



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

(21) **PI 0713253-0 A2**

(22) Data de Depósito: 06/07/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4704
A61K 45/06
A61P 27/02

(54) Título: MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PDE4, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DOENÇA MEDIADA POR PDE4, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 07/07/2006 US 60/819,509, 26/01/2007 US 60/886,825

(73) Titular(es): Andrew K. Shiau, David J. Thomas, STEVEN P. GOVEK, STEWART A. NOBLE

(72) Inventor(es): Andrew K. Shiau, David J. Thomas, STEVEN P. GOVEK, STEWART A. NOBLE

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US2007072919 de 06/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/006050 de 10/01/2008

(57) Resumo: MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PDE4, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR PDE4, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a compostos e métodos que podem ser úteis como inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4) para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias e outras doenças envolvendo níveis elevados de citocinas e mediadores pró-inflamatórios.

MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PDE4, MÉTODO DE TRATAMENTO DE
UMA DOENÇA MEDIADA POR PDE4, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA

São descritos aqui novos compostos de heteroarila
5 bicíclicos potentes e seletivos, dos quais certos compostos
já foram encontrados para ser úteis como inibidores de
fosfodiesterase 4 (PDE4), composições compreendendo os
mesmos, e sua aplicação como farmacêuticos para o tratamento
da doença. Os métodos de inibição da atividade PDE4 são
10 fornecidos igualmente, assim como métodos para o tratamento
de doenças inflamatórias e outras doenças envolvendo níveis
elevados de citocinas e mediadores pró-inflamatórios.

A inflamação crônica é uma complicação da doença
multifatorial caracterizada pela ativação de múltiplos tipos
15 de células inflamatórias, por exemplo, células da linhagem
linfóide (incluindo linfócitos T) e da linhagem mielóide
(incluindo granulócitos, macrófagos e monócitos). Os
mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, tais como,
o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1), são
20 produzidos por estas células ativadas. Conformemente, um
agente que suprima a ativação destas células ou sua produção
de citocinas pró-inflamatória seria útil no tratamento
terapêutico de doenças inflamatórias e outras doenças que
envolvem níveis elevados de citocinas.

25 Adenosina monofosfato cíclico (cAMP) é um segundo
mensageiro que media as respostas biológicas das células a
uma ampla escala de estímulos extracelular. Quando o agonista
apropriado liga aos receptores específicos da superfície da
célula, adenilato ciclase é ativada para converter a
30 adenosina trifosfato (ATP) ao cAMP. É teorizado que as ações
induzidas agonista do cAMP dentro da célula são mediadas
predominantemente pela ação de proteína quinase cAMP-
dependentes. As ações intracelulares do cAMP são terminadas

tanto por um transporte do nucleotídeo à parte externa da célula ou tanto pela clivagem enzimática pelos fosfodiesterases nucleotídeos cíclicos (PDEs), que hidroliza a ligação 3'-fosfodiester para formar 5' - adenosina monofosfato (5'-AMP). 5'-AMP é um metabólito inativo

A superfamília de PDEs é subdividida em duas classes principais, classe I e classe II, que não têm nenhuma sequência de similaridade reconhecível. Classe I inclui todas as PDEs de mamífero conhecida e é compreendida de 11 famílias identificadas que são produtos de genes separados. Algumas PDEs são altamente específicas para a hidrólise do cAMP (PDE4, PDE7, PDE8), algumas são altamente cGMP-específica (PDE5, PDE6, PDE9), e algumas tem especificidade misturada (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11). Toda as PDEs de mamífero caracterizado são diméricas, mas a importância da estrutura dimérica para a função em cada um das PDEs é desconhecida.

A subfamília PDE4 é compreendida de 4 membros: PDE4A, PDE4B, PDE4C e PDE4D. Estas enzimas possuem os domínios reguladores N-terminal que presumivelmente media a dimerização, no qual resulta na melhor atividade PDE regulada. Além disso, a atividade é regulada através dos locais de fosforilação proteína quinase CAMP-dependente neste domínio regulador s montente. As enzimas PDE4 amplamente são expressas e distribuídas.

Níveis elevados de CAMP em linhagem decélulas mielóide e linfócito humanas são associados com a supressão da ativação da célula. A família de enzima intracelular de PDEs, regula conseqüentemente o nível de CAMP nas células. PDE4 é um isotipo predominante de PDE nestas células, e é um contribuinte principal à degradação do CAMP. Conformemente, a inibição de função de PDE impediria a conversão do acampamento ao inativo do metabolito 5 - AMP e, conseqüentemente mantendo níveis mais elevados do CAMP, e,

conformemente para suprimir a produção da célula.

Os inibidores PDE4 foram mostrados para inibir a produção de $\text{TNF}\alpha$ e para inibir parcialmente a liberação de IL- 1β por monócitos (veja Semmler et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 15, pp. 409-413, (1993); Molnar-Kimber et al., *Mediators of Inflammation*, 1, pp. 411-417, (1992)). Os inibidores PDE4 foram mostrados igualmente para inibir a produção de radicais do superoxide dos leucócitos polimorfonucleares humanos (veja Verghese et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21 (Suppl. 2), S61 (1989); Nielson et al., *J. Allergy Immunol.*, 86, pp. 801-808, (1990)); para inibir a liberação de aminas e de prostanoídes vasoativo dos basófilos humanos (veja Peachell et al., *J. Immunol.*, 148, pp. 2503-2510, (1992)); para inibir explosões respiratórias nos eosinófilos (veja Dent et al., *J. Pharmacol.*, 103, pp. 1339-1346, (1991)); e para inibir a ativação de linfócitos-T humanos (veja Robicsek et al., *Biochem. Pharmacol.*, 42, pp. 869-877, (1991)).

A ativação celular inflamatória e a produção excessiva ou não regulada de citocina (por exemplo, $\text{TNF}\alpha$ e IL- 1β) são implicadas nas doenças alérgicas, auto-imunes e inflamatórias e desordens, tais como, a artrite reumatóide, osteodistrofia, artrite gotosa, espondilites, oftalmopatia associado a tireóide, doença de Behcet, sepses, choque séptico, choque endotóxico, sepses gram negativo, sepses gram positivo, síndrome de choque tóxico, asma, bronquite crônica, síndrome de aflição respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, tal como, doença pulmonar obstrutiva crônica, silicose, sarcoidoses pulmonar, ferimento do 30 reperfusão do miocárdio, cérebro e as extremidades, fibrose, fibrose cística, formação de quelóide, formação de cicatriz, ateroscleroses, desordens da rejeição ao transplante, tais como, enxerto versus rejeição a aloenxerto ou rejeição ao

hospedeiro, glomerulonefrite crônica, lúpus, doença inflamatória do intestino, tal como, doença de Crohn e colite ulcerativa, doenças proliferativas do linfócito, tais como, leucemia, doenças oftalmológicas, tais como, olho seco e dor ocular resultando em cirurgia inflamação e dermatoses inflamatórias, tais como, dermatite atópica, psoríase e a urticária.

Outras condições caracterizadas por níveis elevados de citocinas incluem ferimento cerebral devido a traumatismo moderado, cardiomiopatia, tais como, parada cardíaca congestiva, caquexia, caquexia secundária à infecção ou a malignidade, caquexia secundária à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), ARC (complexo relacionado a AIDS), mialgias de febre devido à infecção, malária cerebral, doenças de reabsorção do osso e osteoporose, formação do quelóide, formação do tecido cicatrizante e pirexia.

Adicionalmente, diversas propriedades de $TNF\alpha$, tais como, estimulação de collagenases, estimulação da angiogênese *in vivo*, estimulação da reabsorção do osso e uma habilidade para aumentar a aderência de células tumorais ao endotélio são consistentes com um papel para TNF no desenvolvimento e na propagação metastática do câncer no hospedeiro. $TNF\alpha$ recentemente tem sido diretamente implicado na promoção do crescimento e na metástase de células tumorais (ver, Orosz et al, *J. Exp. Med.*, 177, pp. 1391-1398, (1993)).

Pesquisas tem sido mostradas no interesse considerável no uso dos inibidores PDE4 como agentes anti-inflamatórios. A evidência adiantada indica que a inibição PDE4 tem efeitos benéficos em uma variedade de células inflamatórias, tais como, monócitos, macrófagos, células-T da linhagem Th-1 e granulócitos. A síntese e/ou a liberação de muitos mediadores pró-inflamatórios, tais como, citocinas, mediadores de lipídeo, superóxido e as aminas biogênicas, tais

como, histaminas foram atenuadas nestas células pela ação dos inibidores PDE4. Os inibidores PDE4 também afetam outras funções celulares que incluem a proliferação de célula T, o transmigração de granulócitos em resposta às substâncias quimiotóxicas e a integridade de junções endotelial da célula dentro da vasculatura.

O modelo, síntese e seleção dos vários inibidores PDE4 foram relatados. Metilxantinas, tal como, cafeína e teofilina foram os primeiros inibidores PDE descobertos, mas estes compostos são não-seletivos com relação a qual PDE é inibida. A droga rolipram, um agente antidepressivo foi um dos primeiros inibidores PDE4 específicos relatados, com um IC_{50} relatado de aproximadamente 200 nM com relação a inibição da PDE4 recombinante humana..

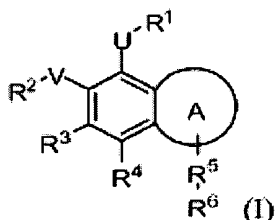
Os pesquisadores continuaram a procurar pelos inibidores PDE4 que são mais seletivos com relação a inibir PDE4, que tivesse um IC_{50} mais baixo do que o rolipram e que evitasse os efeitos secundários indesejáveis do sistema nervoso central (CNS), tais como, náuseas, vômito e sedação associado com a administração do rolipram. Além disso, diversas companhias estão empreendendo agora ensaios clínicos de outros inibidores PDE4. Entretanto, os problemas em relação à eficácia e aos efeitos secundários adversos, tais como, emeses e distúrbios do sistema nervoso central permanecem não-resolvidos.

Conformemente, os compostos que inibem seletivamente PDE4 e que reduzem ou eliminam os efeitos secundários adversos associados com os inibidores PDE4 prévios, seriam úteis no tratamento de doenças alérgicas e inflamatórias e outras doenças associadas com a produção excessiva ou não regulada de citocinas, tais como, TNF. Além disso, os inibidores PDE4 seletivos seriam úteis no tratamento das doenças que são associadas com os níveis

elevados de cAMP ou a função PDE4 em um tecido particular alvo.

Novos compostos e composições farmacêuticas úteis como agentes antinflamatórios através da inibição de PDE4 foram encontrados, junto com métodos de sintetizar e de usar os compostos que incluem métodos para inibir PDE4 em um paciente administrando os compostos.

É divulgada aqui uma classe de compostos, certa de que foram encontrados para ser útil no tratamento de doenças e condições mediada-PDE4, definido pela Fórmula estrutural I:



onde:

A é uma cadeia de hidrocarboneto saturado ou insaturado substituído opcionalmente ou uma cadeia de hidrocarboneto compreendendo-hetero-atomo que tem 3 a 5 átomos formando cinco a sete anéis membrado;

U, e V são independentemente selecionados do grupo consistindo em O, N (R^7) e em SO_q ;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acil, aclalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoxi, alcoxialquil, amidoalquil, amino, alquil, alquilalcoxi, aminoalquil, alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquil, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroaril, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser

substituído;

s é 0-8;

G¹ é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

5 G² é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

10 G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído;

15 R³ e R⁴ são cada um s independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila mais baixo;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em - (CR⁸R⁹)_mW (CR¹⁰R¹¹)_n- e - (CR¹²R¹³)_p;

m, n, e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

20 W é selecionado do grupo consistindo em O, N (R⁷), C (O) N (R⁷) e SO_q;

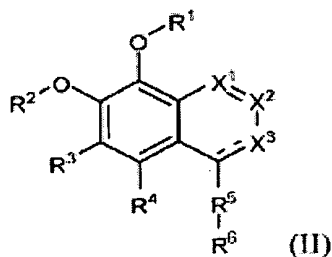
25 R⁶ é selecionado do grupo consistindo em carbóxi, alquilcarbóxi, amido, aril, heteroarila, cicloalquil, heterocicloalquila, alquila, heteroalquil, acil, ácido hidroxâmico dos quais pode ser opcionalmente substituído;

30 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila mais baixos, hidroxialquil, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquil, aminoalcóxi e hidrogênio e opcionalmente substituído por alquila inferior.

Determinados compostos de acordo com a presente invenção possuem utilidade de atividade de modulação ou

inibição PDE4, e podem ser usados no tratamento ou na profilaxia de uma doença ou de uma condição em que PDE4 possui um papel ativo. Assim, no aspecto amplo, as determinadas incorporações da presente invenção também fornecem composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos divulgados aqui junto com um portador aceitável farmaceuticamente, assim como métodos de produção e de uso dos compostos e das composições. Determinadas incorporações da presente invenção fornecem métodos de inibição PDE4. Outras incorporações da presente invenção fornecem métodos de tratamento de uma doença mediada- PDE4 em um paciente na necessidade de tal tratamento, compreendendo administrando ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou composição de acordo com a presente invenção. As incorporações relacionadas divulgam o uso de determinados compostos divulgados aqui como agentes terapêuticos, por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias e outras doenças que envolvem níveis elevados de citocinas e de mediadores pro-inflamatórios. A presente invenção também contempla o uso de determinados compostos divulgados aqui para o uso na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença ou de uma condição pela inibição de PDE4.

Em incorporações suplementares, os compostos da presente invenção têm a Fórmula estrutural II



25

onde:

X¹ é NR¹⁴;

X^2 é selecionado do grupo consistindo em C (O),
(CR¹⁵ R¹⁶) e nulo;

X_3 é selecionado do grupo consistindo em C (O), N
(R¹⁷) e (CR¹⁸ R¹⁹);

5 R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo
consistindo em hidrogênio, - (CH₂)_sG¹G²G³, acil, acilalquil,
carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcoxialquil,
amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil,
alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter,
10 heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil,
heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril,
guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e
hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser
substituído;

15 s é 0-8;

G^1 é selecionado do grupo consistindo em alcóxi,
amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em alquila,
alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila,
20 heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e
zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila,
alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico,
aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser
25 opcionalmente substituído;

R^3 e R^4 são cada um s independentemente selecionado
do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi e
alquila mais baixo;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em - (CR⁸R⁹)
30 mW (CR¹⁰R¹¹)_n- e - (CR¹²R¹³)_p;

m , n , e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

W é selecionado do grupo consistindo em O, N (R⁷),

C (O) N (R⁷) e SO_q;

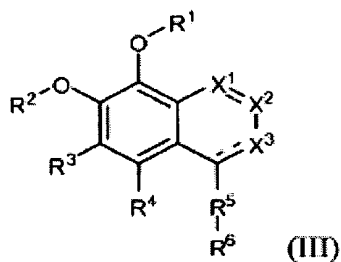
R⁶ é selecionado do grupo consistindo em carbóxi, alquilcarbóxi, amido, aril, heteroarila, cicloalquil, heterocicloalquila, alquila, heteroalquil, acil, ácido hidroxâmico dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila mais baixos, hidroxialquil, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquil, aminoalcóxi e hidrogênio e opcionalmente substituído por alquila inferior;

R¹⁴ e R¹⁷ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, hidroxialquil, haloalquila e aminoalquil e um ligante; e

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ e R¹⁹ são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila mais baixo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquil, aminoalcóxi e uma ligação.

Em incorporações suplementares, os compostos da presente invenção têm a Fórmula estrutural III



onde:

X¹ é NR¹⁴;

X² é selecionado do grupo consistindo em C (O) e nulo;

X₃ é selecionado do grupo consistindo em C (O) e

(CR¹⁸ R¹⁹);

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, - (CH₂)_sG¹G²G³, acil, aclalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcoxialquil, amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil, alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser substituído;

s é 1-8;

G¹ é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G² é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R³ e R⁴ são cada um s independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila mais baixo;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em - (CR⁸R⁹)_mW (CR¹⁰R¹¹)_n- e - (CR¹²R¹³)_p-;

m, n, e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

W é selecionado do grupo consistindo em O, N (R⁷), C (O) N (R⁷) e SO_q;

R⁶ é selecionado do grupo consistindo em carbóxi, alquilcarbóxi, amido, aril, heteroarila, cicloalquil,

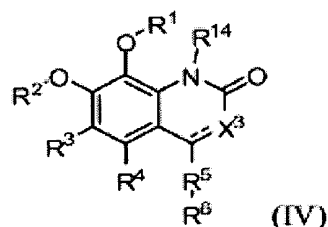
heterocicloalquila, alquila, heteroalquil, acil, ácido hidroxâmico dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em 5 hidrogênio e opcionalmente substituído por alquila inferior;

R^{14} e R^{17} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, hidroxialquil, haloalquila e aminoalquil; e

R^{15} , R^{16} , R^{18} e R^{19} são cada um independentemente 10 selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila mais baixo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquil, aminoalcóxi e uma ligação.

Em determinadas incorporações, os compostos d presente invenção têm a fórmula estrutural IV



15 onde: X^3 é ($CR^{18} R^{19}$);

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acil, aclaalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcoxialquil, amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil, 20 alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser 25 substituído;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^3 e R^4 são cada um s independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila mais baixo;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ e $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;
 p é 1 ou 2;

W é selecionado do grupo consistindo em O, N (R^7), C (O) N (R^7) e SO_q ;

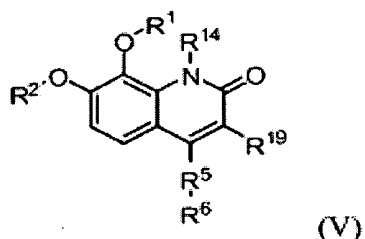
R^6 é selecionado do grupo consistindo em carbóxi, alquilcarbóxi, amido, aril, heteroarila, cicloalquil, heterocicloalquila, alquila, heteroalquil, acil, ácido hidroxâmico dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e opcionalmente substituído por alquila inferior;

R^7 e R^{14} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, hidroxialquil, haloalquila e aminoalquil; e

R^{18} e R^{19} são cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila mais baixo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquil, aminoalcóxi e uma ligação.

Em incorporações suplementares, os compostos da presente invenção têm a Fórmula estrutural V



onde:

5 R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acil, aclalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcoxialquil, amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil, alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser substituído;

15 s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^3 e R^4 são cada um s independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alcóxi e

alquila mais baixo;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em - (CR⁸R⁹)_mW (CR¹⁰R¹¹)_n- e -(CR¹²R¹³)_p;

m, n, e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

5 p é 1 ou 2;

W é selecionado do grupo consistindo em O, N (R⁷), C (O) N (R⁷) e SO_q;

R⁶ é selecionado do grupo consistindo em carbóxi, alquilcarbóxi, amido, aril, heteroarila, cicloalquil, heterocicloalquila, alquila, heteroalquil, acil, ácido hidroxâmico dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R⁷ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, hidroxialquil, haloalquila e aminoalquil; e

15 R¹⁹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila mais baixo e haloalquila.

Contudo, em incorporações suplementares são fornecidos compostos onde R⁷ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio e no alquila mais baixo opcionalmente substituído

Já em incorporações suplementares são fornecidos compostos onde R⁶ é selecionado do grupo consistindo em aril e heteroarila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

25 Em algumas incorporações suplementares são fornecidas compostos onde R¹⁹ é hidrogênio.

Contudo em incorporações adicionais são fornecidas compostos onde R⁶ é selecionado do grupo consistindo em fenil, piridina, pirimidina, piridazina e pirazina, dos quais pode ser opcionalmente substituído.

30 Algumas incorporações adicionais são fornecidos compostos onde R⁶ é selecionado do grupo consistindo em no fenil, piridina e pirimidina, dos quais pode ser

opcionalmente substituído.

Contudo em incorporações suplementares são fornecidos compostos onde R^{14} é hidrogênio.

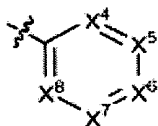
Contudo em incorporações mais adicionais são fornecidos compostos onde: R^5 é - $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n$;

m e n são ambos 0;

W é $N(R^7)$; e

R^7 é hidrogênio.

Contudo em incorporações adicionais são fornecidos compostos onde R^6 tem a fórmula



onde

X^4 é CR^{20} ou N ;

X^5 é CR^{21} ou N ;

X^6 é CR^{22} ou N ;

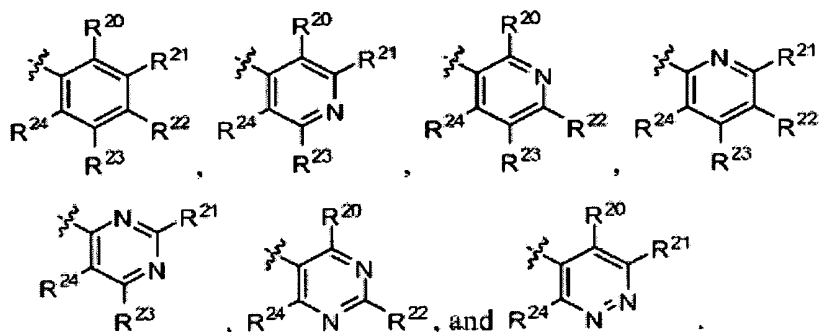
X^7 é CR^{23} ou N ;

X^8 é CR^{24} ou N ;

onde não mais do que dois de $X^4 - X^8$ pode ser N ; e

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} e R^{24} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, haloalquila mais baixo, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxil.

Contudo em incorporações adicionais são fornecidos compostos onde R^6 tem uma fórmula selecionada do grupo consistindo em



Contudo em incorporações adicionais são fornecidos compostos onde R^2 é um alquila mais baixo. Contudo em incorporações adicionais, R^2 é metil.

Contudo em incorporações adicionais são fornecidos compostos onde: R^1 é selecionado do grupo consistindo em -
 5 (CH₂) $sG^1G^2G^3$, alquila mais baixo, cicloalquil, cicloalquilalquil e um heterocicloalquila dos quais pode opcionalmente ser substituído;

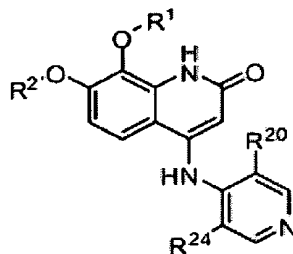
s é 1-6;

10 G^1 é selecionado do grupo consistindo em amino, amido e zero;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, aril, halo, heterocicloalquila e zero, dos quais pode opcionalmente ser substituído; e

15 G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, carboxil, e nulo, alguns dos quais pode opcionalmente ser substituído.

Em incorporações suplementares, os compostos da presente invenção têm a Fórmula estrutural VI



onde:

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, - (CH₂)_sG¹G²G³, acil, aclalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcóxialquil, amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil, alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser substituído;

s é 1-8;

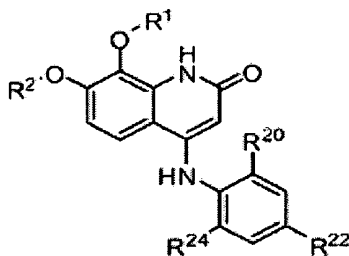
G¹ é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G² é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G³ é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

R²⁰ e R²⁴ são s independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil, alquila mais baixo, haloalquila mais baixo, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxil.

Contudo em incorporações adicionais, compostos da presente invenção têm a Fórmula estrutural VII



(VII)

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acil, aclalquil, carboxialquil, cianoalquil, alcoóxi, alcoxialquil, amidoalquil, amino, alquila, alquilalcoxi, aminoalquil, alquenil, alquinil, carbóxi, carboxialquil, éter, heteroalquil, haloalquila, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquil, aralquil, aril, guanidina, heteroarila, heteroaralquil, hidrogênio e hidroxialquil, qualquer dos quais pode opcionalmente ser substituído;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonil, hidróxi, éter, aminoácido e nulo;

G^2 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, aril, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, aminoácido e zero dos quais pode ser opcionalmente substituído;

G^3 é selecionado do grupo consistindo em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carbóxi, ácido hidroxâmico, aminoácido, fosfonato, fosfoamido, e nulo, dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^{20} , R^{22} e R^{24} são s independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxil,

alquila mais baixo, haloalquila mais baixo, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxil.

Compostos da presente invenção podem ser seletivos entre PDE4 de isoformas PDE4A, PDE4B, PDE4C, e PDE4D em
5 várias maneiras. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem ser seletivos para PDE4B e PDE4D sobre outras duas isoformas, ser um inibidor coletivo de todas as isoformas, ou ser seletivos para somente uma isoforma. Em determinadas incorporações, os compostos da presente invenção podem ser
10 seletivos para PDE4B sobre outras isoformas.

A presente invenção também se refere a um método de inibir pelo menos uma função PDE4 que compreende a etapa de contactar o PDE4 com um composto da fórmula I, como descrita aqui. O fenotipo da célula, proliferação da célula, atividade
15 de PDE4, mudança na saída bioquímica produzida por PDE4 ativo, expressão de PDE4, ou a ligação de PDE4 com um parceiro de ligação natural pode ser monitorado. Tais métodos podem ser modos do tratamento da doença, ensaios biológicos, ensaios celulares, ensaios bioquímicos, ou similares.

20 Como usado aqui, os termos abaixo têm os significados indicados. .

Quando as escalas dos valores são divulgadas e a denotação "de n_1 ... ao n_2 " é usada, onde n_1 e n_2 são os números, então, a menos que especificado de outra maneira, esta
25 denotação é pretendida para incluir os números entre eles-se e a escala entre eles. Esta escala pode ser integral ou contínua entre eles e incluindo os valores finais. Como exemplo, a escala "de 2 a 6 carbonos" é pretendida para incluir dois, três, quatro, cinco e seis carbonos, desde que
30 os carbonos vêm em unidades inteiro. Compare, como exemplo, a escala " de 1 a 3 μ M (micromolar)" a qual é pretendida para incluir 1 μ M, 3 μ M e tudo entre qualquer número de figuras significativas (por exemplo, 1,255 μ M, 2,1 μ M, 2,9999 μ M,

etc.).

O termo "aproximadamente," como usado aqui, é pretendido para qualificar os valores numéricos o qual modifica, denotando um valor como a variável dentro de uma
 5 margem de erro. Quando nenhuma margem de erro particular, tal como, um desvio padrão a um dado valor médio em um gráfico ou tabela de dados, é relatada, o termo "aproximadamente" deve ser compreendido para significar essa escala que abrangeria o valor relatado e a escala que seriam incluídos arredondando
 10 para cima ou para baixo a essa figura também, tomando em consideração figuras significativas.

O termo "acil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere um carbonil unido a um alquenil, alquil, aril, cicloalquil, heteroarila, heterocicloalquila ou
 15 qualquer outra grupamento onde o átomo unido ao carbonilo é carbono. Um grupo "acetil", que é um tipo de acil, refere a - grupo - $C(O)CH_3$. Um grupo "alquilcarbonil" ou "alcanoil" refere um grupo alquila unido a um grupamento molecular parental através de um grupo carbonil. Os exemplos de tais
 20 grupos incluem o metilcarbonil e o etilcarbonil. Os exemplos de grupos acil incluem o formil, alcanoil e o aroil.

O termo "alquenil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou cadeia ramificada que tem uma ou mais ligações dupla
 25 e que contem 2 a 20 átomos de carbono. Em determinadas incorporações, o dito alquenil compreenderá 2 a 6 átomos de carbono. O termo "alquenileno" refere-se a um sistema ligação dupla do carbono-carbono unido em dois ou mais posições, tais como, o etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C)]$. Os exemplos de
 30 radicais apropriados de alquenil incluem o etenil, propenil, 2 metilpropenil, 1,4-butadienil e semelhante. A menos que especificado de outra maneira, o termo "alqueenil" pode incluir grupos "alquenileno".

O termo "alcóxi" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere um radical do éter alquila, onde o termo alquila é como definido abaixo. Os exemplos de radicais apropriados do éter alquila incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi e similares.

O termo "alquila" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere a um radical alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada que contem 1 a 20 átomos de carbono. Em determinadas incorporações, o referido alquila compreenderá 1 a 10 átomos de carbono. Em incorporações adicionais, tal alquila compreenderá 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquila podem opcionalmente ser substituídos como definidos aqui. Os exemplos de radicais alquila incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, iso-amil, hexil, octil, noil e similares. O termo "alquileno," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere um grupo alifático saturado derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou cadeia ramificada unido em dois ou mais posições, tais como o metileno ($-CH_2-$). A menos que especificado de outra maneira, o termo "alquila" pode incluir grupos "alquileno".

O termo "alquilamino," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquila unido a um grupamento molecular parental através de um grupo amino. Os grupos apropriados alquilamino podem ser mono ou dialquilatados formando grupos tais como, por exemplo, N-metilamino, N-etilamino, N, N-dimetilamino, N, N-etilmetilamino e similares.

O termo "alquilideno" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquenil em qual o átomo de carbono da ligação dupla do carbono-carbono pertence ao grupamento a qual o grupo alquenil é unido.

O termo "alquiltio," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical tioéter alquila (R-S-) onde o termo alquila é como definido acima e onde o enxôfre pode ser simples ou duplo oxidado. Os exemplos de radicais apropriados do tioéter alquila incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, metanossulfonil, etanossulfinil e similares.

O termo "alquinil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou cadeia ramificada que tem uma ou mais ligações triplas e que contem 2 a 20 átomos de carbono. Em determinadas incorporações, tal alquinil compreende 2 a 6 átomos de carbono. Em incorporações adicionais, tal alquinil compreende 2 a 4 átomos de carbono. O termo "alquinileno" refere-se a uma ligação tripla do carbono-carbono unida em duas posições, tais como, o etinileno ($-C:::C$, $-C\equiv C-$). Os exemplos de radicais do alquinil incluem o etinil, propinil, hidroxipropinil, butin-1-il, butin-2-il, pentin-1-il, 3 metilbutin-1-il, hexin-2-il e semelhante. A menos que especificado de outra maneira, o termo "alquinil" pode incluir grupos "alquinileno".

Os termos "amido" e o "carbamoil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, referem-se a um grupo amido como descrito abaixo unido a um grupamento molecular parental através de um grupo carbonil ou reciprocamente. O termo "-C amido" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $-C(=O)-N(R)_2$ com R como definido aqui. O termo "-N amido" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $RC(=O)N(R')$, com R e R' como definido aqui. O do termo "acilamino" como usado aqui, sozinho ou

dentro combinação, engloba um grupo acil unido a um grupamento parental através de um grupo amino. Um exemplo de um grupo "acilamino" é o acetilamino ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

O termo "amino," como usado aqui, sozinho ou em
5 combinação, refere-se - $\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ ou $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$, onde R , R' e R'' são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, acil, heteroalquil, aril, cicloalquil, heteroarila e heterocicloalquila de que pode ele mesmo opcionalmente ser substituído.

10 O termo "aminoácido," como usado aqui, sozinho ou em combinação, significa um substituinte de forma - $\text{NRCH}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OH}$, onde R é tipicamente hidrogênio, mas pode ser ciclizado com N (por exemplo, como no caso do aminoácido prolina), e R é selecionado do grupo que consiste em
15 hidrogênio, alquila, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquila, aril, heteroaril, amino, amido, cicloalquilalquil, heterocicloalquilalquil, arilalquil, heteroarilalquil, aminoalquil, amidoalquil, hidroxialquil, tiolato, tioalquil, alquiltioalquil e alquiltio, qualquer
20 pode ser opcionalmente ser substituído. O termo "aminoácido" inclui todos os aminoácidos naturais assim como análogos sintéticos.

O termo " aril" como usado aqui, sozinho ou em
combinação, significa um sistema aromático carbocíclico que
25 contem um, dois ou três anéis onde tais anéis podem ser unidos junto em uma maneira pendente ou podem ser fundidos. O termo; "aril" engloba radicais aromáticos, tais como, benzil, fenil, nafitil, antracenil, fenantril, indanil, indenil, anulenil, azulenil, tetrahidronafitil e o bifenil.

30 O termo "arilalquenil" ou "aralquenil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo aril unido a um grupamento molecular parental através de um grupo alquenil. O termo "arilalcóxi" ou "aralcóxi," como usado

aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arílicoaril unido a um grupamento molecular parental através de um grupo alcóxi.

O termo "arilalquil" ou "aralquil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo aril unido a um grupamento molecular parental através de um grupo de alquila.

O termo "arilalquinil" ou "aralquinil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo aril unido a um grupamento molecular parental através de um grupo alquinil.

O termo "arilalcanoil" ou "aralcanoil" ou "aroil," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical acil derivado de um ácido alcanocarboxílico aril-substituído tal como o benzoil, nafitoil, fenilacetil, fenilpropionil 3 (hidrocinamoil), fenilbutiril 4, (2-nafitil) acetil, clorohidrocinamoil 4, e semelhante. O termo arilóxi como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo aril unido a um grupamento molecular parental com um óxi. Os termos "benzo" e o "Benz," como usado aqui, sozinho ou em combinação, referem o radical divalent $C_6H_4=$ derivado do benzeno. Os exemplos incluem o benzotiofeno e o benzimidazol.

O termo "carbamato," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um éster do ácido carbâmico ($-NHCOO-$) no qual possa ser unido a um grupamento molecular parental do nitrogênio ou da extremidade do ácido, e que possa opcionalmente ser substituído como definido aqui.

O termo "O-carbamil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $OC(O)NRR'$, com R e R como definido aqui.

O termo de "N-carbamil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $NR'ROC(O)$, com R e R

como definido aqui.

O termo "carbonil" como usado aqui, quando inclui sozinho o formyl $[-C(O)H]$ e na combinação é um grupo- $C(O)$ - grupo.

5 O termo "carboxil" ou "carboxil," como usado aqui, refere - $C(O)OH$, O-carbox, C carboxi, ou, o ânio carboxilato correspondente, tal como seja um sal do ácido carboxílico. Um grupo "O-carboxi" refere-se a um grupo $RC(O)$, onde R é como definido aqui. Um grupo "N- carboxi" 10 refere-se a um grupo - $C(O)OR$ onde R é como definido aqui.

O termo "ciano," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere - a NC .

O termo "cicloalquil" ou, alternativamente, "carbociclo," como usado aqui, sozinho ou em combinação, 15 refere-se a um radical de alquila monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou parcialmente saturado onde cada parte cíclica contém de 3 a 12 membros de anel do átomo de carbono e que pode opcionalmente ser um sistema de anel fundido benzo que seja substituído opcionalmente como definido aqui. Em 20 determinadas incorporações, tal cicloalquil compreenderá 5 a 7 átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais do cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, octahidronafitil, 2.3 dihidro-1H-indenil, adamantil e semelhante. "Bicíclico" e "tricíclico" 25 como usado aqui são pretendidos para incluir sistemas de anel fundido, tais como, o decahidronafitaleno, o octahidronafitaleno assim como o tipo saturado ou parcialmente não saturado (multicenterado) multicíclico. O último tipo de isômero é exemplificado no geral pelo pentan 30 bicíclo $[1,1,1]$ pentano, cânfora, adamantano, e no bicíclo $[3,2,1]$ octano.

O termo "éster," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo carboxil ligando duas partes

ligadas em átomos de carbono.

O termo "éter," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se tipicamente a um grupo óxi ligando duas partes ligadas em átomos de carbono. O "éter" pode também
 5 incluir poliéteres, como, por exemplo, - RO (CH₂)₂O (CH₂)₂O (CH₂)₂OR', - RO (CH₂)₂O (CH₂)₂OR', - RO (CH₂)₂OR', e - RO (CH₂)₂OH.

O termo "halo," ou "halogênio," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere ao flúor, cloro, bromo ou
 10 iodo.

O termo "haloalcóxi" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo haloalquila unido a um grupamento molecular parental através de um átomo de oxigênio.

O termo "haloalquila," como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical alquila que tem o significado como definido acima onde um ou mais hidrogênios são substituídos com um halogênio. São englobados especificamente os radicais monohaloalquil, dihaloalquil e
 20 polihaloalquil. Um radical monohaloalquil, por exemplo, pode ter um átomo de cloro, fluor, iodo ou bromo, dentro do radical. Os radicais dialógenos e polihaloalquil podem ter dois ou mais dos mesmos átomos halo ou uma combinação de radicais halo diferentes. Os exemplos de radicais haloalquila
 25 incluem fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorometil, diclorometil, triclorometil, pentafluoroetil, heptafluoropropil, difluoroclorometil, dichlorofluorometil, difluoroetil, difluoropropil, dicloroetil e dicloropropil. "Haloalquilenos" refere-se a um grupo haloalquila unido em
 30 duas ou mais posições. Os exemplos incluem o fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) e semelhante.

O termo "eteroalquil" como usado aqui, sozinho ou

em combinação, refere-se a radical de hidrocarboneto cíclico estável de cadeia reta ou ramificada, ou combinações deste, inteiramente saturados ou contendo de 1 a 3 graus de insaturação, consistindo de um número estável de átomos de carbono e um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, e S, e onde os átomos do nitrogênio e do enxôfre podem opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo do nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. Os heteroátomos O, N, e S podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquil. Acima de dois heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, -CH₂-NH-OCH₃. O termo heteroalquil pode incluir éteres.

O termo "heteroarila" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se de 3 a 7 anéis heteromonocíclico não saturados membrados, ou anéis policíclicos fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos não é saturado, onde um átomo é selecionado pelo menos do grupo que consiste em O, S e N. Em determinadas incorporações, tal heteroarila compreenderá de 5 a 7 átomos de carbono. O termo também engloba grupos policíclicos fundidos onde os radicais heterocíclicos são fundidos com radicais arílicos, onde os radicais heteroarila são fundidos com outros radicais heteroarila, ou onde os radicais heteroarila são fundidos com radicais cicloalquil. Os exemplos de grupos heteroarila incluem pirrolil, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazolil, piranil, furil, tienil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isotiazolil, indolil, isoindolil, indolizininil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, quinoxalinil, quinazolinil, indazolil, benzotriazolil, benzodioxolil, benzopiranil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzofuril, benzotienil, cromonil, coumarinil, benzopiranil, tetrahydroquinolinil,

tetrazolopiridazinil, tetrahidroisoquinolinil, tienopiridinil, furopiridinil, pirrolopiridinil e semelhante. Os exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem o carbazolil, benzidolil, fenantrolinil, dibenzofuranil, acridinil, fenantridinil, xantenil e semelhante.

Os termos "heterocicloalquila" e, permutavelmente, "heterocíclo" como usado aqui, sozinho ou em combinação, cada um referem radical heterocíclico monocíclico, bicíclico, ou tricíclico, saturado, parcialmente não saturado, ou inteiramente não saturado que contem pelo menos um heteroátomo como membros de anel, onde cada dito heteroátomo pode independente ser selecionado do grupo que consiste no nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas incorporações, o dito heterocícloalquil cirá compreender 1 a 4 heteroátomos como membros de anel. Em incorporações adicionais, o dito heterocicloalquila compreenderá 1 a 2 membros de anel dos heteroátomos. Em determinadas incorporações, o dito heterocícloalquil compreenda 3 a 8 membros de anel em cada anel. Em incorporações adicionais, o dito heterocicloalquil compreenderá de 3 a 7 membros de anel em cada anel. Contudo, em incorporações adicionais, o dito heterocícloalquil compreenderá de 5 a 6 membros de anel em cada anel. "Heterocicloalquila" e o "heterocíclo" são pretendidos a incluir açúcares, sulfonas, sulfoxidos, N-óxidos de membros de anel terciários do nitrogênio e sistemas de anel fundido e benzo carbocíclicos; adicionalmente, ambos os termos também incluem os sistemas onde um anel do heterocíclo é fundido a um grupo aril, como definido aqui, ou um grupo heterocíclo adicional. Os exemplos de grupos heterocicloalquila incluem o aziridinil, azetidilil, 1,3 benzodioxolil, dihidroisoindolil, dihidroisoquinolinil, dihidrocinolinil, dihidrobenzodioxinil, dihidro[1,3] oxazolo [4,5-b]piridinil, benzotiazolil, dihidroindolil, dihi-

dropiridinil, 1,3 dioxanil, 1,4 dioxanil, 1,3 dioxolanil, isoindolinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, tetrahidropiridinil, piperidinil, tiomorfolinil, e semelhante. Os grupos do heterocicloalquila podem
5 opcionalmente ser substituídos a menos que especificamente proibidos.

O termo "hidrazinil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a dois grupos amino ligados por uma única ligação, isto é, - N-N-.

10 O termo "ácido hidroxâmico" como usado aqui, refere - C(O) (R)O(R'), onde R e R' são como definidos aqui, ou, incluindo algum sal correspondente do ácido hidroxâmico.

O termo "hidróxi" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a -OH.

15 O termo "hidroxialquil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo hidróxi unido a um grupamento molecular parental através de um grupo alquila.

O termo "imino" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a =N-.

20 O termo "iminohidróxi" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere a =N (OH) e

N-O-.

O termo "isocianato" refere ao grupo NCO.

O termo "isotiocianato" refere ao grupo NCS.

25 A frase "átomos de cadeia linear" refere a cadeia reta mais longa dos átomos selecionados independentemente do carbono, nitrogênio, oxigênio e enxôfre.

O termo "menor," como usado aqui, sozinho ou em combinação, significa que contém de 1 a 6 átomos de carbono.

30 O termo "mercaptil" como usado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo RS-, onde R é como definido aqui.

O termo "nitro," como usado aqui, sozinho ou em

combinação, refere-se a - NO₂.

Os termos "oxi" ou "oxa" como usado aqui, sozinho ou na combinação, referem-se a - O.

O termo "oxo," como usado aqui, sozinho ou na
5 combinação, refere =O.

O termo "perhaloalcóxi" refere um grupo alcóxi onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

O termo "perhaloalquil" como usado aqui, sozinho ou
10 na combinação, refere um grupo alquila onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

O termo "fosfoamida" como usado aqui, sozinho ou na combinação, refere um grupo fosfato [(OH)₂P(O)O-] em que um ou mais dos grupos hidroxil foi substituído pelo nitrogênio,
15 amino ou amido.

O termo "fosfonato" como usado aqui, sozinho ou na combinação, refere um grupo da forma ROP (OR') (OR)O- onde R e R' são selecionados do grupo que consiste no hidrogênio, alquila, acil, heteroalquil, aril, cicloalquil, heteroarila,
20 e heterocicloalquila, de que pode ele mesmo opcionalmente ser substituído. "Fosfonato" inclui o "fosfato [(OH)₂P(O)O-] e os ânions relativos do ácido fosfórico que podem formar sais.

Os termos "sulfonato" "ácido sulfônico" e "sulfônico" como usado aqui, sozinho ou na combinação,
25 referem-se - a grupo de SO₃H e seu anion como o ácido sulfônico é usado na formação do sal.

O termo "sulfanil," como usado aqui, sozinho ou na combinação, refere - S.

O termo "sulfinil," como usado aqui, sozinho ou na
30 combinação, refere - S(O) -.

O termo "sulfonil," como usado aqui, sozinho ou na combinação, refere - S(O)₂.

O termo "- N sulfonamido" refere-se a um grupo RS
 $(=O)_2NR'$ com R e R' como definido aqui.

O termo "S -sulfonamido" refere-se a um grupo $\square$
 $S(=O)_2NRR'$, com R e R' como definido aqui.

5 Os termos "tia" e "tio," como usado aqui, sozinho
 ou na combinação, referem-se a um grupo -S ou um éter onde
 o oxigênio é substituído com o enxôfre. Os derivados oxidados
 do grupo tio, ou seja, sulfinil e sulfonil, são incluídos na
 definição do tia e tio.

10 O termo "tiol," como usado aqui, sozinho ou na
 combinação, refere - um grupo -SH.

O termo "tiocarbonil," como usado aqui, quando
 inclui sozinho o tioformyl - C H e na combinação é um grupo
 -C(S)-.

15 O termo de "N-tiocarbamil" refere um grupo do
 $ROC(S)NR'$, com R e R' como definido aqui.

O termo "O-tiocarbamil" refere-se a um grupo -
 $OC(S) NRR'$, com R e R' como definido aqui.

O termo "tiocianato" refere a um grupo - CNS.

20 O termo "trihalometanossulfonamido" refere um grupo
 $X_3CS (O)_2NR-$ com X é um halogênio e um R como definido aqui.

O termo "trihalometanossulfonil" refere-se a um
 grupo $X_3CS (O)_2$ - onde X é um halogênio.

O termo "trihalometoxi" refere-se a um grupo X_3CO-
 25 onde X é um halogênio.

O termo "silil trisubstituído" como usado aqui,
 sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo silicone
 substituído em suas três valências livres com grupos como
 listado aqui sob a definição de amino substituído. Os
 30 exemplos incluem o trimetisilil, tert-butildimetilsilil,
 trifenyilsilil e similares.

Qualquer definição aqui pode ser usada em

combinação com qualquer outra definição para descrever um grupo do composto estrutural. Pela convenção, o elemento de arrasto de uma definição é aquele que une ao grupamento parental. Por exemplo, o grupo composto alquilamido
 5 representaria um grupo alquila unido ao grupamento parental através de um grupo amido, e o termo alcóxialquil representaria um grupo alcóxi unido ao grupamento parental através de um grupo alquila.

Quando um grupo for definido para ser "nulo," o que
 10 significa que esse dito grupo está ausente. Um grupo "nulo" que ocorre entre outros dois grupos pode também ser compreendido para ser a desmoronado ou flanquedo. Por exemplo, se no $-(CH_2)_sG_1G_2G_3$, o elemento G_2 for zero, o dito grupo se transformaria em $-(CH_2)_sG_1G_3$.

15 O termo "opcionalmente substituídos" significa o grupo antecedente podem ser substituídos ou insubstituído. Quando substituídos, os substituentes de um grupo "opcionalmente substituído" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituentes selecionados independentemente dos
 20 seguintes grupos ou um conjunto designado particular dos grupos, sozinho ou em combinação: alquila mais baixo, alquenil mais baixo, alquinil mais baixo, alcanoil mais baixo, heteroalquila inferior, heterocicloalquila mais baixo, haloalquila mais baixo, haloalquenil mais baixo, haloalquinil
 25 mais baixo, perhaloalquila inferior, perhaloalcóxi inferior, cicloalquil, fenil, aril, ariloxi, haloalcoxialcoxi mais baixo, aciloxi oxo mais baixo, carbonil, alquilcarbonil carboxil mais baixo, carboxiêster mais baixo, carboxamido mais baixo, ciano, hidrogênio, halogênio, alquilamino
 30 hidróxi, amino, arilamino mais baixo, amido, nitro, tiolato, alquiltio mais baixo, haloalquiltio, perhaloalquiltio mais baixo, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silil trissubstituído, N_3 , SH, SCH_3 , C (O) CH_3 , CO_2CH_3 , CO_2H ,

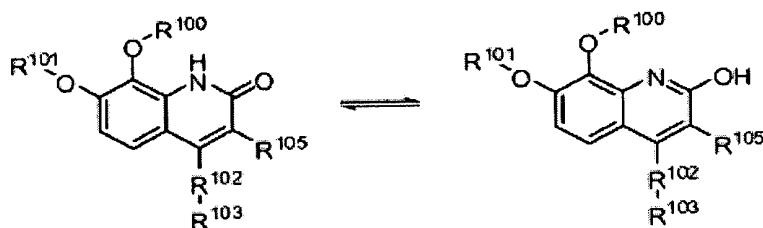
piridinil, tiofeno, furanil, carbamato mais baixo, e urea mais baixo. Dois substituentes podem ser ligados junto para formar cinco, seis, ou sete aneis heterocíclicos ou carbocíclicos fundidos membrados ou consistindo de zero a
 5 três heteroátomos, por exemplo, formando metilenodioxí ou etilenodioxí. Um grupo opcionalmente substituído pode ser insubstituído (por exemplo, - CH₂CH₃), substituído inteiramente (por exemplo, - CF₂CF₃), monosubstituído (por exemplo, - CH₂CH₂F) ou substituído a nível em qualquer lugar
 10 entre substituído inteiramente e monosubstituído (por exemplo, - CH₂CF₃). Onde os substituentes são relatados sem qualificação a respeito da substituição, substituída e as formas insubstituído são abrangidos. Onde um substituinte é qualificado como "substituído," a forma substituída é
 15 pretendido especificamente. Adicionalmente, os diferentes conjuntos de substituentes opcionais a uma parte particular podem ser definidos como necessários; nestes casos, a substituição opcional será como definida, frequentemente imediatamente depois da frase, "substituído opcionalmente
 20 com"

O termo R ou o termo R', que aparece por si e sem uma designação do número, a menos que definido de outra maneira, referem-se a uma parte selecionada do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxil, halogênio, alquila,
 25 cicloalquil, heteroalquil, aril, heteroarila e heterocicloalquila, de que pode opcionalmente ser substituído. Tais grupos de R e de R' devem ser compreendidos para ser substituído opcionalmente como definido aqui. Se um grupo de R tem uma designação do número ou não, cada grupo de
 30 R, incluindo R, R e R_n onde n= (1, 2, 3,... n), cada substituinte, e cada termo deve ser compreendido para ser independentemente de cada outro nos termos da seleção de um grupo. Se toda a variável, substituinte ou o termo (por

exemplo, aril, heterocíclo, R, etc.) ocorre mais de uma vez em uma fórmula ou em uma estrutura genérica, sua definição em cada ocorrência é independentemente da definição em cada outra ocorrência. Aqueles com habilidade na arte reconhecerão
5 que determinados grupos podem ser unidos a uma molécula parental ou podem ocupar uma posição em uma cadeia dos elementos de uma ou outra extremidade como escritos. Assim, como exemplo somente, um grupo assimétrico como - C (O) N (R) - pode ser unido a grupamentos parentes no carbono ou no
10 nitrogênio.

Os centros assimétricos existem nos compostos da presente invenção. Estes centros são designados pelos símbolos "R" ou "S," dependendo da configuração dos substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Deve-se
15 compreender que a invenção abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas incluindo as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas incluir, assim como, d-isômero e l-isômero, e misturas destes. Os estereoisômeros individuais dos compostos podem ser preparados sinteticamente dos
20 materiais iniciais disponíveis no comércio que contêm centros quirais ou pela preparação das misturas dos produtos enantiômeros seguidos pela separação, tal como, a conversão a uma mistura dos diastereômeros seguidos pela separação ou o recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta
25 de enantiômeros em colunas cromatográficas quiral ou qualquer outro método apropriado conhecido na arte. Os compostos iniciais do estereoquimicamente particular são disponíveis no comércio ou podem ser feitos e resolvido pelas técnicas conhecidas na arte. Adicionalmente, os compostos da presente
30 invenção podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui qualquer isômero cis, trans, sin, anti, entgegen (e), e zusammen (Z), assim como as misturas apropriadas dos mesmos. Adicionalmente, os compostos podem

existir como tautômeros, incluindo os tautômeros ceto-enol; todos os isômeros tautoméricos são fornecidos por esta invenção. Como exemplo, os seguintes pares de tautômeros ilustram como ambas as formas são contemplados aqui,



5 Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem existir não solvatado assim como na forma solvatada com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como, água, etanol, e semelhante. Geralmente, as formas solvatadas são consideradas equivalentes as formas não solvatadas para as
10 finalidades da presente invenção.

O termo "ligação" refere uma ligação covalente entre dois átomos ou dois grupamentos quando os átomos juntados pela ligação são considerados ser parte da subestrutura maior. Uma ligação pode ser simples, dupla ou tripla, a menos
15 que especificado de outra maneira. Uma linha tracejada entre dois átomos em um desenho de uma molécula indica que uma ligação adicional pode estar presente ou ausente nessa posição.

O termo "doença" como usada aqui é pretendido para
20 ser geralmente sinônimo, e é usado permutavelmente com os termos "desordem" e "condição" (como no condição médica), em que tal reflexo de uma condição anormal do corpo ou de uma parte que prejudica o funcionamento normal e é tipicamente manifestada pelos sinais de distinguibilidade e sintomas.

25 O termo "terapia de combinação" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para

tratar uma circunstância ou uma desordem terapêutica descrita na presente divulgação. Tal administração abrange a co-administração destes agentes terapêuticos em uma maneira substancialmente simultânea, tal como, dentro de uma única cápsula que tem uma relação fixa de ingredientes ativos ou em múltiplas cápsulas separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, tal administração também abrange o uso de cada tipo de agente terapêutico em uma maneira seqüencial. Em um ou outro caso, o regime de tratamento fornecerá efeitos benéficos da combinação da droga no tratamento das condições ou das desordens descritas aqui

"Inibidor" PDE4; é usado aqui para referir-se a um composto que exiba um IC_{50} no que diz respeito à atividade PDE4 não mais do que do cerca de 100 μM e mais tipicamente não mais do que cerca de 50 μM , como medido no ensaio PDE4 descrito geralmente o aqui em baixo. " IC_{50} " é que concentração de inibidor a qual reduz a atividade de uma enzima (por exemplo, PDE4) a metade do nível -máximo. Determinados compostos representativos da presente invenção foram descobertos para exibir a inibição de encontro a PDE4. Em determinadas incorporações, os compostos exibirão um IC_{50} no que diz respeito a PDE4 não mais do que cerca de 10 μM ; em umas incorporações adicionais, os compostos exibirão um IC_{50} no que diz respeito a PDE4 não mais do que do cerca de 5 μM ; em contudo em incorporações mais adicionais, compostos exibirão um IC_{50} no que diz respeito a PDE4 de não mais do que aproximadamente 1 μM , como medido no ensaio PDE4 descrito aqui. Contudo, incorporações mais adicionais, compostos exibirão um IC_{50} no que diz respeito a PDE4 não mais do que de aproximadamente 200 nM.

A frase "terapeuticamente eficaz" é pretendido para qualificar a quantidade de ingredientes ativos usados no tratamento de uma doença ou de uma desordem. Esta quantidade

conseguirá o objetivo de reduzir ou de eliminar a dita doença ou a desordem.

Como usado aqui, referente ao "tratamento" de um paciente é pretendido incluir a profilaxia. O termo "paciente" significa todos os mamíferos incluindo os seres humanos. Os exemplos dos pacientes incluem seres humanos, vacas, cães, gatos, cabras, carneiros, porcos, e coelhos. Preferivelmente, o paciente é um ser humano.

O termo "pró-droga" refere-se a um composto que é feito mais ativo *in vivo*. Alguns dos presentes compostos pode também existir como pró-drogas, como descrito na *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). As Pró-drogas dos compostos descritos aqui estão na forma estrutural modificada do composto que se submetem prontamente a mudanças químicas sob circunstâncias fisiológicas para fornecer o composto. Adicionalmente, as pró-drogas podem ser convertidas ao composto por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, as pró-drogas podem lentamente ser convertidas a um composto quando colocada em um reservatório transdermal do remendo com um reagente apropriado da enzima ou do produto químico. As Pró-drogas são frequentemente em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que o composto, ou da droga parental útil porque. podem, por exemplo, ser biodisponível pela administração oral visto que a droga parental não é. A pró-droga pode também ter sua solubilidade melhorada em composições farmacêuticas sobre a droga parental. Uma grande variedade de derivados de pró-droga é conhecida na arte, tal como aqueles que dependem da clivagem hidrolítica ou da ativação oxidativa da pró-droga. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga seria um composto que fosse administrado como um éster ("pró-droga"), mas por

outro lado hidrolizado metabolicamente ao ácido carboxílico, a entidade ativa. Os exemplos adicionais incluem derivados peptídil de um composto. A termo "pró-droga terapeuticamente aceitável" refere aquelas pró-drogas ou zwitterions que são
5 apropriados para o uso em contacto com os tecidos dos pacientes sem toxicidade imprópria, irritação e resposta alérgica, são proporcionais com uma relação razoável do benefício/risco, e são eficazes para seu uso pretendido.

Os compostos da presente invenção podem existir
10 como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui os compostos listados acima sob a forma dos sais, incluindo sais de adição ácida. Os sais apropriados incluem aqueles formados com ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais sais da adição ácida serão normalmente farmacêuticamente
15 aceitáveis. Entretanto, os sais de sais não-aceitáveis farmacêuticamente podem ser de utilidade na preparação e na purificação do composto em questão. Os sais de adição básicos podem também ser formados e serem farmacêuticamente aceitáveis. Para um exame mais completo da preparação e da
20 seleção dos sais, sais farmacêuticos referidos na: *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002).

O termo "sal terapêuticamente aceitável" como usado aqui, representa sais ou formas zwitterionicas dos compostos
25 da presente invenção que são água ou solúveis em óleo ou dispersos e terapeuticamente aceitável como definido aqui. Os sais podem ser preparados durante a isolação e a purificação finais dos compostos ou separada reagindo o composto apropriado sob a forma de base livre com um ácido apropriado.
30 Os sais representativos da adição ácida incluem o acetato, ádipte, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenessulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, camforsulfonato, citrato, digluconato, formato,

fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrócloro, bromidrato, hidróiodido, hidróxietanossulfonato 2 (isetionato), lactato, maleato, malonateo, DL-mandelato, 5 mesitilenossulfonato, metanossulfonato, nafitilenossulfonato, nicotinato, 2 nafitalenossulfonato, oxalate, pamoate, pectinato, persulfato, 3 fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, 10 trifluoroacetate, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenossulfonato (p-tosilato), e undecanoate. Também, os grupos básicos nos compostos da presente invenção podem ser quaternizados com metil, etil, propil e butil, brometos e iodetos; sulfatos dimetil, dietil, dibutil, e diamil 15 sulfatos; cloretos do decyl, lauril, miristil e esteril, brometos, e iodetos; e brometos benzil e fenetil. Os exemplos dos ácidos que podem ser empregados para formar terapeuticamente sais aceitáveis de adição incluem ácidos inorgânicos, tais como, ácidos clorídricos, hidrobromico, 20 sulfúricos e fosfóricos e orgânicos tais como oxálico, maleico, succínico, e cítrico. Os sais podem também ser formados pela coordenação dos compostos com um íon alcalino terrestre ou alcalino. Entretanto, a presente invenção contempla o sódio, potássio, magnésio, e os sais de cálcio 25 dos compostos divulgados aqui, e semelhante.

Os sais de adição básicos podem ser preparados durante a isolação e a purificação finais dos compostos reagindo um grupo carboxil com uma base apropriada, tal como o hidróxido, carbonato ou o bicarbonato de um cátion do metal 30 ou com a amônia ou uma amina organica primária, secundária, ou terciária o. Os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis incluem o lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e o alumínio, assim como cátions quaternarios não-tóxicos de

amina, tais como, o amônio, o tetrametilamônio, o tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaina, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1 epenamina, e N, N' - dibenziletilenediamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição básica incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina e piperazina.

Enquanto puder ser possível para os compostos da invenção atual ser administrado como o produto químico bruto, é também possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Conformemente, fornecido aqui são formulações farmacêuticas que compreendem um ou mais de determinados compostos da presente invenção ou um ou mais sais, ésteres, pró-drogas, amidos ou solvates farmaceuticamente aceitáveis destes, junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis destes e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos. Os veículos devem ser "aceitáveis" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério ao receptor do mesmo. A formulação apropriada é dependente da rota da administração escolhida. Algumas das técnicas, dos veículos e dos excipientes conhecidos podem ser usados como apropriado e como compreendido na arte; por exemplo, em Remington Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas divulgadas aqui podem ser fabricadas de todas as maneiras conhecidas no estado da técnica, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulagem, fabricação de drágeas, levigação, emulsão, encapsulamento, retenção ou compressão.

As formulações incluem aquelas apropriadas para uso oral, parenteral (incluindo subcutâneo, intradermal,

intramuscular, intravenoso, intra-articular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdermal, retal e tópica embora a rota mais apropriada possa depender sobre, por exemplo, da condição e da desordem do receptor. As
5 formulações podem convenientemente ser apresentadas na forma de unidade de dosagem e podem ser preparadas por alguns dos métodos conhecidos na arte da farmácia. Tipicamente, estes métodos incluem a etapa de trazer na associação um composto da invenção atual ou um sal, um éster, um amido, uma pró-
10 droga ou um solvato farmaceuticamente aceitável deste ("ingrediente ativo") com o veículo o qual constitui um ou mais ingrediente acessório. Geralmente, as formulações são preparadas por uniformemente e intimamente conduzidas na associação do ingrediente ativo com veículos líquidos ou
15 veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então, se necessário, formando o produto dentro da formulação desejada.

Formulações da presente invenção apropriada para a administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como, cápsulas, sachê ou comprimidos, cada um
20 que contem uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulo; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou em um líquido não-aquoso ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão do líquido água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser
25 apresentado como um bolus, um eletuário ou uma pasta.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem comprimidos, cápsulas feitas de gelatina, assim como macias, as cápsulas fechadas feitas de gelatina e um plastificante, tal como, o glicerol ou o sorbitol. Os
30 comprimidos podem ser feitos pela compressão ou por molde, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos compresados podem ser preparado comprimindo em uma máquina apropriada o ingrediente ativo em um formato

livre, tal como, um pó ou grânulo, misturado opcionalmente com as pastas, diluentes inertes ou lubrificantes, agentes ativos ou dispersantes de superfície. Os comprimidos moldados podem ser feitos moldando em uma máquina apropriada uma
5 mistura do composto pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcarados e podem ser formulados para fornecer a liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo. Todas as formulações para a administração oral devem estar nas
10 dosagens apropriadas para tal administração. As cápsulas podem conter os ingredientes ativos na adição com enchimento, tal como, a lactose, as pastas tais como amidos e/ou lubrificantes, tais como, o talco ou o estearato e, opcionalmente, os estabilizadores do magnésio. Nas cápsulas
15 macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspenso em líquidos apropriados, tais como óleos graxos, a parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, os estabilizadores podem ser adicionados. Os núcleos da drageia são fornecidos com os revestimentos apropriados.
20 Com esta finalidade, as soluções concentradas do açúcar podem ser usadas, que podem opcionalmente conter a goma arábica, o talco, o polivinil pirrolidona, o gel de carbopol, dióxido de polietileno glicol, e/ou titânio, as soluções da laca, e misturas orgânicas apropriadas do solvente ou as solventes.
25 Os corantes ou os pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou aos revestimentos da drageia para a identificação ou caracterizar diferentes combinações de doses compostas ativas.

Os compostos podem ser formulados para a
30 administração parenteral por injeção, por exemplo, pela injeção de bolus ou pela infusão contínua. As formulações para a injeção podem ser apresentadas no formato de unidade de dosagem, por exemplo, ampolas ou em multi recipientes de

dosagem com um preservativo adicionado. As composições podem tomar formatos como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formulatórios, tais como, agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. As formulações podem ser apresentadas em unidade de dosagem ou em uns recipientes multi-dosegem, por exemplo, ampolas e tubos de ensaio fechados e podem ser armazenadas no formato de pó ou em uma condição (liofilizada) liofilizada que exige somente a adição da água livre de pirogenios salina ou estéril líquida estéril do portador, por exemplo, imediatamente antes do uso. As soluções e as suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo descrito previamente.

As formulações para a administração parenteral incluem soluções estéreis (oleosas) aquosas e não aquosas da injeção dos compostos ativos que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Os solventes ou os veículos lipofílicos apropriados incluem óleos graxos, tais como, o óleo de sésamo, ou ésteres sintéticos de ácido graxo, tais como, o oleato de etil ou triglicerídeos ou lipossoma. As suspensões aquosas de injeção podem conter as substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tal como a carboximetilcelulose de sódio, sorbitol ou o dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter os estabilizadores ou os agentes apropriados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Além disso, para as formulações descritas previamente, os compostos podem também ser formulados como uma preparação depot. Tais formulações ativas longas podem

ser administradas pela implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscular) ou pela injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais (por exemplo, como uma emulsão em um
5 óleo aceitável) ou resinas polimericas ou hidrofobicas apropriadas de troca iônica, ou como frugalmente derivados solúveis, por exemplo, como um sal frugalmente solúvel.

Para a administração oral ou sublingual, as composições podem tomar o formato de comprimidos, loções, pastilha, ou geis formulados na maneira convencional. Tais
10 composições podem compreender o ingrediente ativo em uma base aomatizante, tal como a sacarina e a acácia ou o tragacanto.

Os compostos podem também ser formulados em composições retal, tais como, os supositórios ou os enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais de
15 supositórios, tais como, a manteiga de cacau, o polietileno glicol ou outros glicerídeos.

Determinados compostos da presente invenção podem ser administrados topicamente, que é pela administração não-sistêmica. Isto inclui a aplicação de um composto da presente
20 invenção externamente à epiderme ou à cavidade oral e da instilação de tal composto na orelha, no olho e no nariz, tal que o composto não entra significativamente no fluxo de sangue. Ao contrário, a administração sistêmica refere a
25 administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

As formulações apropriadas para a administração tópica incluem as preparações líquidas ou semi-liquid apropriadas para a penetração através da pele ao local da
30 inflamação, tais como, géis, pomodas, loções, cremes, pomadas ou pastas, e colíro apropriadas para a administração ao olho, à orelha ou ao nariz. O ingrediente ativo para a administração tópica pode compreender, por exemplo, de 0,001%

a 10% p/p (por peso) da formulação. Em determinadas incorporações, o ingrediente ativo pode compreender tanto quanto 10% p/p. Em outras incorporações, pode compreender menos de 5% p/p. Em determinadas incorporações, o ingrediente ativo pode compreender de 2% p/p a 5% p/p. Em outras incorporações, pode compreender de 0,1% a 1% p/p da formulação.

Os géis para a administração tópica ou transdérmica podem compreender, geralmente, uma mistura de solventes voláteis, solventes não voláteis e água. Em determinadas modalidades, o componente solvente volátil do sistema solvente tamponado pode incluir álcoois de alquila inferior (C1-C6), glicóis de alquila inferior e polímeros de glicol inferior. Em modalidades adicionais, o solvente volátil é etanol. O componente solvente volátil é considerado como agindo como um realçador de penetração, enquanto igualmente produz um efeito de resfriamento na pele à medida que evapora. A parcela de solvente não volátil do sistema solvente tamponado é selecionada dentre glicóis de alquilenos inferior e polímeros de glicol inferior. Em determinadas modalidades, propileno glicol é usado. O solvente não volátil retarda a evaporação do solvente volátil e reduz a pressão de vapor do sistema solvente tamponado. A quantidade deste componente solvente não volátil, como com o solvente volátil, é determinada pelo composto ou pela droga farmacêutica sendo usados. Quando demasiado pouco do solvente não volátil está no sistema, o composto farmacêutico pode cristalizar devido à evaporação do solvente volátil, enquanto um excesso pode resultar em uma falta de biodisponibilidade à liberação pobre da droga da mistura de solvente. O componente de tampão do sistema solvente tamponado pode ser selecionado de qualquer tampão de uso geral na arte; em determinadas modalidades água é usada. Uma relação comum dos ingredientes é de

aproximadamente 20% do solvente não volátil, aproximadamente 40% do solvente volátil e aproximadamente 40% de água. Há diversos ingredientes opcionais que podem ser adicionados à composição tópica. Estes incluem, mas não são limitados a, 5 quelantes e agentes de gelificação. Agentes de gelificação apropriados podem incluir, mas não são limitados a, derivados semisintéticos de celulose (tais como hidroxipropilmetilcelulose) e polímeros sintéticos, e agentes cosméticos.

10 As loções incluem aquelas apropriadas para a aplicação à pele ou ao olho. Uma loção de olho pode compreender uma solução aquosa estéril que contém opcionalmente um bactericida e pode ser preparada por métodos similares àqueles para a preparação das gotas. As loções ou 15 os linimentos para a aplicação à pele podem igualmente incluir um agente para acelerar a secagem e resfriar a pele, tal como um álcool ou uma acetona, e/ou um umectante tal como glicerol ou um óleo tal como óleo de rícino ou óleo do amendoim.

20 Cremes, ungüentos ou pastas são formulações semi-sólidas do ingrediente ativo para aplicação externa. Eles podem ser feitos misturando o ingrediente ativo na forma finamente dividida ou pulverizada, sozinho ou em solução ou suspensão em um fluido aquoso ou não aquoso, com a ajuda de 25 maquinaria adequada, com uma base graxa ou não graxa. A base pode compreender hidrocarbonetos tais como parafina dura, macia ou líquida, glicerol, cera de abelha, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural tal como amêndoa, milho, amendoim, rícino ou oliva; gordura de lã ou 30 seus derivados ou um ácido graxo tal como ácido esteárico ou oléico junto com um álcool tal como propileno glicol ou um macrogel. A formulação pode incorporar qualquer agente ativo na superfície tal como um surfactante aniônico, catiônico ou

não-iônico tal como um éster de sorbitano ou um derivado polioxietileno do mesmo. Os agentes de suspensão tais como gomas naturais, derivados de celulose ou materiais inorgânicos tais como sílicas silicosas e outros ingredientes
5 tais como lanolina, podem igualmente ser incluídos.

As gotas podem compreender soluções ou suspensões estéreis aquosas ou oleosas e podem ser preparadas dissolvendo o ingrediente ativo em uma solução aquosa apropriada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou
10 qualquer outro preservativo apropriado e, em determinadas modalidades, incluindo um agente ativo de superfície. A solução resultante pode, então, ser clareada por filtração, transferida a um recipiente apropriado que é, então, selado e esterilizado por autoclave ou mantendo em 98-100°C por meias
15 hora. Alternativamente, a solução pode se esterilizada por filtração e transferida ao recipiente por uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas apropriados para a inclusão nas gotas são nitrato ou acetato fenilmercúrico (0,002%), cloreto de benzalcônio (0,01%) e
20 acetato de clorohexidina (0,01%). Solventes apropriados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propileno glicol.

Formulações para administração tópica na boca, por exemplo, bucalmente ou sublingualmente, incluem os losangos
25 que compreendem o ingrediente ativo em uma base flavorizada tal como sacarina e acácia ou tragacanto, e as pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base tal como gelatina e glicerina ou sacarina e acácia.

Para administração por inalação, os compostos podem
30 convenientemente ser liberados de um insuflador, embalagens pressurizadas de nebulizador ou outros meios convenientes de liberar um spray de aerossol. As embalagens pressurizadas podem compreender um propelente apropriado tal como

diclorodifluormetano, triclorofluormetano,
diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás
apropriado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de
dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para
5 liberar uma quantidade dosada. Alternativamente, para
administração por inalação ou insuflamento, os compostos de
acordo com a invenção podem tomar a forma de uma composição
seca de pó, por exemplo, uma mistura de pó do composto e uma
base apropriada de pó tal como lactose ou amido. A composição
10 de pó pode ser apresentada na forma de dosagem unitária em,
por exemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina ou embalagens de
blister das quais o pó pode ser administrado com a ajuda de
um inalador ou insuflador.

As formulações preferidas de dosagem unitária são
15 aquelas que contêm uma dose eficaz, como neste abaixo
relatada, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente
ativo.

Deve-se compreender que além dos ingredientes
mencionados particularmente acima, as formulações descritas
20 acima podem incluir outros agentes convencionais na arte
tendo em conta o tipo de formulação em questão, por exemplo,
aquelas apropriadas para administração oral podem incluir
agentes flavorizantes.

Os compostos podem ser administrados oralmente ou
25 via injeção em uma dose de 0,1 a 500 mg/kg por dia. A faixa
de dose para seres humanos adultos é geralmente de 5mg a
2g/dia. Comprimidos ou outras formas de apresentação
fornecidas em unidades discretas podem convenientemente
conter uma quantidade de um ou vários compostos que são
30 eficazes em tal dosagem ou como múltiplos das mesmas, por
exemplo, unidades contendo 5mg a 500mg, geralmente ao redor
de 10mg a 200mg.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser

combinada com os materiais portadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e da modalidade particular de administração.

Os compostos podem ser administrados em várias
5 modalidades, por exemplo, oralmente, topicamente ou por injeção. A quantidade precisa de composto administrado a um paciente será de responsabilidade do médico assistente. O nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores que incluem a atividade
10 do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, as dietas, o tempo de administração, a rota de administração, a taxa de excreção, a combinação de droga, a desordem precisa sendo tratada e a severidade da indicação ou da condição sendo tratada. Também, a rota de
15 administração pode variar dependendo da condição e de sua severidade.

Em determinados exemplos, pode ser apropriado administrar pelo menos um dos compostos descritos neste (ou um sal, éster, ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável
20 dos mesmos) em combinação com outro agente terapêutico. Como exemplo somente, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente ao receber um dos compostos neste for hipertensão, então, pode ser apropriado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o agente terapêutico
25 inicial. Ou, como exemplo somente, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos neste pode ser realçada pela administração de um adjuvante (isto é, por si só o adjuvante pode somente ter benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício
30 terapêutico total ao paciente é realçado). Ou, como exemplo somente, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado administrando um dos compostos descritos neste com outro agente terapêutico (que igualmente inclui um regime

terapêutico) que igualmente tenha o benefício terapêutico. Como exemplo somente, em um tratamento para o diabetes que envolve a administração de um dos compostos descritos neste, o benefício terapêutico aumentado pode resultar igualmente
5 fornecendo ao paciente outro agente terapêutico para o diabetes. Em todo caso, não obstante a doença, desordem ou condição sendo tratada, o benefício total experimentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo aos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício
10 sinérgico.

Em todo caso, os agentes terapêuticos múltiplos (pelo menos um dos quais é um composto da invenção atual) podem ser administrados em qualquer ordem ou mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os agentes terapêuticos
15 múltiplos podem ser fornecidos em uma forma única unificada, ou em formas múltiplas (como exemplo somente, ou como uma pílula única ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em doses múltiplas, ou ambos podem ser dados como doses múltiplas. Se não simultâneo, o
20 sincronismo entre as doses múltiplas pode ser de qualquer duração de tempo variando de alguns minutos a quatro semanas.

Assim, em um outro aspecto, a invenção atual fornece métodos para tratar desordens mediadas por PDE4 em um sujeito humano ou animal em necessidade de tal tratamento que
25 compreendem administrar ao dito sujeito uma quantidade de um composto da invenção atual eficaz para reduzir ou impedir a dita desordem no sujeito em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento da dita desordem que é conhecido na arte. Em um aspecto relacionado, a invenção
30 atual fornece composições terapêuticas que compreendem pelo menos um composto da invenção atual em combinação com um ou vários agentes adicionais para o tratamento de desordens mediadas por PDE4.

Os compostos da invenção presente podem ser úteis em tratar doença, desordens e condições mediadas por PDE4. Em determinadas modalidades, os ditos compostos podem encontrar uso em tratar dor e inflamação agudas e crônicas. Os compostos da invenção atual podem ser úteis para tratar pacientes com neuropatia, dor neuropática, ou dor inflamatória tal como a distrofia/causalgia simpática de reflexo (ferimento do nervo), neuropatia periférica (que inclui neuropatia diabética), dor de cancer intratável, síndrome de dor regional complexa e neuropatia de retenção (síndrome de túnel de carpel). Os compostos podem igualmente ser úteis no tratamento da dor associada com herpes agudo (herpes-zoster), neuralgia posterpética (PHN) e síndromes de dor associadas tais como dor ocular. Os compostos podem ainda ser úteis como analgésicos no tratamento de dor tal como analgesia cirúrgica, ou como um antipirético para o tratamento da febre. As indicações da dor incluem, mas não são limitadas a, dor pós-cirúrgica para vários procedimentos cirúrgicos que incluem cirurgia pós-cardíaca, dor dental/extração dental, dor resultando de cancer, dor muscular, mastalgia, dor resultando de ferimentos cutâneos, dor no final das costas, dores de cabeça de várias etiologias, incluindo a enxaqueca, e semelhantes. Os compostos podem igualmente ser úteis para o tratamento de desordens relacionadas a dor tais como alodinia táctil e hiperalgesia. A dor pode ser somatogênica (ou nociceptiva ou neuropática), aguda e/ou crônica. Os inibidores de PDE4 da invenção atual podem igualmente ser úteis em condições em que NSAIDs, morfina ou opiáceos de fentanil e/ou outros analgésicos opiáceos seriam administrados tradicionalmente.

Além disso, os compostos da invenção atual podem ser usados no tratamento ou na prevenção da tolerância ao opiáceo em pacientes que precisam de analgésicos opiáceos

protelados, da tolerância a benzodiazepina em pacientes que tomam benzodiazepinas e outro comportamento de vício, por exemplo, vício em nicotina, alcoolismo e desordens de comer. Além disso, os compostos e os métodos da invenção atual podem
5 ser úteis no tratamento ou na prevenção de sintomas de retirada de droga, por exemplo, tratamento ou prevenção de sintomas de retirada de opiáceo, álcool, ou vício em tabaco.

Além disso, os compostos da invenção atual podem ser usados para tratar resistência a insulina e outras
10 desordens metabólicas tais como a arterosclerose que são associadas tipicamente com uma sinalização inflamatória exagerada.

A invenção atual abrange métodos terapêuticos usando novos inibidores seletivos de PDE4 para tratar ou
15 prevenir doença ou condição respiratória, incluindo métodos terapêuticos de uso em medicina para prevenir e tratar uma doença ou condição respiratória incluindo: condições asmáticas que incluem asma induzida por alérgeno, asma induzida por exercício, asma induzida por poluição, asma
20 induzida por frio e asma induzida por vírus; doenças relacionadas a asma, tais como hiper-reatividade das vias aéreas e doença de pequena via aérea; doenças pulmonares obstrutivas crônicas que incluem bronquite crônica com fluxo de ar normal, bronquite crônica com obstrução de via aérea
25 (bronquite obstrutiva crônica), enfisema, bronquite asmática e doença bulosa; e outras doenças pulmonares que envolvem inflamação incluindo bronquiolite, bronquioectase, fibrose cística, doença do aficcionado por pombo, pulmão de fazendeiro, síndrome da aflição respiratória aguda,
30 pneumonia, pneumonite, ferimento de aspiração ou inalação, embolismo gordo no pulmão, inflamação de acidose do pulmão, edema pulmonar agudo, doença de montanha aguda, hipertensão pulmonar aguda, hipertensão pulmonar persistente da síndrome

recém-nascida, perinatal de aspiração, da doença da membrana hialina, tromboembolismo pulmonar agudo, reações heparina-protamina, sepsis, status asthmaticus, hipoxia, dispnéia, hipercapnéia, hiperinflação, hipoxemia e tosse. Além disso, os compostos divulgados neste encontrariam uso no tratamento de desordens alérgicas tais como reação de hipersensibilidade tipo atrasada, dermatite de contato alérgica, rinite alérgica e sinusite crônica.

Outras desordens ou condições que podem ser tratadas pelos compostos da invenção atual incluem inflamação e desordens relacionadas. Os compostos da invenção atual podem ser úteis como agentes anti-inflamatórios com o benefício adicional de ter efeitos secundários significativamente menos prejudiciais. Os compostos podem ser úteis para tratar artrite incluindo, mas não limitada a, artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite psoriática, artrite reativa (síndrome de Reiter), e artrite piogênica, e doenças auto-imunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, síndromes hemolíticas, hepatite auto-imune, neuropatia auto-imune, vitiligo (tiroidite auto-imune), tiroidite de Hashimoto, anemias, miosite que inclui polimiosite, alopecia greata, síndrome de Goodpasture, hipofitite, e fibrose pulmonar.

Os compostos podem igualmente ser úteis para tratar osteoporose e outras desordens relacionadas ao osso.

Estes compostos podem igualmente ser usados para tratar condições gastrintestinais tais como esofagite de refluxo, diarréia, doença de intestino inflamado, doença de Crohn, gastrite, síndrome de intestino irritável, doença de Graves (hipertireoidismo), enterocolite necrotizante e colite ulcerosa. Os compostos podem igualmente ser usados no

tratamento da inflamação pulmonar, tal como aquela associada com as infecções virais e fibrose cística.

Além disso, os compostos da invenção podem igualmente ser úteis em pacientes de transplante de órgãos ou
5 sozinhos ou em combinação com imunomoduladores convencionais. Exemplos de condições a serem tratadas nos ditos pacientes incluem reação enxerto versus hospedeiro (isto é, doença enxerto versus hospedeiro), rejeições de aloenxerto (por exemplo, rejeição aguda de aloenxerto e rejeição crônica de
10 aloenxerto), ferimento de reperfusão de transplante e rejeição adiantada de transplante (por exemplo, rejeição aguda de aloenxerto).

Ainda adicionalmente, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de prurite e vitiligo.

15 Os compostos da invenção atual podem igualmente ser úteis em tratar dano de tecido em doenças como doenças vasculares, dores de cabeça da enxaqueca, nodosa de periarteritis, tiroidite, anemia aplástica, doença de Hodgkin, esclerodoma, febre reumática, diabetes tipo I,
20 doença de junção neuromuscular que inclui miastemia gravis, doença da matéria branca que inclui esclerose múltipla, sarcoidosis, nefrite, síndrome nefrótica, histiocitose da célula de Langerhans, glomerulonefritis, ferimento de reperfusão, pancreatite, cistite intersticial, síndrome de
25 Behcet, polimiosite, gengivite, periodontis, hipersensibilidade, inchaço ocorrendo após ferimento, isquemias que incluem isquemia miocárdica, isquemia cardiovascular e isquemia secundária à parada cardíaca, cirrose, choque séptico, choque endotóxico, sepse gran
30 negativa, síndrome de choque tóxico, ataque cardíaco, ferimento de reperfusão de isquemia, disfunção de órgãos múltiplos, restenose que inclui restenose em seguida a cirurgia de desvio coronário, e semelhantes.

Os compostos da invenção atual podem igualmente ser úteis para o tratamento de determinadas doenças e desordens do sistema nervoso. As desordens do sistema nervoso central em que a inibição de PDE4 pode ser útil incluem as demências corticais que incluem doença de Alzheimer e prejuízo cognitivo suave (MCI), dano ao sistema nervoso central resultante de ataque cardíaco, isquemias que incluem isquemia cerebral (tanto isquemia focal, ataque trombótico como isquemia global (por exemplo, secundário à parada cardíaca) e trauma. As desordens neurodegenerativas em que a inibição de PDE4 pode ser útil incluem degeneração de nervo ou necrose de nervo em desordens tais como hipoxia, hipoglicemia, epilepsia e em casos de trauma do sistema nervoso central (CNS) (tais como a medula espinhal e lesão na cabeça), convulsões e toxicidade de oxigênio hiperbárico, demência, por exemplo, demência pré-senil e demência relativa a AIDS, caquexia, coreia de Sydenham, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ALS), síndrome de Korsakoff e imbecilidade em relação a uma desordem de vaso cerebral. Desordens adicionais em que a inibição de PDE4 pode provar ser útil incluem neuropatias do sistema nervoso central e periférico (que incluem, por exemplo, a neuropatia IgA, neuropatia membranosa e neuropatia idiopática), polineuropatia demielinante inflamatória crônica, mielite transversal, doença de Gullain-Barre, encefalite e cânceres do sistema nervoso. Desordens da função CNS em que os inibidores de PDE4 podem encontrar uso incluem desordens de sono, esquizofrenia, depressão, depressão ou outros sintomas associados com a Síndrome Premenstrual (PMS), e ansiedade.

Além disso, os compostos da invenção atual podem igualmente ser úteis em inibir a atividade de PDE4 para a melhora das desordens sistêmicas que incluem hipotensão sistêmica associada com choque hemorrágico séptico e/ou

tóxico induzido por uma grande variedade de agentes; como uma terapia com citoquinas tais como TNF, IL-1 e IL-2; e como um adjuvante a imunossupressão a curto prazo na terapia de transplante.

5 Ainda outras desordens ou condições que podem ser tratadas pelos compostos da invenção atual incluem a prevenção ou o tratamento de cancer, tal como cancer coloretal, e cancer de seio, pulmão, próstata, bexiga, cervix e pele. Os compostos da invenção podem ser usados no
10 tratamento e na prevenção de neoplasias que incluem, mas não se limitam a, cancer de cérebro, cancer de osso, leucemia, linfoma, neoplasia derivada de célula epitelial (carcinoma epithelial), tal como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cancer gastrintestinal, tal como cancer de
15 lábio, cancer de boca, cancer esofágico, cancer de intestino delgado e cancer de estômago, cancer de cólon, cancer de fígado, cancer de bexiga, cancer de pâncreas, cancer de ovário, cancer cervical, cancer pulmonar, cancer da mama e cancer de pele, tal como cânceres de célula escamosa e célula
20 basal, cancer de próstata, carcinoma de célula renal e outros cânceres conhecidos que afetam células epiteliais em todo o corpo. A neoplasia pode ser selecionada de cancer gastrintestinal, cancer de fígado, cancer de bexiga, cancer de pâncreas, cancer de ovário, cancer de próstata, cancer
25 cervical, cancer pulmonar, cancer da mama e da pele, tal como cânceres de célula escamosa e célula basal. Os compostos e os métodos do presente podem igualmente ser usados para tratar a fibrose que ocorre com terapia de radiação. Os compostos e os métodos do presente podem ser usados para tratar os sujeitos
30 que têm pólipos adenomatosos, incluindo aqueles com polipose adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, os compostos do presente e os métodos podem ser usados para impedir que os pólipos se formem em pacientes com risco de FAP.

Os compostos da invenção atual podem ser usados no tratamento de doenças oftálmicas, tais como o olho seco, glaucoma, neovascularização corneana, neurite ótica, síndrome de Sjogren, degeneração de gânglio retinal, isquemia ocular, retinite, retinopatias, uveites, fotofobia ocular e inflamação e dor associadas com ferimento agudo ao tecido do olho. Especificamente, os compostos podem ser usados para tratar retinopia glaucomatosa e/ou retinopia diabética. Os compostos podem igualmente ser usados para tratar a inflamação ou dor pós-operatória como de cirurgia oftálmica tal como cirurgia de catarata e cirurgia refrativa.

Além disso, os compostos da invenção atual podem ser usados no tratamento de cólicas menstruais, dismenorréia, parto prematuro, endometriose, tendinite, bursite, condições relacionadas a pele tais como psoríase, eczema, queimaduras, queimadura de sol, dermatite, pancreatite, hepatite, planus do líquene, esclerite, escleroderma, dermatomiosite e semelhantes. Outras condições em que os compostos da invenção atual podem ser usados incluem diabetes (tipo I ou tipo II), arterosclerose, parada cardíaca congestiva, miocardite, arterosclerose, isquemia cerebral, angiogênese, hipertensão pulmonar e aneurisma aórtico.

Os compostos atuais podem igualmente ser usados em co-terapias, parcialmente ou completamente, no lugar de outras terapias anti-inflamatórias convencionais, como junto com esteróides, NSAIDs, inibidores seletivos de COX-2, inibidores de 5-lipoxigenase, antagonistas LTB₄ e inibidores da hidrolase LTA₄. Os compostos da invenção atual podem igualmente ser usados para prevenir dano de tecido quando combinados terapêuticamente com agentes anti-bacterianos ou antivirais.

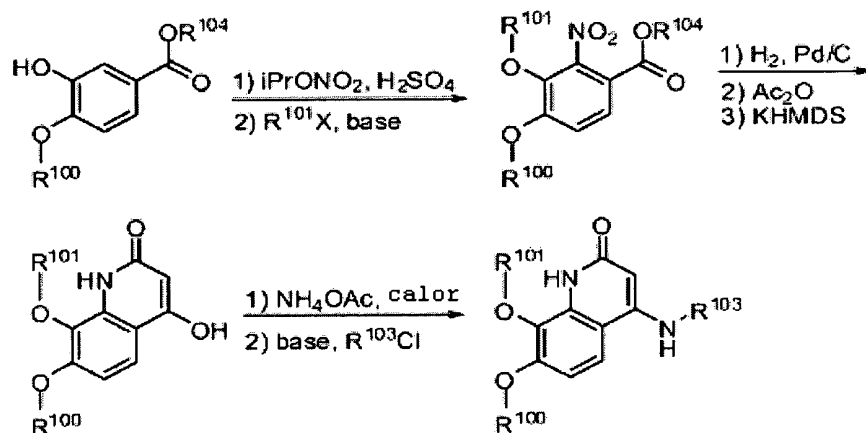
Além de serem úteis para o tratamento humano, os compostos e as formulações da invenção atual são igualmente

úteis para o tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de exploração agrícola, incluindo mamíferos, roedores e semelhantes. Animais mais preferidos incluem cavalos, cães e gatos.

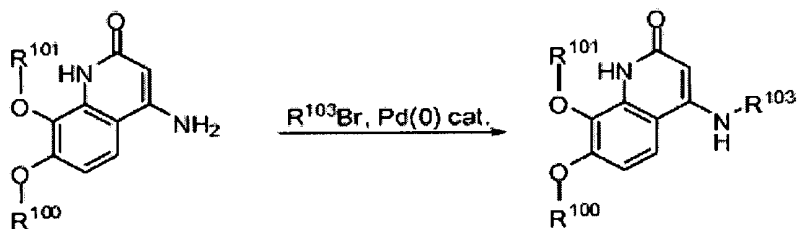
5 MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS PARA PREPARAR COMPOSTOS

Os seguintes esquemas podem ser usados para praticar a presente invenção.

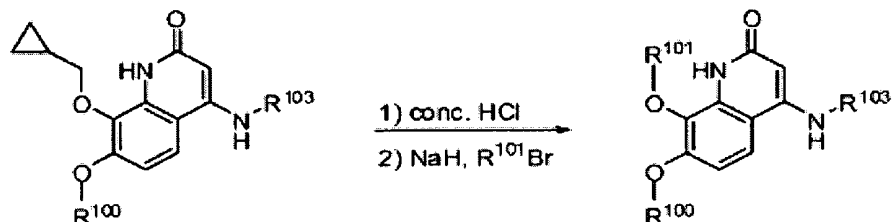
Esquema 1



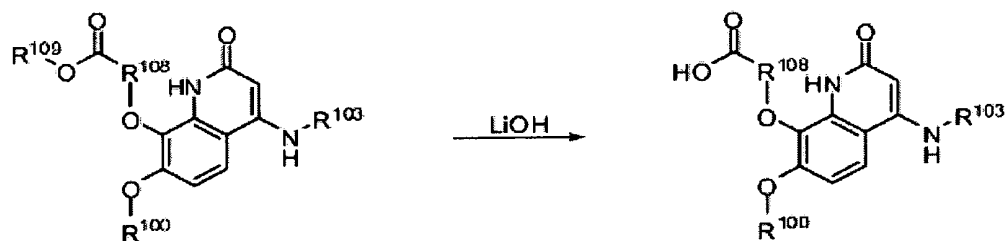
Esquema 2



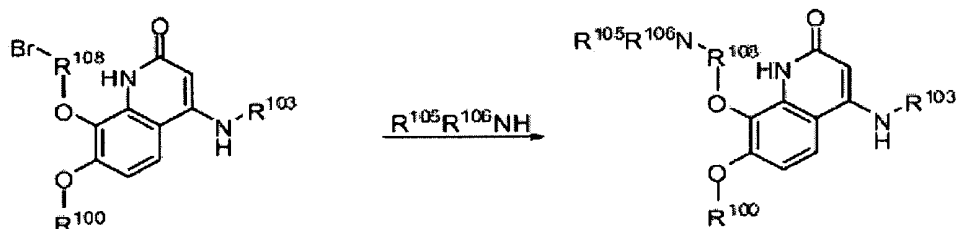
Esquema 3



Quando R^{101} contiver um éster:



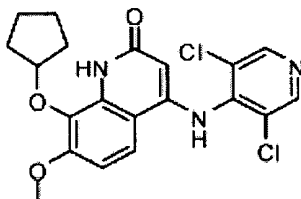
Quando R^{101} contiver um brometo:



A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos.

EXEMPLO 1

- 5 8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1

- Ácido sulfúrico (3,0 mL, 56 mmol) foi adicionado gota a gota por 2 minutos a uma solução de 3-hidróxi-4-metoxibenzoato de metila (3,64 g, 20 mmol), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (340 mg, 1,0 mmol), nitrato de isopropila (5,0 mL, 50 mmol), e diclorometano (40 mL) a 0°C. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente, mantida por 45 min., e então resfriada bruscamente com água gelada (100 mL).
 15 Esta mistura foi extraída com diclorometano (250 mL de x 2). Os extratos combinados foram secos, filtrados, concentrados, e purificados por cromatografia de sílica-gel (4: 1→3: 7; hexanos: acetato de etila) para fornecer 3-hidróxi-4-metóxi-

2-nitrobenzoato de metila: MS (ESI): 228.4.

Etapa 2

Uma mistura de 3-hidróxi-4-metóxi-2-nitrobenzoato de metila (1,14 g, 5,0 mmol), bromociclopentano (0,7 mL, 6,5 mmol), carbonato de potássio (2,0 g, 14 mmol), e acetonitrila anidra (15 mL) foi refluxada sob N₂. Após 19 h, a reação foi deixada esfriar à temperatura ambiente, concentrada, e purificada por cromatografia de sílica-gel (4: 1→3: 2; hexanos: acetato de etila) para fornecer 3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-nitrobenzoato de metila: MS (ESI): 296.5.

Etapa 3

Uma mistura de 3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-nitrobenzoato de metila (750 mg, 2,54 mmol), 10% Pd/C (50% H₂O, 500 mg, 0,23 mmol de Pd), e metanol (10 mL) foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente sob uma atmosfera de H₂. Após 21 h, a mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para fornecer 2-amino-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila: MS (ESI): 266.5.

Etapa 4

Uma solução de 2-amino-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila (5,54 g, 20,9 mmol), anidrido acético (21,0 mL, 222 mmol), e dioxano (35 mL) foi aquecida a 40°C sob N₂ por 17 h e então deixada esfriar à temperatura ambiente. A água (10 mL) foi adicionada, e após 15 min. de agitação, a reação foi concentrada para fornecer 2-acetamido-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila: MS (ESI): 307.9.

Etapa 5

Uma solução de 2-acetamido-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila (6,42 g, 20,9 mmol) e THF anidro (60 mL) foi adicionada através da bomba de seringa (1 mL/min) a uma solução de KHMDs (150 mL, 0,5M PhMe, 75 mmol) a -78°C sob N₂. A reação foi deixada aquecer lentamente à temperatura

ambiente enquanto o banho expirou durante a noite. Após 17 h, a reação foi vertida em gelo/água (250 mL), deixada agitar por 10 min., e as camadas foram separadas. A reação aquosa foi lavada com éter (150 mL), acidificada com HCl concentrado (7 mL), e filtrada para fornecer 8-(ciclopentilóxi)-4-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: MS (ESI): 276.0.

Etapa 6

Uma mistura de 8-(ciclopentilóxi)-4-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (350 mg, 1,3 mmol), acetato de amônio (4,0 g, 52 mmol), e m-xileno anidro (10 mL) foi aquecida a 150°C sob N₂ por 48 h e então deixada esfriar à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a seco, diluída com água (25 mL), agitada por 2 min., sonicada por 1 min., e então agitada por 5 min. O sólido livre de fluxo foi filtrado, lavado com água (25 mL), e bombeado a seco para fornecer 4-amino-8-(ciclopentilóxi)-7-metoxiquinolin-2 (1H)-ona: MS (ESI): 274.9.

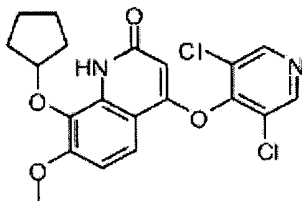
Etapa 7

4-Amino-8-(ciclopentilóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (340 mg, 1,24 mmol) foi adicionada em 3 parcelas durante 5 min. a uma mistura de hidreto de sódio (110 mg, 60%, 2,75 mmol) e DMSO (4 mL) à temperatura ambiente sob N₂. Após 5 min., 3,4,5-tricloropiridina (271 mg, 1,49 mmol) foi adicionada. Após 19 h, mais hidreto de sódio (100 mg, 60%, 2,5 mmol) foi adicionado seguido por mais 3,4,5-tricloropiridina (250 mg, 1,37 mmol). Após um adicional de 4h, a reação foi vertida em 1M KH₂PO₄ (75 mL) e agitada por 5 min. Os sólidos foram filtrados, lavados com água (25 mL), e então purificados em HPLC de fase reversa (3: 7→1: 0; acetonitrila: água). Em alguns casos, purificação adicional por cromatografia em sílica-gel (1: 0→9: 1; diclorometano: metanol) foi necessária para fornecer 8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.83-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 419.7.

EXEMPLO 2

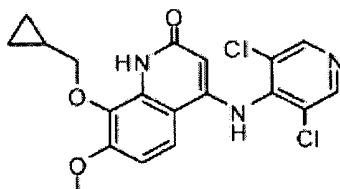
8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



O composto do título foi isolado da purificação do Exemplo 1, etapa 7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.86-1.43 (m, 8H); MS (ESI): 420.7.

EXEMPLO 3

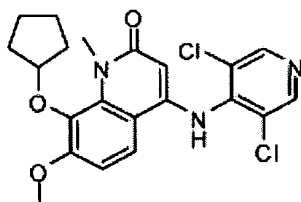
8-(Ciclopropilmetóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



O composto do título foi preparado de 3-hidróxi-4-metóxi-2-nitrobenzoato de metila (Exemplo 1, etapa 1) e (bromometil)ciclopropano seguindo os procedimentos esboçados no Exemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); MS (ESI): 405.8.

EXEMPLO 4

8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1

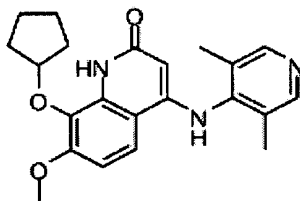
Uma solução de 2-acetamido-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila (1,6 g, 5,2 mmol, Exemplo 1, etapa 4) e THF anidro (30 mL) foi adicionada durante 5 min. a uma
 5 mistura de hidreto de sódio (230 mg, 5,75 mmol) e THF anidro (10 mL) a 0°C sob N₂. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e após 20 min., refrigerou-se de volta a 0 °C. Uma solução de iodometano (1,06 g, 0,0075 mol) e THF anidro (10 mL) foi adicionada durante 3 min. A reação foi
 10 deixada aquecer à temperatura ambiente e após 30 min., concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila (40 mL) e lavado com salmoura (10 mL x 2). A camada orgânica foi seca, filtrada, e concentrada para fornecer 3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-(N-metilacetamido)benzoato de
 15 metila: MS (ESI): 322.1.

Etapa 2

O composto do título foi preparado de 3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-(N-metilacetamido)benzoato de metila seguindo os procedimentos esboçados no Exemplo 1. ¹H
 20 NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 433.9.

EXEMPLO 5

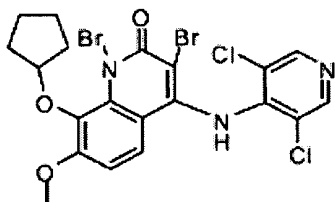
8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-ilamino)-
 25 7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



O composto do título foi preparado de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina e 4-amino-8-(ciclopentilóxi)-7-metoxiquinolin-2 (1H)-ona (Exemplo 1, etapa 6) seguindo o procedimento esboçado no Exemplo 8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.80-1.54 (m, 8H); MS (ESI): 380.2.

EXEMPLO 6

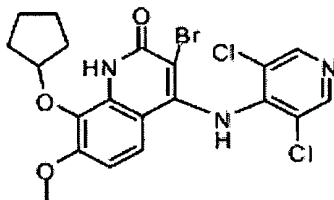
1,3-Dibromo-8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



15 N-Bromossuccinimida (0.118 g, 0.61 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(ciclopentilóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,240 mmol, Exemplo 1) e DMF anidro (2 mL) a 0°C. Após 2 h a 0 °C, a mistura foi vertida em água, e o precipitado foi filtrado
20 para fornecer 1,3-dibromo-8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.5 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.82-1.51 (m, 8H); MS (ESI): 575.8.

EXEMPLO 7

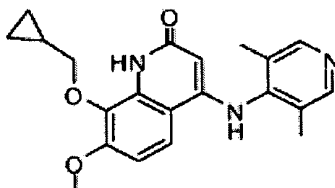
3-Bromo-8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



N-Bromossuccinimida (0,104 g, 0,585 mmol) foi
 5 adicionada a uma solução de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-
 8-(ciclopentilóxi)-7-metoxiquinolin-2 (1H)-ona (0,246 g,
 0,585 mmol, Exemplo 1) e DMF anidro (3 mL) a 0 °C. Após 4 h a
 0 °C, a mistura foi vertida em água, e o precipitado foi
 filtrado. A solução saturada de tiosulfato de sódio (1 mL)
 10 foi adicionada a uma solução de bolo de filtro e metanol (5
 mL). Depois que o intermediário dibromo foi consumido por
 LCMS, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. O
 extrato orgânico foi seco, filtrado, e concentrado para
 fornecer 3-bromo-8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-
 15 ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d_6): δ 10.56 (s, 1H), 8.88 (Br s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.62 (d,
 1H), 7.04 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.84-1.51 (m,
 8H); MS (ESI): 497.8.

EXEMPLO 8

20 8-(Ciclopropilmetóxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-
 ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

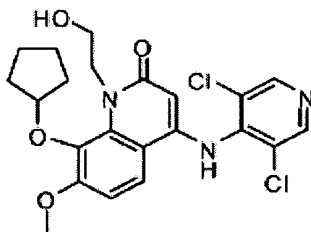


Uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina (1,16 g,
 6,21 mmol) e tolueno desgaseificado (5 mL) foi adicionada a
 uma mistura de 4-amino-8-(ciclopropilmetóxi)-7-

metoxiquinolin-2(1H)-ona (1,94 g, 7,45 mmol, intermediário para o Exemplo 3), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,28 g, 0,31 mmol), 2,2-diciclohexilfosforano triisopropilbifenil (0,59 g, 1,24 mmol), tert-butóxido de sódio (1,20 g, 12,4 mmol), e tolueno
 5 desgaseificado (20 mL) sob N_2 . A mistura foi aquecida a 110°C por 2 h, deixada esfriar à temperatura ambiente, sonicada até que os sólidos se quebrem, e então filtrada através de Celite com EtOAc (500 mL). O filtrado foi concentrado, purificado por cromatografia em sílica-gel (0→8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), e então
 10 repurificado por HPLC de fase reversa (25→100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) para fornecer 8-(ciclopropilmetóxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, 2H),
 15 2.15 (s, 6H), 1.28 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); MS (ESI): 365.8.

EXEMPLO 9

8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1

3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-(N-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilóxi)etil)acetamido)benzoato de metila foi preparado de 2-acetamido-3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoato de metila (Exemplo 1, etapa 4) seguindo o procedimento esboçado no
 25 Exemplo 4 (exceto: solvente era DMF; temperatura era 33°C ; tempo era de noite). MS ESI): 458.2 (M+Na).

Etapa 2

8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-

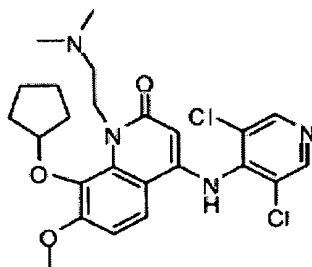
ilamino)-7-metóxi-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilóxi)etil)quinolin-2(1H)-ona foi preparada de 3-(ciclopentilóxi)-4-metóxi-2-(N-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilóxi)etil)acetamido)benzoato de metila seguindo os
5 procedimentos esboçados no Exemplo 1. (ESI): 570 (M+Na).

Etapa 3

Ácido p-toluenossulfônico (172 mg, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilóxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (2,4 g, 4,4 mmol) e metanol (100 mL). Após a agitação durante a noite, a reação foi concentrada, diluída com o diclorometano (100 mL), e lavada então com NaHCO₃ saturado (20 mL) seguido pela água (20 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada, concentrada, e
15 recristalizada do éter de diclorometano/petróleo (1:2) para fornecer 8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-(hidroxietil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.50
20 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (m 2H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 463.9.

EXEMPLO 10

8-(Ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-dimetilamino)etil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1

25

Periodinano Dess-Martin (933 mg, 2,2 mmol) foi adicionado a uma solução de 8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-

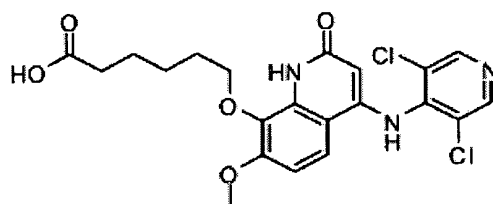
dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-(hidroxietyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (500 mg, 1,08 mmol, exemplo 9) e CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C. Após 30 min., a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Quando o material de partida
 5 foi consumido, a reação foi diluída com o diclorometano (25 mL), lavada com NaOH aquoso (20 mL de x 2), e então lavada com água (20 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia de sílica-gel (1: 2→1: 1; acetato de etila: éter de petróleo) para fornecer 2-
 10 (8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il) acetaldeído: MS (ESI): 462.2.

Etapa 2

Isopropóxido de titânio (IV) (496 mg, 1,74 mmol) e 2-(8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-
 15 metóxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetaldeído (400 mg, 0,87 mmol) foram adicionados seqüencialmente a uma solução de cloridrato de dimetilamina (144 mg, 1,74 mmol), trietilamina (176 mg, 1,74 mmol), e etanol absoluto (20 mL). Após a agitação durante a noite, borohidreto de sódio (50 mg, 1,3 mmol) foi
 20 adicionado. Após um adicional de 3h, a reação foi vertida em amônia aquosa (30 mL) e então filtrada-lavada com diclorometano. O filtrado foi extraído com diclorometano (50 mL de x 3). Os extratos combinados foram secos, filtrados, concentrados, e purificados por HPLC de fase reversa para
 25 fornecer 8-(ciclopentilóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-(dimetilamino)etyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.80-1.50 (m, 8H);
 30 MS (ESI): 491.0.

EXEMPLO 11

Ácido 6-(4 -(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-ilóxi)hexanóico



Etapa 1

HCl concentrado (15 ml) foi adicionado a uma solução de 8-(ciclopropilmetóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (1,2 g, 2,90 mmol, exemplo 3) e metanol (8 ml). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 4h e então concentrada. O resíduo foi neutralizado com NaHCO₃ saturado, filtrado (lavado com etanol e éter), e seco para fornecer 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: MS (ESI): 352.

Etapa 2

Hidróxido de sódio (54 mg, 1,35 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (380 mg, 1,08 mmol) e DMSO (20 ml) à temperatura ambiente sob N₂. Após 1h, 6-bromohexanoato de etila (770 mg, 3,45 mmol) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 30°C por 5h. A reação foi resfriada bruscamente com gotas de água, vertida em 0,5 M KH₂PO₄, e extraída com EtOAc (100 mL x 3). Os extratos combinados foram lavados com água e então salmoura, secos, filtrados, concentrados, e purificados por cromatografia de sílica-gel (acetato de etila: éter pet.) para fornecer 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-ilóxi)hexanoato de etila: MS (ESI): 494.0.

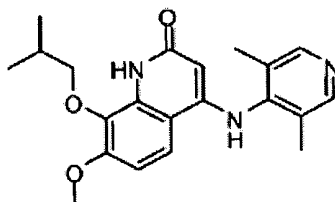
Etapa 3

Hidróxido de lítio (2,0 mL, 1M, 2,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-ilóxi)hexanoato de etila (100 mg, 0,20 mmol), MeOH (2 mL), e THF (8 mL). A

mistura foi agitada por 24h, resfriada bruscamente com 1M HCl (30 mL), e extraída com EtOAc (40 mL de x 2). Os extratos orgânicos foram secos, filtrados, e concentrados para fornecer ácido 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metóxi-
 5 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-ilóxi)hexanóico: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.39 (m, 2H); MS (ESI): 465.8.

EXEMPLO 12

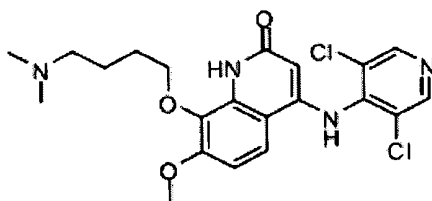
4-(3,5-Dimetilpiridin-4-ilamino)-8-isobutóxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



O composto do título foi preparado de 3-hidróxi-4-metóxi-2-nitrobenzoato de metila (Exemplo 1, etapa 1) e 1-bromo-2-metilpropano seguindo os procedimentos esboçados nos
 15 Exemplos 1 & 8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.97 (d, 6H); MS (ESI): 368.2.

EXEMPLO 13

4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-8-(4-(dimetilamino)butóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1

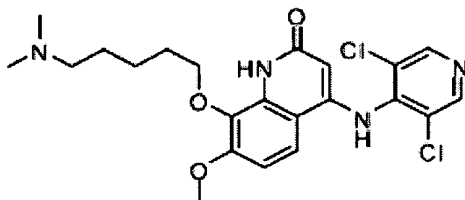
8-(4-Bromobutóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona foi preparada de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (exemplo 11, etapa 1) e 1,4-dibromobutano seguindo o
 5 procedimento esboçado no exemplo 11, etapa 2. MS (ESI): 485.8.

Etapa 2

Uma solução de dimetilamina (1,5 mL, 2M THF, 3 mmol) foi adicionada a uma solução de 8-(4-bromobutóxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona
 10 (146 mg, 0,3 mmol) e DMSO (3 mL). Após 2,5h, a reação foi vertida em 10% de K₂CO₃ (30 mL) e extraída com diclorometano (40 mL x 2). Os extratos combinados foram secos, filtrados, concentrados, e purificados por cromatografia de sílica-gel
 15 (1: 0→4: 1; diclorometano: metanol com solução de NH₄OH concentrada de 1%) e então HPLC de fase reversa (1: 9→1: 1; acetonitrila: água) para fornecer 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(4-(dimetilamino)butóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s,
 20 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.73 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI): 451.0.

EXEMPLO 14

4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-8-(5-(dimetilamino)pentilóxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona
 25



O composto do título foi preparado de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidróxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (exemplo 11, etapa 1) e 1,5-dibromopentano seguindo os

procedimentos esboçados no exemplo 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-
d6): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d,
1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.90 (s, 3H),
2.19 (t, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H)
5 MS (ESI): 465.0.

Os seguintes compostos podem geralmente ser feitos
usando os métodos descritos acima. Espera-se que estes
compostos quando feitos terão a atividade similar àquelas que
foram feitas nos exemplos acima.

10 Os seguintes compostos são representados aqui
usando o Sistema de Entrada de Linhagem de Entrada Molecular
Simplificada, ou SMILES. SMILES é um sistema moderno de
notação química, desenvolvido por David Weininger e Daylight
Chemical Information Systems, Inc., que é construído em todos
15 os principais pacotes de software do desenho da estrutura
química comercial. O software não é necessário para
interpretar "strings" de texto SMILES, e uma explanação de
como traduzir SMILES em estruturas que podem ser encontradas
em Weininger, D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36.
20 Todos os "strings" SMILES usados aqui foram gerados usando
Accelry's Pipeline Pilot 6.0. Muitos nomes IUPAC usados aqui
foram gerados usando CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCN(C)CC4)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCOCC4)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3F
NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OCF)ccc23
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3Cl
20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cc(O)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3F
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3F
NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(F)cc3F
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3F
CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C

- CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cccc4C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC(=N)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCn4ccnn4)c(OCF)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C)C(=O)O
10 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
15 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OCF)ccc23
20 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
25 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
30 COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(C)cccc3F

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Cl
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)N
 5 c5c(C)cccc5Cl
 Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c
 (OCF)ccc23
 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c
 (C)cccc3Cl
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
 15 COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C)cccc4Br
 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ennn3)Nc4c(C)cccc4Br
 COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)
 ccc23
 25 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)
 ccc23
 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
 30 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)c
ccc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc
cc3Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c
(C)cccc4Br
- CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
- 10 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- 15 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)c
cc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)c
cc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)
c(OCF)ccc23
- 25 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](
O)[C@H]3O)Nc4c(C)cc(F)cc4F
CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- 30 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cc(F)cc3F

- COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ncn4)c(OC(F)F)ccc23
 CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)
 5 C(=O)O
 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3F
 10 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4F
 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
 15 (OC(F)(F)F)ccc23
 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
 20 CCCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4Cl
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nenn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4Cl
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccnec4)c(OC(F)F)ccc23
 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)C4)c(OCF)ccc23
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)F)ccc23
 30 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23

- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
- 5 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(O C(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
- 10 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 15 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23
- 20 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cc(F)cc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 25 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(O C(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- 30 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 5 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- CCCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cnnc4)c(OCF)ccc23
- 20 COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- 30 C[C@@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 5 Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OCF)ccc23
COCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
CCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 10 CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- 15 Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(O)cc4F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4F
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 25)O)c(OC(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
- 30 CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3enne3)Nc4c(C)cc(O)cc4Cl

Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCOCOCOCO)c(OC(F)(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
5 Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
10 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCOCOCOCO)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
20 Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Br
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23
25 Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCOCOCOCO)c(OC(F)(F)F)ccc23
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br)C(=O)O
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
30

- Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 5 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- 10 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ennc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ennc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- 15 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nncn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4C)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 20 CN(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 25 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- 30 CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O

- Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccccc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
5 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
10 Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
15 Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
20 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
25 CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnncc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnn3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- 5 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- 10 O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 15 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cc(cc5Br)C(=O)O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- 30 O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O

5

CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(F)cccc3F
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cccc4F

10

FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(F)cccc4F
COCCOCCOCCOCCOCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(F)cccc3F)c2ccc1OC(F)(F)F
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnc3)Nc4c(F)cccc4F
COCCOCCOCCOCCOCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(

15

=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
=O)O
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
=O)O

20

NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cccc4F
NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3

25

F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cccc3F
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(

30

F)cccc4F
NCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl

- Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cccc3Cl
Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
5 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Cl
OCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
15 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
20 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cccc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cccc4Br
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
30 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br)C(=O)O

- NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cccc5Br
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 10 Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 15 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3F
CN(C)CCCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 20 CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3F
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(F)cc4F
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5F

- NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
CCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
15 NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
20 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
CCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
OC[C@H]1O[C@@H](OCCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(F)cc4Br)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
30 COCCOCCOCCCCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
OCCOCCOCCOCCCCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 5 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 10 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 15 (F)cc3Br
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- 25 C[N+](C)(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- 30 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(F)cc(O)cc3F
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)c
 c3F
 CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc
 c(O)cc3F
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc
 3F)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 10 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4Cl
 OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 15 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)
)cc3Cl)C(=O)O
 CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3
 20 Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3C
 l
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)
 cc(O)cc4Cl
 25 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc
 3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)
 Nc5c(F)cc(O)cc5Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O
 30)cc3Cl

- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
- 5 CCNCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
NC(=N)NCCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3necn3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
OCCOCCOCCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- 10 COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
C[N+](C)(C)CCOC(=O)COe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COe2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
- 15 OC(=O)CC[C@H](NC(=O)COe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- 20 OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNc(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- 25 COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOe2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
- 30 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O

- CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
5 OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OCF)ccc23)c(F)c1
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
10 CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
25 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

- OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ncnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
5 COCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
10 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
15 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
20 CCCN(C)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
CCN(CC)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
25 OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O

- NC(=O)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
5 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
10 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
15 (=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
20 CCCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
OCCOCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cccc3Cl
25 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccenc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cccc3Cl

OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)ccc4Cl
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
5 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
10 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Cl
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Cl
NC(=N)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
FC1CCCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
20 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Cl)cccc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnn3)Nc4c(Cl)cccc4Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnn3)Nc4c(Cl)cccc4Br
CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)
30 C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br

- CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
5 OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
10 COCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
Fe1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
15 OCCCCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
Fe1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
20 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
OC(=O)[C@@H](CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
25 OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O
Fe1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
30 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(F)c
c4Cl
- OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)N
c4c(Cl)cc(F)cc4Cl
- 5 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)
Nc34)Nc5c(Cl)cc(F)cc5Cl
- CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- FC1CCN(CCCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br)CC1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- 15 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3B
r)C(=O)O
- CN(C)CCOC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3
Br)C(=O)O
- 20 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)
cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- 25 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(
Cl)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1
- OCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- 30 CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl

- CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Cl
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
5 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl)
C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)c
10 c3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)
)cc(O)cc4Cl
NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
15 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3
Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4
c(Cl)cc(O)cc4Cl
20 CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
25 COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3
30 Br

- NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br)C(=O)O
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
- 10 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 20 NC(=N)NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 25 CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O

- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 5 C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCNc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- 10 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nenn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
- 15 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
- 20 C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3enen3)Nc4c(Br)cccc4Br
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- 30 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br

CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccn3)Nc4c(Br)cccc4Br
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cccc4Br
5 C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)
O
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)N
10 c34)Nc5c(Br)cccc5Br
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Br)ccc
c3Br
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3
15 Br
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)ccc
c3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)
20 cccc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
25 Fe1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cenn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccenn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)
30 O)O

OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)c
5 c3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
15 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
20 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
25 Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)
30 C(=O)O

- OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- 5
- NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1)OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- 10
- CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- 15
- CNCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- 20
- OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 25
- COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1)OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(cc4Br)C(=O)O
OCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 30
- OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 5 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 10 CCN(CC)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 15 CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOe4ccene4)c(OC(F)F)ccc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C
- CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- 25 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C
- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- 30 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23

- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cncc4C
5 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cncc4C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
10 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cncc3C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
15 CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C)cncc4F
COCCOCCOCCOCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cncc3F)c2ccc1OCF
20 COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3F
25 CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
30 CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

- Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
5 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
10 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOe2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
15 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
20 COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4Cl
25 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOe4ccnc4)c(OCF)ccc23
CCN(CC)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
COe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOe4ccnc4)c(OCF)ccc23
30 CNCCCCCOe1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
5 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3
10 Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
15 CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
20 CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OCF)ccc23
C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
25 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Cl
Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
30 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cncnc4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3Br
5 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
10 Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)CC4)c(OCF)ccc23
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Br
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cncnc4)c(OC(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCOCCOo1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
15 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
20 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
30 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O

- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- 5 CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4
- 10 Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cncc4F
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cncc4F
FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3nccn3)Nc4c(F)cncc4F
- 15 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cncc3)Nc4c(F)cncc4F
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 20 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cncc4F
Fc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cncc4F
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3F
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)COc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F

- NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(F)cncc4F
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- 10 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- 15 CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 20 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
- 25 CCCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnn3)Nc4c(F)cncc4Cl
COCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
OCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Cl
- 30 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
CCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(F)cncc4Cl
 Fe1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccenc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 5 COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Cl
 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)
)O
 10 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)
 C(=O)O
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3Cl)C(=O)O
 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Cl
 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc
 4Cl
 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)
 C(=O)O
 20 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 F)cncc4Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 F)cncc4Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 25 F)cncc4Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cn
 cc3Cl
 NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cn
 30 cc3Cl

- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5Cl
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O
- 5 Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ncn3)Nc4c(F)cncc4Br
COCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
OCCOCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- 10 Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cncc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cncc3)Nc4c(F)cncc4Br
OCCOCCOCCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)N)Nc3c(F)cncc3Br
Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cncc3)Nc4c(F)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- 20 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- 25 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Br
- 30 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)
 O
- 5 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3
 Br)C(=O)O
 C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
 CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- 10 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3Br
 CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 OCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
- 15 OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ncen3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3enne3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FC1CCN(CCCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Cl)CC1
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
- 25 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c
 (Cl)cncc5Cl
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)N
 c5c(Cl)cncc5Cl

- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Cl)cncc5Cl
OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
10 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
15 NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
20 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
FC1CCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cccc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3nncn3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCOCCOCCOCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
30 NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br

- FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCCC3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
5 CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)
10 Nc4c(Cl)cncc4Br
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)
20 C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(Cl)cncc4Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
25 OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
30 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br

- COCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br)C1
 5 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3CCCC3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nenn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 10 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Br)cncc3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 20 OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 25 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 30 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br

C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(Br)cncc4Br
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O

A atividade dos compostos nos exemplos 1-14 como os inibidores PDE4 é ilustrada no seguinte ensaio. Os outros compostos listados acima, que não foram feitos e/ou testados ainda, são previstos para ter a atividade também neste

5 ensaio.

Novo protocolo do ensaio da atividade biológica

PDE/AK

As fosfodiesterases regulam a atividade do monofosfato de adenosina cíclico do segundo mensageiro (cAMP) hidrolisando cAMP ao monofosfato de adenosina (AMP). Nós desenvolvemos um novo ensaio bioluminescente de alta produção de PDE/AK para medir a atividade de fosfodiesterases. No ensaio de PDE/AK, o AMP produziu da hidrólise de cAMP por fosfodiesterase é convertido ao difosfato de adenosina (ADP)

10 pela atividade de fosofotransferase de adenilato quinase (igualmente conhecido como ADK ou mioquinase). Adenilato quinase catalisará a conversão de 1 mol de AMP e 1 mol de ATP em 2 moles de ADP. Assim a conversão de AMP para ADP resultará a perda subsequente de ATP. A diminuição da

15 concentração de ATP pode ser monitorada como a saída clara usando luciferase em uma reação que exija ATP para produzir luz. O ensaio de PDE/AK usa luciferase, que catalisa a produção de luz de ATP presente na mistura da reação. A quantidade de luz emissora é inversamente proporcional ao

20 nível de AMP presente na reação. Os compostos de teste são

25

incubados com os inibidores de fosfodiesterases e fosfodiesterase que irão diminuir a taxa de hidrólise de cAMP e diminuir a produção subsequente de AMP. Assim os inibidores de fosfodiesterases diminuirão a conversão de ATP a ADP e o
5 resultado na grande emissão da luz.

Os compostos podem ser selecionados para a potência funcional em ensaios bioquímicos *in vitro* para que sua habilidade iniba a atividade de enzimas fosfodiesterase (PDE). Um novo ensaio acoplado de PDE/AK foi utilizado para
10 medir a atividade inibitória dos compostos em isoformas de PDE. O domínio catalítico de PDE4B foi fundido a um tag de afinidade hex-histidina de amino-término e purificado. A enzima de PDE4B foi incubada com os compostos por 10 minutos. O substrato AMP cíclico, ATP e adenilato quinase foram então
15 adicionados à mistura da enzima de PDE e incubados por 45 minutos à temperatura ambiente. Um ensaio de detecção ATP comercial, reagente de detecção ATP de Perkin Elmer's easyLite, foram então adicionados para medir a quantidade relativa de ATP presente na reação. Após 10 minutos de
20 incubação, o sinal luminescente foi dosado com o Perkin Elmer Viewlux ou Molecular Devices e Analyst. Roflumilast e Rolipram são os controles positivos usados no ensaio.

O ensaio de PDE/AK pode ser executado com qualquer fosfodiesterase dependente cAMP, e pode ser executado em
25 placas de 96, 384, ou 1536 cavidades. Ao contrário de outros ensaios da atividade de fosfodiesterase, o ensaio de PDE/AK não exige substratos radioativos, substratos modificados, grânulos, ou anticorpos, os quais cada um tem desvantagens. Especificamente, o uso de substratos radioativos em um ensaio
30 da atividade de fosfodiesterase exige protocolos especiais para a manipulação e a eliminação do lixo, e a produção reduzida. Os substratos modificados adicionam a complexidade adicional do potencial alterando a ligação ao local

catalítico de fosfodiesterase. Os substratos modificados fluorescentes podem causar artefatos de fluorescência que podem interferir na interpretação de resultados do ensaio. O uso dos grânulos que ligam seletivamente ao cAMP ou AMP pode causar uma complexidade adicional na manipulação do reagente. O uso dos anticorpos que ligam seletivamente ao cAMP ou AMP pode ser extremamente caro com um sinal relativamente pequeno à relação de ruído. Conseqüentemente, o novo ensaio de PDE/AK representa métodos conhecidos simples, de custo benefício alternativo.

Adicionalmente, os mecanismos de ensaio de PDE/AK oferecem vantagens as quais os tornam úteis para comparação a outros ensaios de atividade de fosfodiesterase. Em ensaios convencionais, nos quais a concentração de cAMP é inversamente proporcional à saída de bioluminescência (tal como, Cambrex Biosciences's PDELight), fosfodiesterase catalisa a hidrólise de cAMP ou AMP que é convertida subseqüentemente ao ATP, consumida por uma enzima de luciferase, e resulta em uma saída bioluminescente aumentada. Um inibidor de fosfodiesterase impede a hidrólise de cAMP ou AMP e resulta conseqüentemente em uma saída bioluminescente diminuída. Entretanto, os compostos que exibem a atividade da inibição de luciferase deveriam marcar como um positivo falso para a inibição de PDE no ensaio convencional. Ao contrário, o novo ensaio de PDK/AK não marca inibidores de luciferase como positivo falso para a inibição de PDE porque a inibição de atividade de PDE resultaria em bioluminescência aumentada. Entretanto, os compostos que são capazes de inibir ambos PDE e luciferase seriam negativos falsos. Os compostos que inibem o adenilato quinase deveriam marcar como positivos falsos no novo ensaio de PDE/AK. O uso de ambos os tipos de ensaio, e a comparação dos dados de ambos, renderiam uma série de dados mais rica e mais confiável.

Conseqüentemente, contemplado aqui é um método para detecção e quantificação da inibição de PDE que usa adenilato quinase acoplado a um ensaio de depleção de ATP.

Em determinadas realizações, o dito método
5 compreende as etapas de:

1. Uma primeira incubação, de PDE, ou uma isoforma isolada da mesma, com um composto a ser testado;
2. Adição de ATP, cAMP, e substratos de AK;
3. Uma segunda incubação do dito PDE;
- 10 4. Acoplamento de meios para leitura da depleção de ATP; e

5. Leitura.

Em realizações adicionais, a dita primeira incubação é por entre aproximadamente 5 e aproximadamente 15
15 minutos; em contudo modalidades adicionais, a dita primeira incubação é por entre aproximadamente 10 minutos.

Em realizações adicionais, a dita segunda incubação se realiza por mais tempo do que aproximadamente 30 minutos; mais uma vez em realizações adicionais, a dita duração
20 suficiente de tempo está entre aproximadamente 30 minutos e aproximadamente uma hora; mesmo em realizações adicionais, a duração suficiente de tempo é aproximadamente 45 minutos.

Em realizações adicionais, os ditos meios para leitura são um ensaio de luciferase. Ainda em realizações
25 adicionais, o dito ensaio de luciferase é um ensaio de Perkin Elmer easyLite.

Em realizações adicionais, a dita leitura é feita em uma máquina para detectar um sinal luminescente. Ainda em realizações adicionais, a dita máquina é selecionada do grupo
30 que consiste em um Perkin Elmer Viewlux, Molecular Devices Acques, e Molecular Devices Analyst.

Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 1.

TABELA 1. ATIVIDADE BIOLÓGICA

N° do Exemplo	IC ₅₀
	+ indica $\leq 1 \mu\text{M}$ - indica $> 1 \mu\text{M}$
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

ENSAIO IN VIVO

Olho Seco Induzido por Inflamação de Glândula Lacrimal nos Coelhos

5 Uma descrição mais detalhada do ensaio usado aqui pode ser encontrada em Naglehout, TJ et al., 2005, "Preservation of Tear Film Integrity and Inhibition of Corneal Injury by Dexamethasone in a Rabbit Model of Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye", *J. Ocular Pharm. Ther.*, 10 21: 2. 139-148, a descrição da qual é por meio deste incorporado por referência como se escrito aqui em sua totalidade.

Iniciação do olho seco e tratamento

15 Os coelhos (n=4/grupo) foram randomizados em grupos de tratamento e em BID topicamente dosado com o veículo maxidex ou droga teste que começa um dia antes da iniciação

do olho seco. Cada coelho recebeu injeções bilaterais da glândula lacrimal de solução salina ou ConA (300 µg/30 µl) e a dose ocular tópica foi continuada em BID durante todo o estudo.

5

Mancha na Córnea

A dessecação foi iniciada 1-2 horas seguindo injeção da glândula lacrimal colocando coelhos conscientes na câmara ambiental (10-15% de umidade/72°F). Depois de 72 horas consecutivas da exposição a este ambiente seco, os animais foram anestesiados e as suturas foram colocadas em cada 10 pálpebra superior e mais baixa e levantadas para formar um copo córneo/conjuntival. O corante azul de metileno (1 mL, 1% em dH₂O) foi adicionado ao corpo por três minutos e o excesso removido lavando com 200 mL BSS®. O olho contralateral foi 15 então manchado usando o mesmo procedimento. Os coelhos foram eutanizados imediatamente seguindo o procedimento de mancha e os olhos foram extirpados. As córneas foram isoladas com uma trefina e o perfurador da córnea de 9,5-mm foi colocado em 2 mL de acetona/sulfato de sódio saturado (7: 3, vol. /vol.). A 20 absorvência do corante extraído foi determinada em 660 nm.

Tempo da dissolução do rasgo (TBUT)

TBUT foi determinado em um grupo separado de animais tratados. TBUT foi determinado instilando a fluoresceína de sódio a 5 µL no fim e manualmente piscando as 25 pálpebras para distribuir a fluoresceína dentro da película da lágrima. Sob a observação da lâmpada de corte, o olho foi prendido aberto e o tempo por meio de um ou mais pontos pretos ou riscos apareceram na película da lágrima pré-corneal foi gravado. Os coelhos foram eutanizados durante 3 30 dias seguindo injeção de ConA.

Os dados relatados como NT referem-se ao exemplo que não está sendo testado.

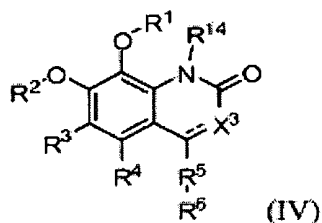
TABELA 2. ATIVIDADE IN VIVO

N° do Exemplo	Atividade em Concentração em porcentagem testada						
	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}	1
1	NT	NT	NT	NT	Inativo	Inativo	Inativo
5	Inativo	NT	Inativo	NT	Inativo	NT	NT
8	Inativo	NT	Inativo	NT	Inativo	NT	NT

Da descrição antecedente, o versado na técnica pode facilmente verificar as características essenciais desta invenção, e sem partir do espírito e escopo da mesma, pode fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la aos vários usos e condições.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PDE4, caracterizado por contactar PDE4 com um composto da fórmula estrutural IV



5 ou um sal, éster, ou pró-droga do mesmo, onde:

X^3 é $(CR^{18} R^{19})$;

R^1 e R^2 são seleccionados independentemente do grupo consistindo em $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcoxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila, hidrogênio e hidroxialquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

s é 1-8;

G^1 é seleccionado do grupo consistindo em alcóxi, amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, aminoácido, e zero;

20 G^2 é seleccionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, no carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

25 G^3 é seleccionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidróxi, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R^3 e R^4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila inferior;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em -
 5 $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ e $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W é selecionado do grupo que consiste em O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, e SO_q ;

m , n , e q são independentemente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

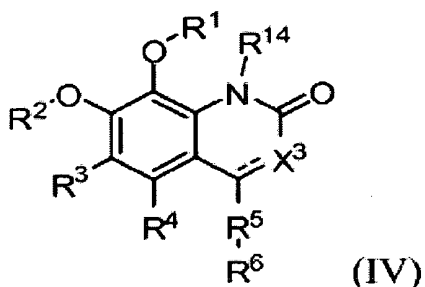
10 R^6 é selecionado do grupo que consiste em carboxila, alquilacarboxi, amido, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquila, heteroalquila, acila e ácido hidroxâmico, e qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

15 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e alquila inferior opcionalmente substituída;

R^{14} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, 20 hidroxialquila, aminoalquila e haloalquila; e

R^{18} e R^{19} são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquila, aminoalcóxi e uma ligação.

25 2. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR PDE4, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula IV



ou um sal, éster, ou pr'-droga do mesmo, onde:

X^3 é $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcóxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila, hidrogênio e hidroxialquila, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, um aminoácido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidroxila, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R^3 e R^4 são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila inferior;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em -
 $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n$ e $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W é selecionado do grupo que consiste em O , $N(R^7)$,
 $C(O)N(R^7)$ e SO_q ;

5 m , n , e q são independente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em
 carboxila, alquilacarboxi, amido, arila, heteroarila,
 cicloalquila, heterocicloalquila, alquila, heteroalquila,
 10 acila e ácido hidroxâmico, qualquer um dos quais pode
 opcionalmente ser substituído;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados cada
 um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e
 opcionalmente alquila inferior substituída;

15 R^{14} é selecionado do grupo que consiste em
 hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior,
 hidroxialquila, aminoalquila e haloalquila; e

R^{18} e R^{19} são selecionados cada um independentemente
 do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila
 20 inferior, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino,
 aminoalquila, aminoalcóxi e uma ligação.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2,
 caracterizado por compreender que a dita doença mediada por
 PDE4 é uma doença oftálmica.

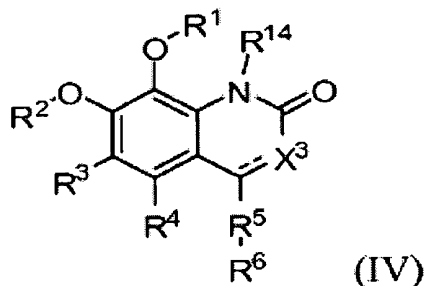
25 4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3,
 caracterizado por compreender que a dita doença oftálmica é
 selecionada do grupo que consiste em olho seco, glaucoma,
 neovascularization corneana, neurite ótica, síndrome de
 Sjogren, degeneração retinal de gânglio, isquemia ocular,
 30 retinite, o retinopatia, uveite, fotofobia ocular e
 inflamação e dor associadas com ferimento agudo ao tecido do
 olho.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2,

caracterizado por compreender que o dito PDE4 é subtipo PDE4B.

6. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR PDE4, caracterizado por compreender a administração de:

a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula estrutural IV



ou um sal, um éster, ou uma pró-droga do mesmo, onde:

X^3 é $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcoxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila, hidrogênio e hidroxialquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, um aminoácido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser

substituído;

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidroxila, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos
5 quais pode opcionalmente ser substituído;

R^3 e R^4 são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alcóxi e alquila inferior;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em -
10 $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n$ e $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W é selecionado do grupo que consiste em O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$ e SO_q ;

m , n , e q são independente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

15 R^6 é selecionado do grupo que consiste em carboxila, alquilacarboxi, amido, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquila, heteroalquila, acila e ácido hidroxâmico, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

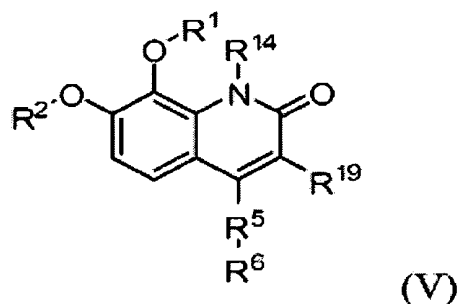
20 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e opcionalmente alquila inferior substituída;

R^{14} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, 25 hidroxialquila, aminoalquila e haloalquila; e

R^{18} e R^{19} são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, aminoalquila, aminoalcóxi e uma ligação; e

30 b. um outro agente terapêutico.

7. COMPOSTO, caracterizado por compreender a fórmula estrutural V



R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcoxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila, hidrogênio e hidroxialquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, um aminoácido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidroxil, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em $-(CR^8 R^9)_m W (CR^{10} R^{11})_n$ e $-(CR^{12} R^{13})_p$;

W é selecionado do grupo que consiste em O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$ e SO_q ;

m, n, e q são independente 0, 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em carboxila, alquilacarboxi, amido, arila, heteroarila, 5 cicloalquila, heterocicloalquila, alquila, heteroalquila, acila e ácido hidroxâmico, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R⁷, e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, 10 alquila inferior, hidroxialquila, haloalquila e aminoalquila;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são selecionados cada um independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e opcionalmente alquila inferior substituída;

e R¹⁹ é selecionado do grupo que consiste em 15 hidrogênio, halogênio, alquila inferior e haloalquila.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender que R⁷ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila inferior opcionalmente substituída.

20 9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, onde R⁶ é selecionado do grupo que consiste em arila e heteroarila, cada um dos quais pode opcionalmente ser substituído.

25 10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por compreender que R¹⁹ é hidrogênio.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por compreender que R⁶ é selecionado do grupo que consiste em fenil, piridina, pirimidina, piridazina e pirazina, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser 30 substituído.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por compreender que R¹⁴ é hidrogênio.

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12,

caracterizado por compreender que:

R^5 é $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$;

m e n são ambos 0;

W é N(R⁷); e

5 R^7 é hidrogênio.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por compreender que R² é alquila inferior.

15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por compreender que:

10 R^1 é selecionado do grupo que consiste em $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-6;

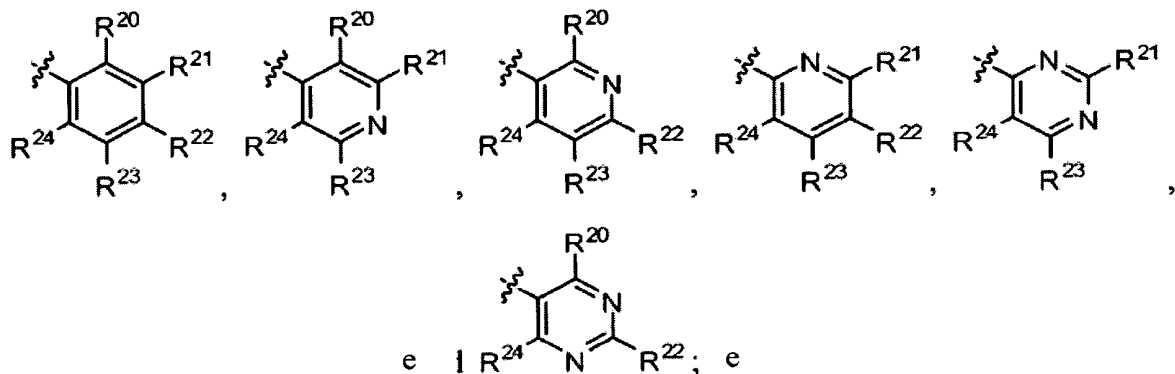
15 G^1 é selecionado do grupo que consiste em amino, amido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, arila, halo, heterocicloalquila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

20 G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, carboxila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído.

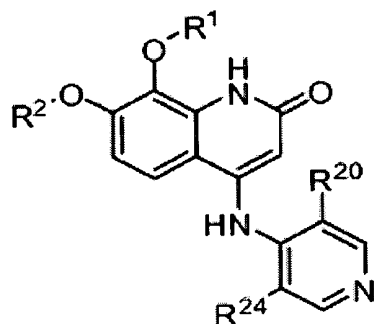
16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por compreender que R² é metila.

25 17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por compreender que R⁶ tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste em



R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxila.

5 18. COMPOSTO, caracterizado por compreender a fórmula estrutural VI



(VI)

ou um sal, éster, ou uma pró-droga do mesmo, onde:

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcóxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila e

10
15

hidroxialquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-8;

G¹ é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, um aminoácido e zero;

G² é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

G³ é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidroxil, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R²⁰ e R²⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxila.

19. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por compreender que R²⁰ e R²⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e alquila inferior.

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por compreender que R² é alquila inferior.

21. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por compreender que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-6;

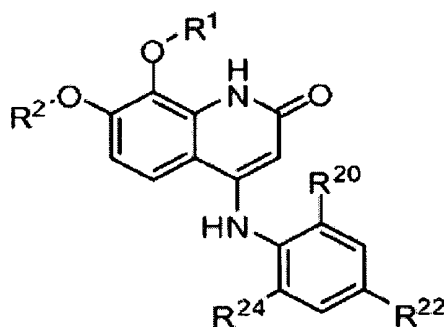
G¹ é selecionado do grupo que consiste em amino, amido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, arila, halo, heterocicloalquila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído; e

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, carboxila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído.

22. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por compreender que R^2 é metila.

23. COMPOSTO, caracterizado por compreender a fórmula estrutural VII



(VII)

ou um sal, éster, ou uma pró-droga do mesmo, onde:

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste em $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acila, acilalquila, carboxialquila, cianoalquila, alcóxi, alcoxialquila, amidoalquila, amino, alquila, alquilalcóxi, aminoalquila, alquenila, alquinila, carboxila, carboxialquila, éter, heteroalquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, aralquila, arila, guanidina, heteroarila, heteroaralquila e hidroxialquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-8;

G^1 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi,

amino, amido, carbonila, hidróxi, éter, um aminoácido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, arila, halo, haloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, carboxilalquilamino, guanidina, um aminoácido e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila, alcóxi, amino, hidroxila, éter, carboxila, ácido hidroxâmico, um aminoácido, fosfonato, fosfoamida e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído;

R^{20} , R^{22} e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila inferior, haloalcóxi inferior, amino e carboxila.

24. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por compreender que R^{20} , R^{22} , e R^{24} são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, e alquila inferior.

25. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por compreender que R^2 é alquila inferior.

26. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por compreender que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquila, alguns dos quais podem opcionalmente ser substituídos;

s é 1-6;

G^1 é selecionado do grupo que consiste em amino, amido e zero;

G^2 é selecionado do grupo que consiste em alcóxi, arila, halo, heterocicloalquila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído; e

G^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila,

carboxila e zero, qualquer um dos quais pode opcionalmente ser substituído.

27. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por compreender que R2 é metila.

5 28. COMPOSTO, caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste nos Exemplos 1 a 14.

29. COMPOSTO OU COMPOSIÇÃO, conforme a reivindicação 7 para uso como um medicamento.

10 30. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender que é para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de uma doença ou condição melhorada pela inibição de PDE4.

15 31. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por compreender que o dito PDE4 é o subtipo PDE4B.

32. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizado por compreender um composto conforme a reivindicação 7 junto com um portador farmaceuticamente aceitável.

RESUMO

MÉTODO DE INIBIÇÃO DE PDE4, MÉTODO DE TRATAMENTO DE
UMA DOENÇA MEDIADA POR PDE4, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA

5 A presente invenção refere-se a compostos e métodos
que podem ser úteis como inibidores de fosfodiesterase 4 (PD
E4) para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias e
outras doenças envolvendo níveis elevados de citocinas e
mediadores pró-inflamatórios.