/EM m/z 552,0 (MH+), Rt 3,32 minutos.

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-3-metilfenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida. CL/EM m/z 531,5 (MH+), Rt 3,30 minutos.

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-5-cloro-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida. CL/EM m/z 582,0 (MH+), Rt 3,48 minutos.

#### Exemplo 42

#### Experiências Genéricas para os Exemplos 43 - 59

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então após o que se lavou com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese de isocianatos a partir de cloridratos de amina

A 1 g de cloridrato de amina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%) e aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese de isocianatos a partir de ácidos carboxílicos

A 1 mmol de ácido carboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionou-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenilfosforazidato e agitou-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de 0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se então a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se sob vazio e em seguida adicionou-se

THF anidro para se obter uma solução de stock do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

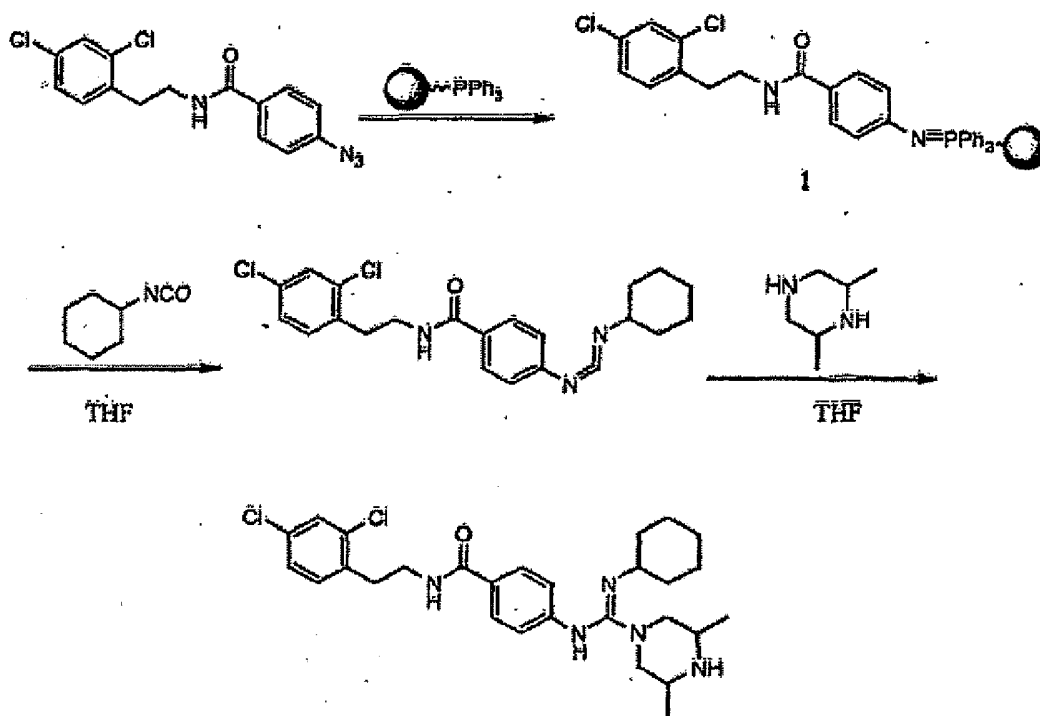
**Fase 4.** Síntese da carbodiimida

A uma fosfinimina ligada à resina (Fase 1 anterior; 1 mmol) suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol de isocianato resultante das Fases 2 ou 3 anteriores e agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis, tapado.

**Fase 5.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se até à temperatura ambiente a mistura reaccional da Fase 4 anterior, adicionaram-se 2 equivalentes de uma piperazina e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas após o que se arrefeceu. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

**Esquema Experimental Geral para os Exemplos 43-59**



### Exemplo 43

Síntese da (4-[[4-trans-2-metilciclo-hexil) (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-



-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida immobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de trans-2-metilciclo-hexilamina (sintetizado mediante hidroboração de 2-metilciclo-hexeno conforme descrito por H.C. Brown et al., *Tetrahedron*, 43, N.º 18, 4071-4078 (1987)) num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%) e aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que o isocianato resultante foi destilado ou utilizou como tal.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se em um frasco para injectáveis, fechado, 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior e agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto resultante da Fase 3 à temperatura ambiente, adicionaram-se 2 equivalentes da cis-2,6-dimetilpiperazina e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas após o que se arrefeceu. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia

sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,55 minutos

EM: MH+ = 544,5

#### Exemplo 44

**Síntese da (4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)-2-((1S,2S)-2-metilciclo-hexil)(1Z)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de trans-2-metilciclo-hexilamina (sintetizado mediante hidroboração de 2-metilciclo-hexeno conforme descrito por H.C. Brown et al., *Tetrahedron*, 43,

N.º 18, 4071-4078 (1987)) num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%) e aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

### Fase 3. Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior e agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C num frasco tapado.

### Fase 4. Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de (R)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura reaccional, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,27 minutos

EM: MH+ = 530,5

### Exemplo 45

Síntese da (4-{[(1Z)-2-aza-2-(2,6-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de 2,6-dimetilciclo-hexilamina (sintetizado mediante aminação redutora de 2,6-dimetilciclo-hexanona tal como descrito em Sukanta Bhattacharyya et al., *Synlett*, 11, 1781-1783 (1999)) num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de foscénio em tolueno (20%) e aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio e destilou-se o isocianato resultante ou então utilizou-se como tal.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior e agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C num frasco tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto reaccional resultante da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes da cis-2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,6 - 7,9 minutos

EM: MH+ = 55

**Exemplo 46**

**Síntese da (4-{{1-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazinil) (1Z)-2-  
-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofe-  
nil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobili-  
zada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30

minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]carboxamida imobilizada sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de amina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%). Aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se até à temperatura ambiente o produto da reacção da fase 3 anterior e adicionaram-se 2 equivalentes de (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazina (sintetizada tal como descrito em E. Jon Jacobson *et al.*, *J. Org. Chem.*, 60, 4177-83 (1995)) e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-

-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vácuo após e purificou-se o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,3 minutos

EM: MH+ = 630,3

#### Exemplo 47

**Síntese da (4-([1Z]-2-aza-2-(2,3-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas e filtrou-se então, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vácuo durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de 2,3-dimetilciclo-hexilamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgênio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

### **Fase 3. Síntese da carbodiimida**

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro, adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C num frasco tapado.

### **Fase 4. Síntese da guanidina**

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de cis-2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,97 minutos

EM: MH+ = 558,5

### **Exemplo 48**

**Síntese da (4-([1-(3S)-3-metilpiperazinil)-2-(trans-2-metilciclo-heptil) (1Z)-2-azavinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**



**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de trans-2-metilciclo-heptilamina (sintetizado mediante hidroboração de 2-metilciclo-hepteno conforme descrito por H. C. Brown et al., *Tetrahedron*, 43, N.º 18, 4071-4078 (1987)) num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

#### **Fase 4. Síntese da guanidina**

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes da (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vácuo após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,9 minutos

EM: MH+ = 544,3

#### **Exemplo 49**

**Síntese da (4-{{(1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-((trans-2-metilciclo-heptil) (1Z)-2-azavinil]amino}fenil) -N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1. Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada**

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então

lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de trans-2-metilciclo-heptilamina (sintetizado mediante hidroboração de 2-metilciclo-hepteno conforme descrito por H. C. Brown et al., *Tetrahedron*, 43, N.º 18, 4071-4078 (1987)) num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de foscénio em tolueno (20%). Aqueceu-se a suspensão a refluxo (110°C) até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de cis-2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido combinado sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 24,3 minutos

EM: MH+ = 558,5

#### Exemplo 50

**Síntese da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil(1Z)-2-aza-2-  
-(trans-4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-di-  
clorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobili-  
zada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-

-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do ácido carboxílico

A 1 mmol de ácido trans-4-metilciclo-hexanocarboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionaram-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenil-fosforazidato. Agitou-se a mistura resultante sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de 0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura resultante até à temperatura ambiente, concentrou-se sob vazio, e em seguida adicionou-se THF anidro para se obter uma solução base (stock solution) do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com

metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,59 minutos

EM: MH+ = 530,3

### Exemplo 51

#### Síntese da (4-[(1-(3,5-dimetilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(trans-4-metilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Em um balão de fundo redondo suspendeu-se em THF 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de ácido carboxílico

A 1 mmol de ácido carboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionaram-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenilfosforazidato. Agitou-se então a mistura reaccional sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de

0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se então a mistura resultante à temperatura ambiente, concentrou-se sob vácuo e adicionou-se então o THF anidro para se obter uma solução de stock do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

### **Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2. Agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

### **Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de cis-2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vácuo após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,92 minutos

EM: MH+ = 544,3

### **Exemplo 52**

**Síntese da [4-({1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-  
-[4-(trifluorometil)ciclo-hexil]vinil}amino)fenil]-N-[2-  
-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do ácido carboxílico

A 1 mmol de ácido carboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionou-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenilfosforazidato. Agitou-se então a mistura reaccional sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de 0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se então a mistura resultante até à temperatura ambiente, concentrou-se sob vazio e adicionou-se então o THF anidro para se obter uma solução de stock do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da



Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,59 minutos

EM: MH+ = 584,3

**Exemplo 53**

**Síntese da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30

minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir do ácido carboxílico

A 1 mmol de ácido 3-metoxiciclo-hexanocarboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionaram-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenilfosforazidato. Agitou-se então a mistura reaccional sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de 0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se então a mistura resultante até à temperatura ambiente, concentrou-se sob vazio e em seguida adicionou-se THF anidro para se obter uma solução de stock do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura

reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vácuo após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 6,95 minutos

EM: MH+ = 546,3

#### Exemplo 54

**Síntese da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-((2S,3S,1S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il) (1Z)-2-azavinil]-amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vácuo durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de (1S,2S,3S,5R)-(+)-isopinocanfeilamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 6 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a refluxo (110°C) a suspensão resultante até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

### **Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

### **Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 8,68 minutos

EM: MH+ = 570

**Exemplo 55**

**Síntese da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(2,2-dimetilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 0,5 g de cloridrato de 2,2-dimetil-ciclo-hexamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 4,5 ml de uma solução de foscénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a refluxo (110°C) a suspensão resultante até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C num frasco tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 7,93 minutos

EM: MH+ = 544

**Exemplo 56**

**Síntese da (4-[[ (1Z)-2-aza-2-(2,2-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à

temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 0,5 g de cloridrato de 2,2-dimetilciclo-hexamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 4,5 ml de uma solução de foscénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a refluxo (110°C) a suspensão resultante até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C num frasco tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,2

equivalentes de 2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 8,10 minutos

EM: MH+ = 558,6

#### Exemplo 57

**Síntese da (4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.



**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de isopinocanfeilamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 8 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a refluxo (110°C) a suspensão resultante até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4.** Síntese da guanidina

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,2 equivalentes de 2,6-dimetilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 8,83 minutos

EM: MH+ = 584,6

**Exemplo 58**

**Síntese da (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1.** Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianato a partir de cloridrato de amina

A 1 g de cloridrato de isopinocanfeilamina num balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionaram-se 8 ml de uma solução de fosgénio em tolueno (20%). Aqueceu-se então a refluxo (110°C) a suspensão resultante até se tornar límpida (habitualmente decorridas cerca de 2-8 horas). Arrefeceu-se a solução e concentrou-se sob vazio após o que se destilou o isocianato resultante ou então se utilizou tal e qual.

**Fase 3. Síntese da carbodiimida**

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4. Síntese da guanidina**

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,2 equivalentes de (S)-(+)-2-metilpiperazina. Aqueceu-se então a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 8,73 minutos

EM: MH+ = 570,6

**Exemplo 59**

**Síntese da (4-{[1-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazinil) (1Z)-2-  
-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-  
-diclorofenil)etil]carboxamida**

**Fase 1. Síntese da {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-  
-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobili-  
zada**

Suspendeu-se 1 mmol de trifenilfosfina ligada à resina num balão de fundo redondo em THF e arrefeceu-se até à temperatura de 0°C com agitação. Adicionou-se então lentamente em pequenas porções 1 mmol da ([4-(azido)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida) e ventilou-se o balão para libertar o azoto produzido. Decorridos 30 minutos à temperatura de 0°C, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 8 horas. Filtrou-se então a mistura resultante, lavou-se com DCM anidro e secou-se a {4-[aza(trifenililideno)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida imobilizada na resina sob vazio durante 8 horas.

**Fase 2.** Síntese do isocianatos a partir de ácidos carboxílicos

A 1 mmol de ácido trans-4-metilciclo-hexanocarboxílico dissolvido em 5 ml de DCM adicionaram-se 1 mmol de trietilamina e 1 mmol de difenilfosforazidato. Agitou-se então a mistura reaccional sob atmosfera de azoto durante 30 minutos à temperatura de 0°C e em seguida à temperatura de 50°C durante 3 horas. Arrefeceu-se então a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se sob vazio e adicionou-se então THF anidro para se obter uma solução de stock do isocianato que se utilizou sem purificação ulterior.

**Fase 3.** Síntese da carbodiimida

A 1 mmol de fosfinimina ligada à resina suspensa em THF anidro, adicionou-se 1 mmol do isocianato resultante da Fase 2 anterior. Agitou-se então a suspensão durante 8 horas à temperatura de 70°C em um frasco para injectáveis tapado.

**Fase 4. Síntese da guanidina**

Arrefeceu-se o produto da reacção da Fase 3 anterior até à temperatura ambiente e adicionaram-se 1,2 equivalentes de (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazina (sintetizada tal como em E. Jon Jacobson et al., *J. Org. Chem.*, 60, 4177-83 (1995)). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C com agitação durante 2 horas e arrefeceu-se. Filtrou-se a mistura resultante, lavou-se com THF e concentrou-se o filtrado reunido sob vazio após o que se purificou o resíduo mediante cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 10% em DCM com trietilamina a 2%. Foi ainda possível purificar o produto final mediante HPLC de fase inversa.

HPLC: 8,21 minutos

EM: MH+ = 544,5

**Exemplo 60**

**Síntese do (2S)-4-((E)-{[4-({[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}carbonil)fenil]amino}{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (acetiloxi)metilo**

Realizou-se a síntese do composto indicado anteriormente mediante acilação do produto preparado no Exemplo 54 utilizando as condições indicadas em J. Alexander et al., *J. Med. Chem.*, 31, 318-322 (1988).

**Exemplos 61-113**

Os Exemplos 61-113 no quadro abaixo foram sintetizados por uma maneira análoga aos processos descritos anteriormente (por exemplo, o Exemplo 8) ou de acordo com os seguintes processos gerais.

Síntese geral de carboxamidas

A uma solução de uma amina (1,0 equivalente) e ácido azidobenzóico (1,0 equivalente) ou ácido 4-nitrobenzóico (1,0 equivalente) em THF adicionou-se EDCI (1,5 equivalente) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente (8-12 horas). Removeu-se o THF e voltou a suspender-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio, concentrou-se e purificou-se mediante cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano ou clorofórmio/metanol.

#### Síntese geral de guanidinas

##### A. A partir de azidocarboxamidas

A uma solução da azida carboxamida correspondente (1,0 equivalente) em THF adicionou-se trifetilfosfina (1,0 equivalente) à temperatura ambiente. Decorridas 8 horas, adicionou-se o isocianato correspondente (1,3 equivalentes) e aqueceu-se a solução a uma temperatura compreendida entre 55-80°C durante a noite. À mistura reaccional adicionou-se uma amina (1,3 equivalentes). Após ter sido aquecido à mesma temperatura durante 2 horas, removeu-se o THF. Voltou a suspender-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, concentrou-se e purificou-se mediante cromatografia sobre gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90:10+0,1% Et<sub>3</sub>N 2% Et<sub>3</sub>N). Foi possível purificar os produtos finais mediante HPLC de fase inversa.

##### B. A partir de nitrocarboxamidas

Retomou-se a nitrocarboxamida em etanol (ou metanol) e purgou-se com azoto anidro. Nesta solução introduziu-se paládio sobre carvão activado (10% p/p, 0,1 equivalente) e hidrogenou-se a mistura durante cerca de 30 minutos ou até

estar completa mediante CL/EM. Filtrou-se então a mistura através de Celite, concentrou-se sob vázio e retomou-se em bruto para a fase seguinte.

A uma solução de acetona 0,5 M (banho de gelo à temperatura de 0°C) que contém a amina (1 equivalente) e carbonato de sódio (3 equivalentes) adicionou-se tiofosgénio (3 equivalentes) gota a gota. Decorridas duas horas à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura reaccional sob vázio para remover o solvente e o tiofosgénio em excesso. Retomou-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se em seguida sob vázio para se obter o isotiocianato. A uma solução do isotiocianato resultante em THF anidro (solução 0,5 M) adicionou-se uma amina (1,5 equivalentes). Após agitação durante a noite, concentrou-se a mistura reaccional sob vázio e dissolveu-se a tioureia produzida em acetato de etilo ou DCM e purificou-se por cromatografia rápida (flash chromatography).

A uma solução da tioureia em THF anidro (0,1 M) adicionou-se EDC (2 equivalentes) e aqueceu-se a solução a refluxo (temperatura externa ~80°C) durante 60 minutos, após o que se arrefeceu à temperatura ambiente e se colocou então num banho de gelo durante 15 minutos com agitação. Adicionou-se uma solução de DCM que contém uma amina (2 equivalentes) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente. Decorridos 20 minutos, diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo e lavou-se com água. Extraiu-se novamente a camada aquosa com acetato de etilo e purificaram-se as camadas orgânicas reunidas, após concentração sob vázio, mediante cromatografia flash sobre gel de sílica (eluindo tipicamente primeiro com MeOH a 10%

em DCM seguida por uma adição de trietilamina a 2% à fase móvel) e/ou HPLC de fase inversa preparativa.

#### Materiais Iniciais e Intermédios

Os materiais iniciais e os intermediários necessários que correspondem aos exemplos nos quadros encontram-se disponíveis no comércio ou podem ser sintetizados por processos conhecidos dos peritos na matéria, através de processos ilustrados nos exemplos anteriores, ou através de processos conhecidos.

#### Preparação de Feniletilaminas Não Comerciais

Pode preparar-se as feniletilaminas utilizadas na síntese dos Exemplos 83, 87 e 88 conforme descrito em J. Weinstock et al., *J. Med. Chem.* 1166-1176 (1987), substituindo o nitrometano respectivamente por nitroetano, nitropropano e nitrobutano.

#### Preparação de [2S ou R]-2-amino-3-[2,4-diclorofenil]propan-1-ol

Preparado a partir de L ou D 2,4-diclorofenilalanina seguindo o processo tal como descrito em *J. Med. Chem.*, 65, N.º 16 pp 503 (2000).

#### Preparação da 6-cloro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona

Preparada de acordo com em *Journal of Amer. Chem. Soc.*, 119, 12722-12726 (1997) e *Org Synthesis*, 51, pp 109 (1971).

#### Preparação da 6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina



Pode preparar-se o aza[6-cloro(2-1,2,3,4-tetra-hidro-naftil)]diazometano de acordo com *J. Med. Chem.*, 60, 4324-4330 (1995) (seguindo o processo prescrito com excepção de o intermediário mesilato ter sido convertido na azida sem purificação sobre coluna de gel de sílica). Dissolveu-se o aza[6-cloro(2-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]diazometano (1,0 equivalente) em THF ao qual se adicionou trifenilfosfina (1,0 equivalente) e deixou-se a mistura reaccional sob agitação à temperatura de 70°C durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se KOH a 5% e adicionou-se ainda THF para se obter uma fase e agitou-se a solução durante mais 1 hora à temperatura de 70°C. Removeram-se todos os THF e extraiu-se a camada de KOH com CHCl<sub>3</sub> (3x). Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com HCl 1N (2x) e descartou-se a fase orgânica. Tratou-se ainda a camada aquosa com 5 ml de KOH a 5% e extraiu-se a amina assim formada em lavagens com CHCl<sub>3</sub> (3x). Lavaram-se ainda os extractos de CHCl<sub>3</sub> com salmoura e secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A remoção do solvente sob vácuo proporcionou a amina pura.

#### Preparação da 6-fluoro-3,4-di-hidro-naftalen-2-ona

Dissolveu-se ácido 4-fluorofenilacético (1 equivalente) em dicloroetano (1,3 M) contendo SOCl<sub>2</sub> (3 equivalentes), aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 90 minutos e evaporou-se o solvente. Adicionou-se gota a gota, num decurso de 60 minutos, uma solução deste produto bruto em CHCl<sub>2</sub> a AlCl<sub>3</sub> (2 equivalentes) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 M) enquanto se agitou à temperatura de 0°C. Em seguida, introduziu-se etileno à temperatura de 0°C no decurso de 45 minutos, após o que se agitou a mistura ainda à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida se tratou à temperatura de 0°C com água gelada. Lavou-se a fase orgânica com HCl 1N (2x), NaHCO<sub>3</sub> (solução saturada),

secou-se e vaporou-se. Triturou-se o resíduo com hexano, obtendo-se o produto sob a forma de um sólido de cor amarela brilhante.

#### Preparação da 6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina

A uma solução de 6-fluorotetralona (6-fluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona; 1 equivalente) e acetato de amónio (5 equivalentes) em uma mistura a 2:1 de MeOH:THF (0,24 M), adicionou-se cuidadosamente  $\text{NaCNBH}_3$  (2 equivalentes), e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se HCl concentrado à temperatura de 0°C até o pH ser inferior a 2 e removeu-se o MeOH sob vazio. Retomou-se o resíduo com água e extraiu-se com  $\text{CHCl}_3$  (2x). Alcalinizou-se a solução aquosa com KOH sólido e extraiu-se com  $\text{CHCl}_3$  (3x). Secaram-se os extractos reunidos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporaram-se sob vazio para se obter o composto do título.

#### Preparação do 2-(4-bromo-2-fluoro)-nitroestireno

Dissolveu-se 4-bromo-2-fluorobenzaldeído (1 equivalente) em metanol anidro (0,3 M) e adicionou-se nitrometano (1 equivalente) após o que se arrefeceu a mistura reaccional com gelo. Adicionou-se gota a gota excesso de DBU (11,04 mL, 73,8 mmol) à mistura reaccional e prosseguiu-se a agitação à temperatura de 0°C durante 25 minutos. Despejou-se então a mistura reaccional em 180 mL de HCl 3 M (22 equivalentes). Precipitou um produto sólido que se isolou mediante filtração. Voltou a dissolver-se o produto sólido de cor amarela em éter e secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se para se obter o 2-(4-bromo-2-fluoro)-nitroestireno sob a forma de um sólido de cor amarela. EM: 247,9 (M+H).

## Preparação da 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-etilamina

Arrefeceu-se à temperatura de 0°C 4-bromo-2-fluoronitroestireno (1 equivalente) em THF (0,2 M) e tratou-se com  $\text{BH}_3$  1,0 M em THF (5 equivalentes). Aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura de 0°C e extinguiu-se com  $\text{H}_2\text{O}$  e em seguida com  $\text{HCl}$  1N até se obter um pH igual a cerca de 2. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente e extraiu-se então com éter (3x). Alcalinizou-se a camada aquosa com uma solução de  $\text{NaOH}$  a 5%. Extraíu-se então a camada aquosa com éter (3x). Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se para se obter a 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-etilamina bruta. A purificação mediante cromatografia rápida (flash) eluindo com gradientes de 2%-5%-10% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contendo 1% de amoníaco concentrado proporcionou o composto desejado. EM: m/z 219,8 (M+H).

## Preparação da 6-azido-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]piridina-3-carboxamida

Suspendeu-se 6-cloro-N-[2-(2,4-clorofenil)etil]piridina-3-carboxamida (1 equivalente e azida de sódio (2,6 equivalentes) em  $\text{DMSO}$  anidro (0,6 M) sob atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 100°C durante quatro dias. Adicionou-se acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica com água e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado até à secura e dissolveu-se o resíduo resultante em uma mistura a 1:1 de acetato de etilo/DCM. Purificou-se esta solução mediante cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etilo/DCM a 1:1). Reuniram-se as fracções que eluem conjuntamente com banda principalmente

(Rf 0,53, eluente: acetato de etilo/DCM a 1:1) e evaporaram-se até à secura. Recristalizou-se o resíduo em acetonitrilo para se obter 6-azido-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]piridina-3-carboxamida sob a forma de agulhas de cor amarela pálida. CLEM (MH+) 336.

Preparação da 4-azido-N-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-benzamida

Fase 1.

Dissolveu-se 2-fluoro-4-metoxi-benzaldeído (1 equivalente) em MeOH e arrefeceu-se com um banho de gelo. Adicionou-se nitrometano (1 equivalente). Adicionou-se gota a gota NaOH (1,05 equivalentes) em água à solução de nitrometano/aldeído, de tal modo que a temperatura não ultrapassasse os 15°C. Deixou-se então a mistura reaccional sob agitação à temperatura de 0°C durante 15 minutos. Despejou-se a mistura reaccional em HCl concentrado diluído com água. Extraiu-se o produto com EtOAc e lavou-se com água, com salmoura, após o que se secou (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Removeu-se o solvente para se obter um óleo de cor amarela que se liofilizou em MeCN/H<sub>2</sub>O a 90% para se obter o produto 2-fluoro-4-metoxi-1-(2-nitro-vinil)-benzeno, o qual foi utilizado sem purificação ulterior.

Fase 2.

Suspendeu-se LiAlH<sub>4</sub> (3,5 equivalentes) em THF e levou-se a refluxo. Dissolveu-se 2-fluoro-4-metoxi-1-(2-nitro-vinil)-benzeno (1 equivalente) em THF e adicionou-se gota a gota a LiAlH<sub>4</sub>. Deixou-se prosseguir a reacção a refluxo durante a noite. Arrefeceu-se em seguida a mistura reaccional com um banho de gelo e adicionou-se, gota a gota, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Extraiu-se a mistura reaccional com éter.

Descartaram-se as outras fracções. Ajustou-se a camada aquosa até pH 12 com NaOH a 5% e extraiu-se com éter (3x). Lavaram-se as fracções etéreas reunidas com salmoura e secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Removeu-se o solvente para e obter a 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina sob a forma de um óleo, que se utilizou sem purificação ulterior.

### Fase 3.

Dissolveu-se ácido 4-azidobenzóico (1,5 equivalentes) em THF. Adicionaram-se EDC (1,5 equivalentes), DIEA (1,5 equivalentes) e DMAP (0,1 equivalentes) seguido por 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina (1 equivalente). Deixou-se então a mistura reaccional sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc e lavou-se a mistura reaccional com ácido cítrico a 10%, com bicarbonato de sódio a 10% e com salmoura. Após secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, removeu-se o solvente e purificou-se o resíduo mediante cromatografia flash EtOAc a 20%/DCM para se obter os compostos do título sob a forma de um pó de cor branca.

### Preparação de 7-metoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepina

#### Fase 1.

Dissolveu-se 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina (1 equivalente) em DCM anidro (0,88 M) em um balão de fundo redondo de três tubuladuras sob atmosfera de azoto e agitou-se com um banho de gelo. Dissolveu-se então cloreto de tosilo (1,25 equivalentes) em DCM anidro sob atmosfera de azoto e adicionou-se à solução sobre agitação no decurso de 10 minutos (Cuidado! Reacção Exotérmica). Adicionou-se então um precipitado formado, DIEA (1,2 equivalentes) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Lavou-se a mistura reaccional com ácido cítrico a 10%, com carbonato de sódio a 10% e com salmoura antes de

se secar sobre sulfato de sódio. Removeu-se então o solvente orgânico sob pressão reduzida para se obter um óleo de cor castanha. Purificou-se então este material bruto via cromatografia flash utilizando DCM a 100% como solvente corrente para isolar o produto sulfonamida. (MH+) 306,1.

Fase 2.

Dissolveu-se a sulfonamida (1 equivalente) em acetona e agitou-se num balão de fundo redondo com  $K_2CO_3$  (6,9 equivalentes). Aqueceu-se à temperatura de  $78^\circ C$  e submeteu-se a refluxo, adicionou-se então bromoacetato de etilo (1,5 equivalentes e deixou-se prosseguir a reacção durante a noite. Separou-se então o  $K_2CO_3$  mediante filtração e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. A este óleo incolor adicionou-se NaOH (4,4 equivalentes) dissolvido em EtOH a 50% (0,4 M) e aqueceu-se então a refluxo à temperatura de  $90^\circ C$  e deixou-se prosseguir durante a noite. Removeu-se então o EtOH sob pressão reduzida. Lavou-se então o óleo residual com água e extraiu-se com éter dietílico. Acidificou-se a camada aquosa com HCl concentrado e extraiu-se com éter dietílico (2x). Reuniram-se então as camadas orgânicas e extraíram-se com carbonato de sódio (2x). Reuniram-se então as camadas aquosas e acidificaram-se com HCl concentrado após o que se extraíram com éter dietílico (2x). Reuniram-se então as camadas orgânicas e secaram-se sobre sulfato de sódio. Removeu-se então o solvente orgânico sob pressão reduzida. Recristalizou-se então este material a partir de acetato de etilo/petróleo destilado para isolar o produto alquilado ácido [[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-acético. (MH+) 363,9.

Fase 3.

Dissolveu-se ácido [[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-acético (1 equivalente) em DCM anidro (0,13 M) e adicionou-se a uma solução sob agitação de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (5 equivalentes) suspensa em DCM anidro (0,13 M) à temperatura de 0°C sob atmosfera de azoto. Deixou-se então prosseguir esta reacção à temperatura ambiente durante dois dias antes de se processar. Diluiu-se então a mistura reaccional com NaOH a 3% e extraiu-se com DCM. Reuniram-se então as camadas orgânicas e secaram-se sobre sulfato de sódio após o que se eliminou o solvente sob pressão reduzida para se isolar o produto ciclizado de 8-metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-1-ona. De notar a formação do regioisómero (produto orto ciclizado). Purificou-se então este material mediante cromatografia flash utilizando acetona a 20%/petróleo destilado como solvente corrente. Isolaram-se duas fracções separadas do produto isomérico puro desejado 8-metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-1-ona. Trataram-se estas duas fracções separadamente para a reacção seguinte. (MH+) 346,1.

#### Fase 4.

Dissolveu-se acetona produzida na fase 3 em TFA puro e agitou-se sob atmosfera de azoto. A esta solução sob agitação adicionou-se trietilsilano (2,2 equivalentes) e deixou-se prosseguir a reacção durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se então carbonato de sódio aquoso e extraiu-se a solução com éter (2x). Reuniram-se então as camadas etéreas e secaram-se sobre sulfato de sódio e elimina-se o solvente sob pressão reduzida para isolar o óleo de cor laranja. Reuniu-se então o material bruto resultante das duas reacções e purificou-se via cromatografia flash utilizando acetona a 20%/solução de

amoníaco a 1%/petróleo destilado para se obter a 7-metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepina. (MH+) 178,0.

Fase 5.

Condensou-se primeiramente amoníaco gasoso num balão de fundo redondo de três tubuladuras seco na estufa num banho de neve carbónica/acetona sob atmosfera de azoto. Adicionou-se então sódio metálico e a esta amoníaco líquido sob agitação vigorosa para formar a amida de sódio. De notar que a solução deve manter uma cor azul profundo para confirmar que o amoníaco líquido é anidro. Dissolveu-se então a sulfonamida (1 equivalente) resultante da fase 4 em THF (0,1 M) num balão de fundo redondo seco na estufa ligado a um condensador de neve carbónica. Destilou-se então o amoníaco líquido anidro para o balão de fundo redondo que contém a sulfonamida com agitação vigorosa através de um condensador de neve carbónica ligada em série sob uma corrente estacionária de azoto. Uma vez terminada a destilação, isolou-se o condensador e o balão que contém a sulfonamida. Adicionou-se então sódio metálico (2,1 equivalentes) até a solução ter assumido novamente uma cor azul profundo. Agitou-se a mistura reaccional durante mais 30 minutos antes de se extinguir com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (9,3 equivalentes). Extraiu-se então a mistura reaccional com éter dietílico e secou-se sobre sulfato de sódio após o que se eliminou o solvente sob pressão reduzida para se obter a amina produzida sob a forma de um óleo de cor amarela. (MH+) 353,3.

Preparação da (4-azido-fenil)-(7-metoxi-1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-metanona

Dissolveu-se 7-metoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]-azepina (1 equivalente) em THF (0,1 M) conjuntamente com



ácido azidobenzóico (1,5 equivalentes), EDC (1,5 equivalentes), DMAP (0,18 equivalentes) e DIEA (1,5 equivalentes). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Lavou-se então a mistura reaccional com ácido cítrico a 10%, com carbonato de sódio saturado e com salmoura. Secou-se então a camada orgânica sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente orgânico sob pressão reduzida. Purificou-se então o material mediante cromatografia flash utilizando acetona a 8%/solução de amoníaco a 1%/petróleo destilado como solvente corrente para se obter o composto do título. (MH+) 323,2.

#### Preparação da 5-metoxi-2-indamina

##### Fase 1.

Aqueceu-se a refluxo durante 30 minutos uma mistura de ácido 4-metoxifenilacetico (1 equivalente), cloreto de tionilo recentemente destilado (5,6 equivalentes) e DMF. Deixou-se a mistura arrefecer e evaporou-se até à secura para se obter um óleo cor de laranja. Utilizou-se o produto bruto na fase seguinte sem purificação ulterior. Arrefeceu-se uma solução de diazometano com um banho de gelo. Adicionou-se lentamente uma solução do produto bruto resultante da fase anterior em éter. Equipou-se o balão com um tubo de secagem com cloreto de cálcio e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 16 horas. Evaporou-se a mistura até à secura mediante borbulhamento de azoto através da mistura reaccional com aquecimento exterior à temperatura de 30°C. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia flash sobre sílica (DCM, acetato de etilo a 5%/DCM). Reuniram-se as fracções que eluem conjuntamente com a banda principal e evaporaram-se até à secura para se

obter a 1-diazo-3-(4-metoxi-fenil)propan-2-ona sob a forma de óleo de cor laranja. (MH+) 191.

#### Fase 2.

Preparou-se uma solução de 1-diazo-3-(4-metoxifenil)-propan-2-ona (1 equivalente) em DCM anidro (0,1 M) sob atmosfera de azoto. Preparou-se uma suspensão de dímero de acetato de ródio (II) (0,02 equivalentes) em DCM anidro (0,01 M) sob atmosfera de azoto. Transferiu-se a solução de diazoacetona para a suspensão do dímero de acetato de ródio através de uma cânula e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 90 minutos. Filtrou-se a mistura (papel de filtro Whatmann n.º 1) e evaporou-se o filtrado até à secura. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia flash sobre sílica (eluente DCM). Reuniram-se as fracções que eluem conjuntamente com a banda não polar principal (Rf 0,62) e evaporaram-se até à secura para se obter a 5-metoxi-2-indanona sob a forma de um sólido de cor amarela. (MH+) 162.

#### Fase 3.

Dissolveu-se uma mistura de 5-metoxi-2-indanona (1 equivalente) e cloridrato de metoxiamina (2,5 equivalentes) em uma mistura a 1:1 (0,24 M) de etanol e piridina. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 30 minutos e deixou-se arrefecer. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secaram-se os extractos de acetato de etilo sobre sulfato de sódio anidro e filtraram-se. Evaporou-se o filtrado até à secura para se obter um óleo de cor laranja que se utilizou na fase seguinte sem purificação ulterior. Dissolveu-se o produto bruto resultante da fase anterior em THF anidro sob atmosfera de

azoto. Adicionou-se uma solução de complexo de borano-THF (1,0 M, 4,7 equivalentes) e aqueceu-se a mistura a refluxo sob atmosfera de azoto durante 3 horas. Adicionou-se metanol e evaporou-se a mistura até à secura. Adicionou-se HCl (3 M, 24 equivalentes) ao resíduo e aqueceu-se a mistura à temperatura de 90°C durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de NaOH (10M, 25 equivalentes) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (3x). Secaram-se os extractos reunidos com acetato de etilo sobre sulfato de sódio anidro e filtraram-se. Evaporou-se o filtrado até à secura e purificou-se o resíduo mediante cromatografia flash sobre gel de sílica (eluente: metanol a 10%, solução de amoníaco concentrado a 1% em DCM). Reuniram-se as fracções que eluem conjuntamente com a banda principal (Rf 0,31, eluente: metanol a 10%, solução de amoníaco concentrado a 1% em DCM, bandas visualizadas mediante pulverização com Ninidrina e aquecimento) e evaporou-se até à secura para se obter a 5-metoxi-2-indamina sob a forma de um óleo de cor castanho claro. (MH+) 164,2.

#### Quadro dos Exemplos 61-113

Exemplo	Nome	MH+
61	4-{{(Z)-(ciclopentilimino)(piperazin-1-il)-metil}amino}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]benzamida	488
62	4-{{(Z)-(ciclopentilimino)(1,4-diazepan-1-il)-metil}amino}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]benzamida	502
63	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3-metilciclo-hexil)-imino][(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-metil}amino)benzamida	530,5
64	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-(triciclo[3.3.1.1~3,7~]-dec-2-ilimino)metil}amino)benzamida	544,5
65	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]([4-(trifluorometil)ciclo-hexil]imino)metil}amino)benzamida	584,4
66	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-metilpiperazin-1-il]([2-propilciclo-hexil)imino]-metil}amino)benzamida	558
67	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]([2-propilciclo-he-	572,3

	xil) imino]metil}amino)benzamida	
68	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]}(triciclo[3.3.1.1~3,7~]-dec-2-ilimino)metil}amino)benzamida	568
69	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]}[(1,7,7-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-il)imino]metil}amino)benzamida	584,3
70	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]}[(1,7,7-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-il)imino]metil}amino)benzamida	570,3
71	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(4-metilciclo-hexil)imino]}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)benzamida	498,2
72	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]}[(1S,2R,3S,6R)-3,7,7-trimetilbicciclo[4.1.0]hept-2-il]imino)metil}amino)benzamida	570,1
73	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(Z)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]}[(4-etilciclo-hexil)imino]metil}amino)benzamida	558,2
74	6-{{(Z)-(ciclo-hexilimino)}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]piridina-3-carboxamida	517
75	N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-{{(E)-[(4-etilciclo-hexil)imino]}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)benzamida	544,2
76	4-{{(Z)-(ciclo-hexilimino)}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metiletil]benzamida	530,2
77	N-{2-[2,4-bis(metiloxi)fenil]etil}-4-{{(Z)-[(4-metilciclo-hexil)imino]}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)benzamida	522,4
78	N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metiletil]-4-{{(Z)-[(4-metilciclo-hexil)imino]}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)benzamida	544,2
79	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-4-{{(Z)-[(4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]}[(1S,2S)-2-[(fenilmetil)oxi]ciclo-hexil)imino]metil}amino)benzamida	636,2
80	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-6-{{(E)-[(4-metilciclo-hexil)imino]}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-il]metil}amino)piridina-3-carboxamida	531,2
81	4-{{(Z)-(ciclo-hexilimino)}[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-dimetilfenil)-etil]benzamida	476
82	N-{2-(2,4-bis(metiloxi)-fenil]etil}-4-{{(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil}amino)benzamida	562,2
83	N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metiletil]-4-{{(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil}amino)benzamida	584,2
84	N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-4-{{(E)-[(3S)-3-	530

	-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)-metil) amino]benzamida	
85	N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-4-[(E)-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)-metil)-amino]benzamida	544
86	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-6-[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)-metil)-amino]piridina-3-carboxamida	571,2
87	N-[1-[(2,4-diclorofenil)metil]propil]-4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)-metil) amino]benzamida	598,2
88	N-[1-[(2,4-diclorofenil)metil]butil]-4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	612,2
89	4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]-imino)metil) amino]-N-[(2S)-2-fenilpropil]benzamida	516,3
90	4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]-imino)-metil)-amino]-N-[(2R)-2-fenilpropil]benzamida	516,3
91	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-4-[(E)-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	584,7
92	N-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	538,2
93	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-4-[(E)-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]-imino)(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil) amino]benzamida	598,7
94	N-[2-(2-fluoro-4-(metiloxi)-fenil)etil]-4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	550,2
95	N-[(1S)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)etil]-4-[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	600,4
96	N-[(1R)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)etil]-4-[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil) amino]benzamida	600,5
97	N-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]-imino)metil) amino]benzamida	562,3

98	N-[2-(2-fluoro-4-metilfenil)etil]-4-((E)-[4-metilciclo-hexil]imino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamida	494,6
99	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-N-metil-4-((E)-[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	584,7
100	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-2-fluoro-4-((E)-[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	588,6
101	N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-4-((E)-[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	546
102	N-(6-metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-4-((Z)-[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	558
103	N-{2-[2-fluoro-(metoxi)fenil]etil}-4-((Z)-[1,2S]-2-metilciclo-heptil]imino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamida	524,2
104	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-((E)[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	598
105	N-{2-[4-fluoro-2-trifluorometil]fenil]etil}-4-((E)[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	588
106	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxietil]-4-((E)[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	614
107	N-[2-(2-fluoro-4-metilfenil)etil]-4-((Z)-[1,2S]-2-metilciclo-heptil]imino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamida	508,3
108	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-((Z)-[3-metilpiperazin-1-il]imino)[4-(trifluorometil)ciclo-hexil]imino)metil)amino)benzamida	612,2
109	N-[5-(metiloxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il]-4-((Z)[3-metilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	544,3
110	4-((Z)[3,5-dimetilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)-N-(2-[2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]etil)benzamida	564,3
111	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-((Z)-[3,5-dimetilpiperazin-1-il]imino)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]imino)metil)amino)benzamida	612
112	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-((E)[4-metilciclo-hexil]imino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamida	558

113	N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-((E)-[(ciclo-heptilimino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)benzamida	558
-----	--	-----

### Exemplos 114-118

Prepararam-se os Exemplos 114-118 indicados no Quadro seguinte utilizando os processos gerais descritos anteriormente.

Quadro dos Exemplos 114-118

Exemplo	Nome	MH+
114	4-(((1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il}-amino}metilideno)amino)-N-[(2R)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]benzamida	528,3
115	N-[(2R)-5-(metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-4-(((1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il}amino}metilideno)amino}benzamida	558,7
116	N-[(2S)-7-(metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-4-(((1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il}amino}metilideno)amino}benzamida	558,8
117	4-(((1E)-(ciclo-heptilamino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metilideno)amino)-N-[(2R)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]benzamida	488,6
118	N-[(2S)-5-(metiloxi)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-4-(((1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il}amino}metilideno)amino}benzamida	558,7

### Exemplo 119

Determinaram-se os valores da CE<sub>50</sub> dos compostos em estudo mediante tratamento de células que exprimem MC4-R com o composto em estudo e lise das células e medição da concentração intracelular cAMP com o kit Amersham-Pharmacia RPA-559 cAMP Scintillation Proximity Assay (SPA). Sintetizaram-se os compostos seguintes e ensaiaram-se de acordo com este ensaio. Os compostos indicados abaixo

apresentaram valores de  $-\log CE_{50}$  superiores a cerca de 3. Os compostos do título dos Exemplos 61-118 apresentaram igualmente valores de  $-\log CE_{50}$  superiores a cerca de 3. Por esta razão, cada um dos compostos na lista seguinte e cada um dos compostos no título dos Exemplos 61-118 são preferidos individualmente e são preferidos como um grupo. Além disso, os grupos que correspondem aos símbolos  $R^1$  a  $R^{10}$  para cada um destes compostos são também preferidos. A nomenclatura para estes compostos é proferida utilizando Nomenclator (v.3.0 & v.5.0) de Chemlnnovation Software, Inc.. Os compostos seguintes são meramente ilustrativos e não devem ser construídos como limitativos da presente invenção:

{4-[[[(1Z)-2-aza-2-ciclopentil-1-piperazinilvinil]amino]-fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
 (4-[[1-((5S)-2,5-dimetilpiperazinilvinil)(1Z)-2-aza-3-metilbut-1-enil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-carboxamida,  
 (4-[[[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(3-metilbut-1-oxopiperazinil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-carboxamida,  
 {4-[[[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-morfolin-4-vinil]amino]-fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
 {4-[[[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-piperazinilvinil]amino]-fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
 (4-[[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclopentilvinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
 {4-[[[(1Z)-2-aza-2-ciclopentil-1-(1,4-diazaperiazinilvinil)-amino]fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
 [4-[[[(1Z)-1-[(2-amino-2-metilpropil)-amino]-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino]fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,



(4-{[1-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-oxociclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{[1-((1E)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(3-hidroxi-piperidinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-2-clorofenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(1,4-diazaperhidroepinil)-amino]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{((1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-piperazinilvinil)amino}-metil}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclopentilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{((1Z)-2-aza-1-(2,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclopentilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptil-1-piperazinilvinil]amino}fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-difluorofenil)etil]carboxamida,

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-clorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-(2-feniletil)carboxamida,  
(4-{[(1E)-2-aza-2-(2,4-diclorofenil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{((1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(3-imino-1-oxo(2,5,6,7,8,8a-hexa-hidro-2,7-diazaindolizin-7-il)-vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[4-trifluorometil]ciclo-hexil]vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciclo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[(1E)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(4-metilpiperidil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-5-cloro-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
[4-({(1E)-1-[(3-aminociclo-hexil)amino]-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
(4-{[1-((5S)-2,5-dimetilpiperazinilvinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino)-3-metilfenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

[4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(1,4-diazaperhidroepinil)-vinil]amino)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-([1-((1E)-1-([1-((1S,2R)-2-aminociclo-hexil)amino]-2-aza-2-ciclo-hexilvinil)amino)fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3S)-3-etilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3S)-3,4-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,3-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilprop-1-enil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-([1-((1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(3-metilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1Z)-2-aza-1-(2,6-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}metil}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{ [(1E)-2-((1R,2R)-2-metilciclo-hexil)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{ [1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{ [1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-clorofenil)etil]carboxamida,  
[4-((1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-[4-(trifluorometil)-ciclo-hexil]vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{ [(1Z)-2-aza-1-(3,6-diazabicciclo[4.3.0]non-3-il)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-clorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [1-(3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-bicciclo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{ [(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperidil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperidil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}-5-cloro-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-(2-indol-2-iletel)carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperidil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(2,5-dimetilpiperidil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-{{[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciclo-heptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[1-[(3S)-3-(metiletel)piperazinil](1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciclo-hexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

[4-{{[(1E)-1-(3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-ciclooctilvinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-2-((2S,1R)-2-metilciclo-hexil)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilciclo-hexil)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilciclo-heptil)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-azavinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2,2-dimetilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[1-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[1-[(3S)-3-(2-metiltioetil)piperazinil](1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-2-aza-1-{{[2-(dietilamino)etil]amino}-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

(4-{{[(1E)-1-(metilpiperazinil)-2-aza-2-indan-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{[(1E)-1-(3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[2-(metil-etil)fenil]vinil]amino}fenil)-N-[2-(4-clorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-[[2-(diethylamino)etil]benzilamino]-3-metilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

[4-[(1E)-2-aza-1-[[5-[(dimetilamino)metil](2-furil)]metil]amino]-N-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1Z)-2-aza-1-(2,5-diazabicciclo[4.4.0]dec-2-il)-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-indol-3-ilet]carboxamida,

[4-[(1E)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]-1-piperazinilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-[[1-[(3S)-3-(2-metilpropil)piperazinil](1Z)-2-aza-2-ciclo-hexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,

(4-[(1E)-[(3S)-metilpiperazinil]-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[[1-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciclo-octilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-2-aza-2-(2,6-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-2-aza-2-(2,3-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-2-[(1R,2R)-2-metilciclo-heptil]-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-2-((1R,2R)-2-etilciclo-hexil)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-azavinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-2-aza-2-(2,3-dimetilciclo-hexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2-propilciclo-hexil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-{{(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-[4-(2-furilcarbonil)piperazinil]vinil}amino}fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[[{(1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}hex-1-enil)amino}fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[[{(1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}(4-metilfenil)metil}amino}-3-metilbut-1-enil)amino}fenil]-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-adamantan-2-il-azavini}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[2-(metil-etil)fenil]vinil}amino}fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-2-((1R,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-azavinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-((2S,3S,1R,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il)-2-azavinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-((1S,5S,2R,3R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il)-2-azavinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,



{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-tienil)etil]carboxamida,

[4-((1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]vinil)amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-(2-propilciclo-hexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-(3-fenilpiperazinil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-indan-2-ilvinil]amino)fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil][4-etilfenil)-metil]amino}-3-metilbut-1-enil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

(4-[(1E)-2-adamantan-2-il-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{6-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino](3-piridil)}-N-(2-feniletil)carboxamida,

(4-[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-((1E)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-[4-(terc.-butil)ciclo-hexil]vinil)amino]fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

[4-({(1Z)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-[(imidazol-2-ilmetil)benzilamino]vinil}amino)fenil]-N-(2-feniletil)carboxamida,  
(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-(fenilciclo-hexil)vinil)amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-bromofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(3-clorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-clorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-clorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-fluorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-diclorofenil)etil]carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2-feniletil)carboxamida,  
{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-ciclo-hex-1-enilet)-carboxamida,

(4-{[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenilciclo-hexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(4-metilfenil)metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[(2,4-diclorofenil)-metil] [2-(dimetilamino)etil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(4-clorofenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(2-clorofenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(3-clorofenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-metil-N-(2-fenilet)carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metilfenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)metil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(3-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-ciclo-hexil-1-{[4-fluorofenil]metil}(2-piridilmetil)amino}vinil)amino]fenil}-N-[2-feniletil]-carboxamida,

[4-({(1E)-2-aza-1-[(1-[4-clorofenil]metil]-5-metilimidazol-4-il)metil)amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil][4-etilfenil]metil}amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1E)-2-aza-2-ciclo-hexil-1-{[1-benzil-(4-piperidil)]amino}vinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

3-{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-feniletil]propanamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil][3-metilfenil]metil}amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]carboxamida,

{4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(4-metoxifenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(3-metoxifenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(4-etilfenil)-metil]amino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil] [(4-quinolilmetil)amino]-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2,2-difeniletal)carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2,2-difeniletal)carboxamida,  
 {4-[(1Z)-2-aza-1-{[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciclo-hexilvinil)amino]fenil}-N-(2-feniletal)-N-benzilcarboxamida, e  
 (2S)-4-((1E)-{[4-({[2-(2,4-diclorofenil)-etil] amino)carbonil]fenil]amino}){[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (acetiloxi)metilo.

### Exemplo 120

#### **Estudo In Vivo de Agonistas MC4-R em Tomada de Energia, Peso do Corpo, Hiperinsulinemia, e Níveis de Glicose.**

Conduziram-se estudos in vivo para observar o efeito de agonistas de MC4-R sobre a absorção de energia, peso do corpo, hiperinsulinemia e níveis de glicose. Todos os

estudos foram conduzidos com murganhos ob/ob machos com 9-10 semanas de idade que apresentavam um início precoce de obesidade, resistência à insulina e diabetes devido a deficiência de leptina. Os murganhos foram aclimatizados na instalação durante 1 semana antes dos estudos e foram engaiolados individualmente. Os estudos dos murganhos tratados com o veículo (controle) e murganhos tratados com o fármaco foram realizados sempre em paralelo. Em estudos em dias múltiplos, monitorizaram-se murganhos (8-15 por grupo) para um peso do corpo de linha de base, níveis de glicose em jejum, insulina, lípidos no sangue e dispêndio de energia e injectaram-se então duas vezes ao dia (9 horas da manhã e 5 horas da tarde) com 3 mg/kg do agonista de MC4-R 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas. Monitorizaram-se diariamente o peso do corpo bem como a tomada de alimento e de água. Submeteram-se os animais a jejum durante a noite para medições dos níveis de glicose em jejum, insulina e lípidos uma vez por semana até ao final do estudo. Monitorizou-se o dispêndio de energia (velocidade metabólica em repouso, isto é, consumo de O<sub>2</sub> e produção de CO<sub>2</sub>) em câmaras isoladas ao ar no final do estudo em animais alimentados. O consumo de O<sub>2</sub> e a produção de O<sub>2</sub> foram medidas utilizando sistemas Oxymax (Columbus Instruments). Realizou-se um ensaio oral de tolerância à glicose (OGTT - um ensaio de rotina para a intolerância de diabetes e glicose) em murganhos em jejum durante a noite no final do estudo. Mediu-se a tolerância à glicose no sangue e glicose oral utilizando um monitor de glucose (Onetouch comercializado por Lifescan). Mediram-se os ácidos gordos livres utilizando ácidos gordos livres não esterificados no ensaio enzimático (Waco Chemicals). Mediram-se os níveis de insulina no soro por imuno-ensaio (Alpco).

## Resultados

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre a tomada de alimento encontra-se ilustrado na Figura 1. A figura 1 mostra a tomada total de alimento conforme representada como gramas/murganho/dia durante o estudo de 4 semanas. Monitorizou-se o alimento todas as manhãs. A tomada cumulativa de alimento representa a quantidade total de gramas que o murganho consumiu durante o estudo. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 15 murganhos. Conforme se mostra na figura 1, demonstrou-se uma redução significativa da tomada de alimento nos murganhos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre o peso do corpo encontra-se ilustrado na Figura 2. A figura 2 mostra a redução do peso do corpo tal como representada em gramas/murganho no decurso do estudo de 4 semanas. Os murganhos foram pesados todas as manhãs. No final do estudo, os murganhos tratados com o fármaco pesaram menos 19% do que os murganhos tratados com o veículo. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 15 murganhos. Conforme se mostra na Figura 2, demonstrou-se uma redução significativa de peso do corpo nos murganhos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-

-benzamida sobre os níveis de glucose no sangue ilustrado na Figura 3. A figura 3 mostra os níveis de glucose no sangue conforme representado em mg de glucose/dl de sangue. Os murganhos foram submetidos a jejum durante a noite e mediram-se os níveis de glucose às 8 horas da manhã seguinte. Os murganhos tratados com o veículo mostraram um aumento de glucose no sangue consistente com a progressão rápida da diabetes nesta estirpe de murganhos enquanto que a diabetes abrandou consideravelmente (decréscimo de 47%) nos murganhos tratados com o fármaco. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 8 murganhos. Conforme se mostra na Figura 3, demonstrou-se uma redução significativa dos níveis de glucose em jejum nos murganhos tratados IP com 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida durante 4 semanas.

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre os níveis de glucose durante o ensaio de tolerância à glucose por via oral (OGTT) encontra-se ilustrado na Figura 4. A figura 4 mostra OGTT tal como realizado sobre murganhos em jejum durante a noite no final do estudo. A glucose no sangue é representada como mg de glucose/dl de sangue. Mediram-se os níveis de glucose na manhã seguinte: 90 minutos antes e 25, 60 e 120 minutos após uma carga de glucose por via oral (2 mg/kg). A glucose administrada por via oral elevou rapidamente a glucose no sangue, de maneira análoga a uma refeição, e a resposta a esta glucose exógena proporcionou uma medição de como o corpo regula bem a homeostase da glucose. Conforme se mostra na Figura 4, os murganhos tratados com o veículo mostraram uma resposta elevada à glucose consistente com o estado diabético, enquanto que os murganhos tratados com o



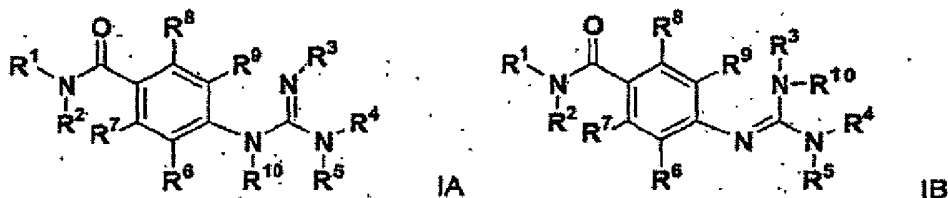
fármaco mostraram uma disposição de glucose muito mais melhorada, ilustrada como um decréscimo de 45% da área por baixo da curva. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 15 murganhos.

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre os níveis de ácido gordo livre (FFA) encontra-se ilustrado na Figura 5. A figura 5 mostra os FFA representados como mmoles de FFA/L de soro. Submeteram-se os murganhos a jejum durante a noite e mediram-se os níveis de ácido gordo livre às 8 horas da manhã seguinte. Conforme se mostra na Figura 5, os murganhos tratados com o veículo mostraram níveis elevados de FFA no decurso do estudo consistente com o seu estado obeso, enquanto que os murganhos diabéticos tratados com o fármaco mostraram um decréscimo dramático de 50%. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 8 murganhos.

O efeito da 4-[(N-ciclo-hexil-3,5-dimetil-piperazina-1-carboximidoil)-amino]-N-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-benzamida sobre os níveis de insulina no soro encontra-se ilustrado na Figura 6. Mediram-se os níveis de insulina no soro uma hora após a dosagem individual IP de 1 e 3 mg/kg em murganhos ob/ob em jejum durante a noite. Na figura 6, os níveis de insulina no soro são representados como ng de insulina/ml de soro. Conforme se ilustra na Figura 6, os murganhos tratados com o fármaco mostraram um decréscimo dependente da dose de 27% e 55%, respectivamente, em relação ao veículo. Cada grupo (veículo ou fármaco) comportava 6 murganhos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral IA ou IB



em que

o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído ou insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicliclamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliclamino e heteroarilaminocarbonilo substituídos e insubstituídos;

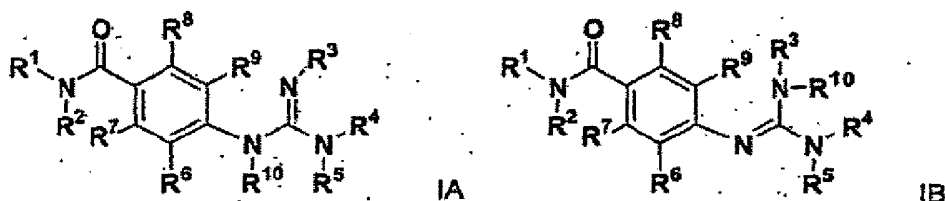
o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligações a um ou mais átomos de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo;

cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclico substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de

hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

2. Composto de fórmula geral IA ou IB



em que

o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo e alcinilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído e insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicililamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo e heteroarilaminocarbonilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligações a um ou mais átomos de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um

átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo; cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclilo substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo; e

os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1. ou 2., em que o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, alcenilo, heteroarilalquilo e heterociclilalquilo substituídos e insubstituídos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1. ou 2., em que o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos cicloalquilo, alcenilo, alquilo e arilo substituídos e insubstituídos.

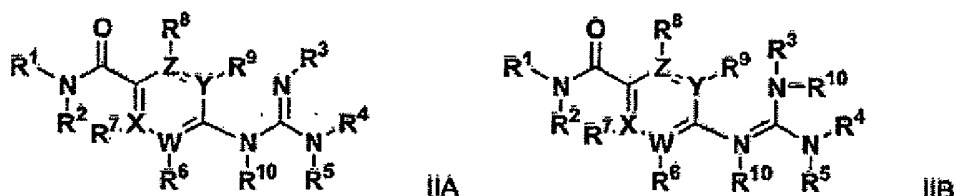
5. Composto de acordo com a reivindicação 1. ou 2., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo substituídos e insubstituídos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1. ou 2., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo substituído ou insubstituído.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo

saturado substituído ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre o grupo que consiste em O, S e N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados.

8. Composto de fórmula geral IIA ou IIB



em que

pelo menos um dos símbolos W, X, Y ou Z representa um átomo de azoto, que forma um grupo piridilo;

o símbolo  $R^1$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo e alquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^4$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos;

o símbolo  $R^5$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e cicloalquilalquilo substituídos e insubstituídos; ou os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo ou heteroarilo substituído ou insubstituído;

os símbolos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste em H, Cl, I, F, Br, OH,  $NH_2$ , CN,  $NO_2$  e grupos alcoxi, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilamino, heteroarilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo e heteroarilaminocarbonilo substituídos ou insubstituídos;

em que o símbolo  $R^6$  pode encontrar-se ausente se o símbolo W representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^7$  pode encontrar-se ausente se o símbolo X representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^8$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Z representar um átomo de azoto;

em que o símbolo  $R^9$  pode encontrar-se ausente se o símbolo Y representar um átomo de azoto;

o símbolo  $R^{10}$  é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilalquilo, arilo e arilalquilo substituídos e insubstituídos;

"substituído" refere-se a um grupo em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídas por uma ligação a F, Cl, Br ou I; um átomo de oxigénio em grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi ou grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tiol, grupos alquil- ou aril-sulfureto, grupos sulfona, grupos sulfonilo



ou grupos sulfóxido; um átomo de azoto em aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas ou enaminas; ou um átomo de silício em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo ou grupos triarilsililo; grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos incluem igualmente grupos em que uma ou mais ligações a um ou mais átomos de carbono ou de hidrogénio é(são) substituída(s) por uma ligação a um átomo de oxigénio em grupos carbonilo, carboxilo ou éster; ou a um átomo de azoto em grupos imina, óxima, hidrazona ou nitrilo; cicloalquilo substituído, arilo substituído, heterociclilo substituído e heteroarilo substituído incluem também anéis e sistemas de anel fundido em que uma ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono em grupos alquilo; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus tautómeros, os seus hidratos ou os seus solvatos.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8., em que o símbolo  $R^2$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos arilalquilo, alcenilo, heteroarilalquilo e heterociclilalquilo substituídos e insubstituídos.

10. Composto de acordo com a reivindicação 8., em que o símbolo  $R^3$  é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos cicloalquilo, alcenilo, alquilo e arilo substituídos e insubstituídos.

11. Composto de acordo com a reivindicação 8., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos, cada um, independentemente, de entre o grupo que consiste nos grupos alquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo substituídos e insubstituídos.

**12.** Composto de acordo com a reivindicação 8., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo substituído e insubstituído.

**13.** Composto de acordo com a reivindicação 12., em que os símbolos  $R^4$  e  $R^5$ , conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um grupo heterociclilo saturado substituídos ou insubstituído que compreende pelo menos um heteroátomo escolhido de entre o grupo que consiste em O, S e N além do átomo de azoto ao qual os símbolos  $R^4$  e  $R^5$  se encontram ligados.

**14.** Composição que compreende um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 13. e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

**15.** Utilização de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 13. para a preparação de um medicamento.

**16.** Utilização de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 13. para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por MC4-R.

**17.** Utilização de acordo com a reivindicação 16., em que a doença é a obesidade ou a diabetes de tipo II.

Lisboa, 16 de Janeiro de 2009