



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

(11) PI 0907898-3 B1



(22) Data do Depósito: 27/02/2009

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA MELANOCORTINA-5 3-SUBSTITUÍDO-1, 4-DIAZEPAN-2-ONA

(51) Int.Cl.: C07D 243/08; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 403/06; A61K 31/551; (...).

(30) Prioridade Unionista: 29/02/2008 US 61/032,898.

(73) Titular(es): MIMETICA PTY LTD.

(72) Inventor(es): MARK ARNOLD THOMAS BLASKOVICH; PETER JOSEPH CASSIDY.

(86) Pedido PCT: PCT AU2009000232 de 27/02/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/105825 de 03/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/08/2010

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA MELANOCORTINA-5 3-SUBSTITUÍDO- 1,4-DIAZEPAN-2-ONA. A presente invenção fornece compostos de Fórmula (I) que são úteis para modular a atividade biológica do receptor da melanocortina-5 (MCSR). Compostos desta invenção podem ser usados para tratar doenças e/ou condições nas quais a regulação negativa de MC5R é benéfica. Tais doenças incluem, mas não estão limitadas a seborréia, dermatite seborréica, câncer, e doenças inflamatórias. Fórmula (I).

**"ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA MELANOCORTINA-5 3-
SUBSTITUÍDO-1,4-DIAZEPAN-2-ONA"**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao campo dos
5 antagonistas do receptor da melanocortina-5. Em
particular, a presente invenção refere-se a uma família
de 1,4-diazepan-2-onas e seus derivados que são
antagonistas do receptor da melanocortina-5. A invenção
também se refere a composições farmacêuticas contendo
10 estes compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O receptor da melanocortina-5 (MC5R) é um receptor
ligado a proteína-G (GPCR), que pertence à família dos
receptores da melanocortina. Existem até à data cinco
15 receptores da melanocortina que foram isolados e
clonados: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R e MC5R. Os receptores da
melanocortina participam em várias funções fisiológicas,
fornecendo uma variedade de oportunidades de intervenção
terapêutica em processos fisiológicos através de
20 alteração (ou seja, um aumento ou diminuição
estatisticamente significativo) ou modulação (por
exemplo, regulação positiva ou regulação negativa) da
atividade de sinalização do receptor da melanocortina.

Revisões dos receptores de melanocortina e do seu
25 potencial como alvos de terapia têm sido publicadas
(Wikberg 2001; Bohm 2006). Os membros da família de
receptores da melanocortina são regulados por
antagonistas peptídicos naturais tais como ACTH e os
hormônios estimuladores de melanócitos (α -, β -, γ -MSH)
30 derivados de pró-opiomelanocortina (POMC) e por
antagonistas peptídicos, tais como a proteína de
sinalização Agouti (ASP) e péptidos relacionados com
Agouti (AGRP). O MC1R é amplamente expresso e está
associado com pigmentação em melanócitos e com respostas
35 inflamatórias em muitas células envolvidas no sistema
imune. O MC2R difere dos outros receptores de
melanocortina porque se liga apenas a ligantes ACTH, mas

não a ligantes MSH. É amplamente expresso na glândula adrenal e controla a síntese de corticosteróides. O MC3R é encontrado no cérebro, mas também em outros locais no corpo, e pensa-se que desempenha um papel na regulação da homeostase energética, e possivelmente na disfunção sexual. O MC4R é encontrado quase exclusivamente no cérebro, embora existam alguns registros da sua presença em outros locais. Tem sido muito associado com o controle da ingestão de alimentos, e está também implicado no desejo sexual. O MC5R é amplamente expresso nos tecidos periféricos, em particular nas glândulas exócrinas, sendo que também há expressão de algum receptor no cérebro. Devido ao largo espectro de atividade associada com os receptores da melanocortina, é desejável que, quando se pretende atingir um desses receptores, fazê-lo seletivamente, de forma a evitar efeitos secundários associados com antagonismo ou agonismo de outros receptores dessa família.

O MC5R foi clonado e expresso a partir de várias espécies, incluindo humanos em 1993 (apesar de ser denominado MC2 nesse artigo) (Chhajlani 1993), ratazana em 1994 (Griffon 1994), ratinhos em 1994 (Gantz 1994; Labbé 1994) e em 1995 (Fathi 1995), cão (Houseknecht 2003), macaco Rhesus (Huang 2000), ovelha (Barrett 1994), peixe-zebra (Ringholm 2002), peixinho-dourado (Cerdá-Reverter 2003), galhudo-malhado (Klovins 2004), truta arco-íris (Haitina 2004) e galinha (Ling 2004), com o gene MC5R também identificado no porco (Kim 2000). Patentes abrangendo a sequência do gene MC5R em humanos (Wikberg 2002), ratinhos (Yamada 1997), macaco Rhesus (Fong 2003) e cães (Houseknecht 2003) foram já publicadas.

O MC5R foi implicado na regulação da secreção de sebo em variados estudos, tal como sumarizado em 2006 (Zhang 2006). Ratinhos que não possuem MC5R têm produção de sebo reduzida, tal como evidenciado por uma incapacidade acentuada para libertar água do seu pêlo, e

uma quantidade reduzida de sebo isolado dos seus pêlos. Significativamente, esses ratinhos eram, por outro lado, geralmente saudáveis, sem abnormalidades evidentes (aparência, comportamento, crescimento, massa muscular, massa adiposa, reprodução, corticosterona basal e induzida por estresse e níveis de glucose e insulina) (Chen 1997). Outros estudos identificaram reduções em feromônios, causando alterações em comportamentos agressivos entre ratinhos (Caldwell 2002; Morgan 2004a; Morgan 2004b; Morgan 2006). Em ratinhos nos quais os ligantes nativos de MC5R peptídicos derivados de POMC foram silenciados apresentam um fenótipo semelhante (Yaswen 1999). Ratazanas injetadas com α -MSH tinham taxas de produção de sebo aumentadas, cerca de 30-37%, enquanto que a remoção do lobo neuro-intermediário (a fonte de MSH) provocou uma diminuição de 35% na secreção de sebo, a qual foi repostada após administração de α -MSH (Thody 1973). Um efeito sinérgico entre α -MSH e testosterona foi observado em ratazanas, com a testosterona levando a um aumento dos volumes da glândula sebácea e celulares (presumivelmente através de proliferação aumentada), α -MSH levando a um aumento da lipogênese dérmica e a combinação levando a um aumento da secreção de sebo (Thody 1975a; Thody 1975b).

Demonstrou-se que, a um nível celular, os sebócitos humanos expressam MC5R, através da detecção de transcritos de MC5R em glândulas sebáceas microdissectadas (Thiboutot 2000), detecção de MC5R em glândulas sebáceas faciais humanas por imunohistoquímica (Hatta 2001), detecção de mRNA de proteína MC5R e MC5R em glândulas sebáceas humanas, sebócitos humanos cultivados e células prepuciais de ratazana (Thiboutot 2000) e detecção de MC5R como partículas pontuadas nas glândulas sebáceas através da utilização de anticorpos policlonais, verificada em sebócitos diferenciados, mas ausente de sebócitos não diferenciados (Zhang 2006). O mRNA de MC5R também foi detectado nas glândulas sebáceas da pele de

5 ratinhos tipo selvagem, mas não em secções de pele dos
 ratinhos com MC5R inativado (Chen 1997). O tratamento de
 sebócitos humanos com a toxina da cólera (ChT), extrato
 de pituitária bovina (BPE), α -MSH ou NDP-MSH, aumenta a
 10 formação de gotículas lipídicas, síntese de esqualeno e a
 expressão de MC5R (Zhang 2003; Zhang 2006). Enquanto que
 MC1R e MC5R têm sido ambos detectados nas células
 sebáceas, o tratamento de cultura celular de sebócitos
 humanos primários com NPD-MSH ou BPE resultou num aumento
 15 substancial da expressão de MC5R humano, em comparação
 com condições livres de soro, o que se associou a
 diferenciação dos sebócitos. Linhas celulares sebáceas
 imortalizadas (SZ-95, TSS-1 e SEB-1) também apresentam
 expressão de MC5R (Jeong 2007; Smith 2007a; Phan 2007).
 20 Esses estudos sugerem que antagonistas de MC5R podem ser
 úteis na redução da secreção de sebo em mamíferos e,
 portanto, no tratamento de condições associadas com o
 excesso de secreção de sebo.

25 Observou-se que uma família de derivados de 1,2,4-
 tiadiazóis com atividade antagonista de MC5R (138-320 nM)
 reduzia a formação de sebo tanto em culturas celulares de
 sebócitos humanos, e quando aplicados topicamente em pele
 humana enxertada em ratinhos imunossuprimidos (Eisinger
 2003a-d; 2006a, b).

30 Secreção de sebo excessiva, ou seborréia, ocorre
 frequentemente. As glândulas sebáceas ocorrem na maior
 parte do corpo, com concentrações densas de grandes
 glândulas na cara, no couro cabeludo e tronco superior
 (Simpson e Cunliffe, pág. 43.1). A secreção sebácea é
 35 dependente, em parte, dos hormônios androgênicos, é
 possivelmente mediada parcialmente pelo processamento da
 testosterona em 5 α -DHT (di-hidrotestosterona) pela 5 α -
 reductase. O sebo consiste numa mistura de lípidos que é
 dependente da espécie. Em humanos, isso consiste em
 aproximadamente 58% de glicerídeos, 26% de ésteres de
 cera, 12% de esqualeno e 4% de colesterol/ésteres de
 colesterol (Simpson e Cunliffe, pág. 43.5). A presença de

esqualeno é quase exclusivamente característica do sebo humano. A função do sebo ainda não está bem definida, mas acredita-se que tem propriedades fungistáticas, e que desempenha um papel na perda de umidade da epiderme e repelência de água da epiderme (Simpson e Cunliffe, pág. 43.6; Danby 2005; Porter 2001; Shuster 1976; Klingman 1963).

A secreção excessiva de sebo tem sido associada com o desenvolvimento de acne vulgaris. A acne vulgaris é uma doença comum que afeta estimadamente 80% da população mundial num qualquer ponto das suas vidas. Uma pessoa tem maior probabilidade de desenvolver acne do que qualquer outra doença, apesar de que a severidade varia muito (Simpson e Cunliffe, pág. 43.16). A acne incide tem um pico de prevalência e gravidade em adolescentes com idades 14-19 anos, com 35-45% de afetados, mas num número significativo de doentes (7-24%), ela persiste para além dos 25 anos de idade (Simpson e Cunliffe, pág. 43.15). Dos doentes tratados com acne, um estudo revelou que 80% ainda tinham sintomas aos 30-40 anos de idade (Simpson e Cunliffe, pág. 43.16). A acne não é uma doença que apresenta risco de vida, mas ela pode ter um impacto severo na qualidade de vida de um doente (Follador 2006), com um estudo mostrando que doentes com acne severa têm o mesmo impacto que condições médicas crônicas muito mais sérias, tais como asma, epilepsia, diabetes, dor nas costas ou artrite (Mallon 1999).

Pensa-se que quatro fatores principais estão envolvidos na patogénese da acne: (i) produção de sebo aumentada (seborréia), (ii) hipercornificação/bloqueio do ducto pilosebáceo (comedogénese), (iii) infecção do ducto com *P. acnes*, e (iv) inflamação do ducto pilosebáceo (Simpson e Cunliffe pág. 43.15; Williams 2006). Vários estudos demonstraram uma relação evidente entre a produção aumentada de sebo e a presença e gravidade da acne (Simpson e Cunliffe pág. 43.17; Youn 2005; Piérard 1987; Harris 1983; Cotterill 1981; Thody 1975c; Pochi

1964). Um estudo de 2007 encontrou uma correlação entre a secreção de sebo e o desenvolvimento de acne em crianças pré-adolescentes (Mourelatos 2007). O sebo é o principal nutriente de *P. acnes*, e por isso, a redução do sebo irá
5 reduzir a infecção bacteriana e a resposta inflamatória subsequentes.

Hormônios sexuais androgênicos parecem desempenhar um papel no desenvolvimento de acne, com fortes correlações com a produção de sebo (Makrantonaki 2007).
10 Duas pílulas contraceptivas orais estão aprovadas pela FDA para o tratamento de acne vulgaris (Harper 2005), e esses compostos parecem atuar através da redução da formação de sebo por androgênios. A dieta (Cordain 2005; Smith 2007b), o estresse (Zouboulis 2004) e fatores
15 genéticos (Goulden 1999; Bataille 2006) também podem desempenhar um papel na acne, mais uma vez potencialmente através da produção aumentada de sebo.

Os tratamentos correntes para a acne vulgaris focam predominantemente o tratamento das fases da doença
20 infecção e inflamação, com um grande número de diferentes formulações de antibióticos tópicos (por exemplo, peróxido de benzoíla, tetraciclina, eritromicina, clindamicina) e retinóides (por exemplo, ácido retinóico, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno) em uso,
25 isoladamente ou em combinação; alguns destes também possuem ação antiinflamatória (Simpson e Cunliffe pág. 43.36-43.38). Muitos desses tratamentos apresentam eficácia limitada, especialmente para casos severos de acne. Um problema crescente é o desenvolvimento de
30 estirpes de *P. acnes* resistentes a antibióticos (Simpson e Cunliffe pág. 43.37, 43.46; Williams 2006). Os retinóides tópicos e o peróxido de benzoíla causam ambos irritação da pele, e os retinóides podem causar fotossensibilidade (Williams 2006). As terapias orais
35 incluem isotretinoína, antibióticos, hormônios e esteróides. Em mulheres, demonstrou-se que os anti-andrógenos reduzem a produção de sebo (aproximadamente

40-80%, apesar de não existir um grupo placebo) e melhoram a acne (Simpson e Cunliffe pág. 43.44; Burke 1984; Goodfellow 1984). Terapias baseadas em laser e UV estão ganhando aceitação, e acredita-se que atuam através do aquecimento da glândula sebácea, o que se segue de redução na formação de sebo; com reduções na formação de sebo e também nas lesões de acne medidas (Jih 2006; Bhardwaj 2005). Das inúmeras terapias para a acne disponíveis, apenas a isotretinoína e terapias hormonais orais atuam através da regulação da glândula sebácea para reduzir a secreção de sebo (Clarke 2007).

O tratamento mais eficaz para acne, a isotretinoína oral (ácido 13-cis-retinóico, Roaccutane, Accutane) foi introduzido em 1983 e ainda permanece a terapia anti-acne clinicamente mais eficaz. É o único tratamento conhecido com forte atividade supressora de sebo, reduzindo a excreção de sebo em até 90% após 8-12 semanas de terapia (60-70% após 2 semanas) (Simpson e Cunliffe pág. 43.47; Jones 1983; Goldstein 1982; King 1982). Os retinóides tópicos, em contraste, não têm efeito na produção de sebo. A isotretinoína oral também é antiinflamatória, reduz a comedogênese, e reduz a infecção por *P. acnes*. O mecanismo de ação é ainda desconhecido, e metabolitos de isotretinoína parecem desempenhar um papel significativo. A isotretinoína induz a apoptose e paragem do ciclo celular em cultura celular de sebócitos imortalizados humanos SEB-1 (Nelson 2006). Infelizmente, a isotretinoína oral tem efeitos colaterais sérios; mais significativamente, ela é um teratôgeno e é exigido um programa de registro para a sua utilização nos EUA. A FDA emitiu um aviso contra a compra online de isotretinoína. Testes sanguíneos para lípidos em jejum e função do fígado também são recomendados durante o tratamento (Williams 2006). A isotretinoína foi associada (apesar de não substantivamente) com efeitos psicológicos adversos, incluindo suicídio e depressão (Marqueling 2005).

Outras formas de acne, tais como acne conglobata ou

acne fulminans também podem responder a um agente redutor de sebo. Seborréia, ou produção excessiva de óleo pela pele, é frequentemente associada com acne severa. Dermatite seborreica (SD) é uma doença da pele associada com áreas do couro cabeludo, face e tronco ricas em sebo, com pele vermelha com incrustações, escamosa, e comichões afetando 3-5% da população; a caspa representa uma forma moderada desta dermatite afetando 15-20% da população. Seborréia e SD parecem ser mais comuns em pacientes com doença de Parkinson, ou transtornos de humor (paralisia facial, lesão supraorbital, poliomielite, siringomielia, quadriplegia, lesão unilateral do gânglio de Gasser e aqueles com HIV/AIDS) (Plewig 1999). Alguns estudos revelaram que a dermatite seborreica também está associada com pancreatite alcoólica crônica, o vírus da hepatite C e vários cânceres. É também comum em pacientes com doenças genéticas, tais como síndrome de Down, doença de Hailey-Hailey e síndrome cardio-facio-cutânea (Gupta 2004). Os antagonistas de MC5R podem ser úteis para o tratamento dessas indicações.

Apesar de raros, uma variedade de cânceres envolvendo glândulas sebáceas ou células sebáceas foi descrita (por exemplo, Ide 1999; Mariappan 2004; Kruse 2003). A síndrome de Muir-Torre consiste num adenoma de glândula sebácea associado com um adenocarcinoma interno (normalmente cólon, mama, ovário ou próstata). A prevenção da diferenciação da célula sebácea pode fornecer um tratamento eficaz para parar o crescimento do tumor. A isotretinoína oral tem sido usada com esse fim (Graefe 2000). A hiperplasia sebácea é uma hiperplasia benigna das glândulas sebáceas, gerando pequenas pápulas amareladas na superfície da pele, geralmente na face. A doença está associada com a proliferação excessiva de sebócitos indiferenciados, mas não com a formação excessiva de sebo. Glândulas sebáceas ectópicas (manchas de Fordyce) são pápulas amarelas semelhantes, encontradas na boca ou na haste peniana. Ambos respondem a

isotretinoína oral. Um composto que reduz a proliferação de sebócitos pode ser um tratamento eficaz.

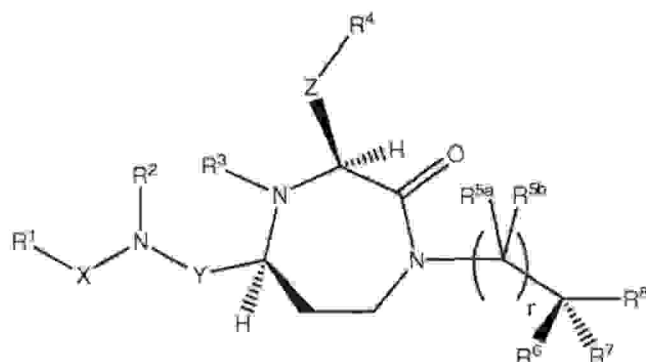
5 α -MSH apresenta efeitos imunossupressores em humanos, suprimindo uma variedade de respostas inflamatórias, e MC5R tem sido associado com estas atividades imunomodulatórias. Verificou-se que o mRNA de MC5R é expresso em níveis elevados em células T auxiliares (Th) CD4+ humanas e em níveis moderados em outros leucócitos do sangue periférico humano (Andersen 10 2005). Em ratinhos, MC5R foi detectado nos órgãos linfóides (Labbé 1994), e MC5R foi encontrado na superfície de linfócitos pró-B de ratinhos, onde parece mediar a ativação da via de sinalização de JAK2 por α -MSH, aumentando a proliferação celular (Buggy 1998). A 15 indução de células T regulatórias CD25+ CD4+ através de α -MSH também parece decorrer através de MC5R (Taylor 2001).

Pelas razões descritas anteriormente, seria desejável fornecer antagonistas de MC5R que possam ser 20 usados numa variedade de áreas terapêuticas. A regulação terapêutica da transdução de sinal biológico inclui a modulação de eventos celulares mediados por MC5R, incluindo, designadamente, inibição ou potenciação de interações entre ligação de MC5R e moléculas ativadoras 25 ou inativadoras, ou de outros agentes que regulam as atividades de MC5R. Uma capacidade aumentada para regular desse modo MC5R pode facilitar o desenvolvimento de métodos para a modulação da secreção de sebo ou outros processos biológicos, e para o tratamento de condições 30 associadas com essas vias, tais como acne, tal como descrito anteriormente.

Os presentes requerentes identificaram uma família de 1,4-diazepan-2-onas que apresentam atividade antagonista de MC5R, as quais devem ser úteis para tratar 35 condições relacionadas com MC5R.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos da fórmula (I):



Fórmula (I)

em que

5 Y é um grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$;

X é selecionado do grupo consistindo em $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-(CR^{11}R^{12})_s$, e $-S(=O)_2-$;

Z é um grupo de fórmula $-(CR^{13}R^{14})_q-$;

10 R^1 é selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituído, C_1-C_{12} heteroalquila opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído,
15 C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1-C_{18} heteroarila opcionalmente substituído, ou

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído,
20 C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituído, C_1-C_{12} heteroalquila opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído, C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1-C_{18} heteroarila
25 opcionalmente substituído;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_6-C_{18} arila

opcionalmente substituído, C_1 - C_{18} heteroarila ligado a C
 opcionalmente substituído, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$,
 $C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$, SR^{20} , $SC(=O)R^{20}$, SO_2R^{20} , OR^{20} , $ONR^{16}R^{17}$,
 $OCR^{17}R^{18}R^{20}$, $OC(=O)R^{20}$, $OC(=O)OR^{20}$, $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ e
 5 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$;

cada R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados do
 grupo consistindo em H, halogênio, C_1 - C_{12} alquila,
 C_1 - C_{12} hidroxialquila e C_1 - C_{12} haloalquila, ou

um ou mais de R^{5a} e R^{5b} quando tomados conjuntamente
 10 com um ou mais de R^6 , R^7 , e R^8 e os átomos aos quais eles
 estão ligados formam uma parte selecionada do grupo
 consistindo em um C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente
 substituído, C_2 - C_{12} heterocicloalquila opcionalmente
 substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e
 15 C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído;

R^6 , R^7 e R^8 são, cada um, independentemente
 selecionados do grupo consistindo em H, halogênio,
 hidroxí, C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído,
 C_2 - C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} alquinila
 20 opcionalmente substituído, C_1 - C_{12} heteroalquila
 opcionalmente substituído, C_1 - C_{10} heteroalquenila
 opcionalmente substituído, C_3 - C_{12} cicloalquila
 opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} heterocicloalquila
 opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente
 25 substituído, C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído,
 amino opcionalmente substituído, carboxi opcionalmente
 substituído, C_1 - C_{12} alquiloxi e tio opcionalmente
 substituído, ou

(a) quando tomados conjuntamente com o átomo de
 30 carbono ao qual eles estão ligados, dois ou mais de R^6 ,
 R^7 e R^8 formam uma parte selecionada do grupo consistindo
 em C_2 - C_{12} alquenila opcionalmente substituído,
 C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído,
 C_2 - C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído,
 35 C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila
 opcionalmente substituído, ou

(b) um ou mais de R^6 , R^7 e R^8 quando tomados

conjuntamente com um ou mais de R^{5a} e R^{5b} e os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo selecionado do grupo consistindo em um C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído;

cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído;

10 cada R^{11} e R^{12} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído;

cada R^{13} e R^{14} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, halogênio, OH, C_1 - C_{12} alquila, C_3 - C_{12} cicloalquila, C_6 - C_{18} arila, C_1 - C_{12} haloalquila, C_1 - C_{12} hidroxialquila, C_1 - C_{12} alquiloxi e C_1 - C_{12} haloalquiloxi, ou

quando tomados conjuntamente com o átomo ao qual eles estão ligados, R^{13} e R^{14} formam um grupo C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído ou

um de R^{13} ou R^{14} quando tomado conjuntamente com um de R^{15} ou R^{20} e os átomos aos quais eles estão ligados, forma um grupo cíclico opcionalmente substituído;

R^{15} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído, ou

cada R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} e R^{20} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_1 - C_{12} heteroalquila opcionalmente substituído, C_3 - C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído, ou

quaisquer dois de R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} e R^{20} quando tomados conjuntamente com os átomos aos quais eles estão

ligados, formam um grupo cíclico opcionalmente substituído; ou

5 R^{15} ou R^{20} , quando tomados conjuntamente com um de R^{13} ou R^{14} e os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo cíclico;

n é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

q é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

10 r é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

s é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

15 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também se refere a composições farmacêuticas incluindo um composto da invenção com um transportador, diluente ou excipiente adequado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 Nesta descrição, é usada uma variedade de termos, os quais são bem conhecidos do leitor com qualificações na especialidade. Contudo, para que seja mais claro, um número de termos será definido.

25 Tal com o aqui utilizado, o termo "insubstituído" significa que não há substituintes ou que os únicos substituintes são hidrogênio.

O termo "opcionalmente substituído", tal como usado ao longo de toda a descrição, significa que o grupo pode ou não ser adicionalmente substituído ou ligado (de maneira a formar um sistema policíclico condensado), com 30 um ou mais grupos substituintes não-hidrogênio. Em certas formas de realização, os grupos substituintes são um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃,
35 alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila,

- heterocicloalquenila, arila, heteroarila,
 cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila,
 heteroarilalquila, arilalquila, cicloalquilalquenila,
 heterocicloalquilalquenila, arilalquenila,
 5 heteroarilalquenila, cicloalquilheteroalquila,
 heterocicloalquilheteroalquila, arilheteroalquila,
 heteroarilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila,
 alquiloxi, alquiloxialquila, alquiloxicicloalquila,
 alquiloxiheterocicloalquila, alquiloxiarila,
 10 alquiloxiheteroarila, alquiloxicarbonila,
 alquilaminocarbonila, alqueniloxi, alquiniloxi,
 cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi,
 heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benziloxi,
 heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino,
 15 acilamino, aminoalquila, arilamino, sulfonilamino,
 sulfinilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila,
 aminosulfonila, sulfinila, alquilsulfinila,
 arilsulfinila, aminosulfinilaminoalquila, $-C(=O)OH$,
 $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NR^a)NR^bR^c$,
 20 NR^aR^b , $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$,
 $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$, $NR^aSO_2R^b$, $-SR^a$, $SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $OC(=O)NR^aR^b$,
 $OC(=O)R^a$ e acila,
 em que R^a , R^b , R^c e R^d são, cada um,
 independentemente selecionados do grupo consistindo em H,
 25 C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} haloalquila, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12}
 alquinila, C_1-C_{10} heteroalquila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_3-C_{12}
 cicloalquenila, C_1-C_{12} heterocicloalquila, C_1-C_{12}
 heterocicloalquenila, C_6-C_{18} arila, C_1-C_{18} heteroarila, e
 acila, ou quaisquer dois ou mais de R^a , R^b , R^c e R^d quando
 30 tomados conjuntamente com os átomos aos quais eles estão
 ligados, formam um sistema de anel heterocíclico com 3 a
 12 átomos de anel.

Numa forma de realização, cada substituinte opcional
 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:
 35 halogênio, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquila,
 alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila,
 haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila,

cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, hidroxil, hidroxialquila, alquiloxi, alquiloxialquila, alquiloxiarila, alquiloxiheteroarila, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, 5 cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, 10 aminosulfonila, aminoalquila, -COOH, -SH e acila.

Exemplos de substituintes opcionais particularmente adequados incluem F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ e CN.

Na definição de um número de substituintes a seguir, 15 é referido que "o grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação". Isso deve significar que o uso desse termo deve compreender a situação em que o grupo é uma ligação entre duas outras porções da molécula, assim como a situação em que é um grupo terminal. A utilização do 20 termo alquila como um exemplo, algumas publicações usariam o termo "alquileno" para o grupo de ligação e, portanto, nessas outras publicações existe uma distinção entre os termos "alquila" (grupo terminal) e "alquileno" (grupo de ligação). No presente pedido, não é feita tal 25 distinção e a maioria dos grupos pode ser tanto um grupo de ligação, quanto um grupo terminal.

Vários termos são prefaciados pelo modificador indicando o número de átomos de carbono presentes no grupo. Por exemplo, o modificador "C₁-C₆" à frente de um 30 termo "alquila" indica que o grupo alquila contém de 1 a 6 átomos de carbono. Adicionalmente, o modificador "C₁-C₁₈" à frente do termo "heteroarila" indica que o anel heteroaromático pode conter de 1 a 18 átomos de carbono como parte do número total de átomos no sistema de anel.

35 "Acila" significa um grupo R-C(=O)-, no qual o grupo R pode ser um grupo alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, como aqui

definido. Exemplos de acila incluem acetila e benzoila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do carbono carbonila.

5 "Acilamino" significa um grupo $R-C(=O)-NH-$, no qual o grupo R pode ser um grupo alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está
10 ligado à restante molécula através do átomo de nitrogênio.

"Alquenila" como um grupo ou parte de um grupo denota um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e o qual pode ser
15 linear ou ramificado, contendo preferencialmente 2-14 átomos de carbono, mais preferencialmente 2-12 átomos de carbono, ainda mais preferencialmente 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. O grupo pode conter uma multiplicidade de ligações duplas na cadeia normal e a
20 orientação sobre cada é independentemente E ou Z. Exemplos de grupos alquenila incluem, mas não estão limitados a, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila e nonenila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

25 "Alqueniloxi" refere-se a um grupo alquenil-O-, no qual alquenila é tal como aqui definido. Grupos alqueniloxi preferidos são grupos C_1-C_6 -alqueniloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à
30 restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Alquila" como grupo ou parte de um grupo refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado, preferencialmente um C_1-C_{14} alquila, mais preferencialmente um C_1-C_{10} alquila, ainda mais
35 preferencialmente C_1-C_6 , exceto indicado em contrário. Exemplos de substituintes C_1-C_6 alquila lineares ou ramificados adequados incluem metila, etila, n-propila,

2-propila, n-butila, sec-butila, t-butila, hexila e afins. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

5 "Alquilamino" inclui mono-alkuilamino e dialquilamino, a menos que especificado. "Mono-alkuilamino" significa um grupo alquil-NH, no qual alquila é tal como aqui definido. "Dialquilamino" significa um grupo (alquil)₂N-, no qual cada alquila pode ser a mesma ou diferente, e são, cada uma, tal como aqui
10 definido para alquila. O grupo alquila é preferencialmente um grupo C₁-C₆ alquila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de nitrogênio.

15 "Alquilaminocarbonila" refere-se a um grupo da fórmula (alquil)_x(H)_yNC(=O)-, no qual x é 1 ou 2, e a soma de x+y=2. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do carbono
20 carbonila.

"Alquiloxi" refere-se a um grupo alquil-O-, no qual alquila é tal como aqui definido. O alquiloxi é preferencialmente um C₁-C₆ alquiloxi. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, metoxi e etoxi. O grupo pode
25 ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Alquiloxialquila" refere-se a um grupo alquiloxi-alquila, no qual os grupos alquiloxi e alquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele
30 está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

"Alquiloxiarila" refere-se a um grupo alquiloxi-arila, no qual os grupos alquiloxi e arila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele
35 está ligado à restante molécula através do grupo arila.

"Alquiloxicarbonila" refere-se a um grupo alquil-O-C(=O)-, no qual alquila é tal como aqui definido. O grupo

alquila é preferencialmente um grupo C_1-C_6 alquila. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, metoxicarbonila e etoxicarbonila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um

5 grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do carbono carbonila.

"Alquiloxicicloalquila" refere-se a um grupo alquiloxi-cicloalquila-, no qual os grupos alquiloxi e cicloalquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser

10 um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo cicloalquila.

"Alquiloxiheteroarila" refere-se a um grupo alquiloxi-heteroarila, no qual os grupos alquiloxi e heteroarila são tal como aqui definido. O grupo pode ser

15 um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroarila.

"Alquiloxiheterocicloalquila" refere-se a um grupo alquiloxi-heterocicloalquila, no qual os grupos alquiloxi e heterocicloalquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heterocicloalquila.

20

"Alquilsulfinila" significa um grupo alquil-S(=O)-, no qual alquila é tal como aqui definido. Preferencialmente, o grupo alquila é um grupo C_1-C_6 alquila. Exemplos de grupos alquilsulfinila incluem, mas não estão limitados a, metilsulfinila e etilsulfinila. O

25 grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

30

"Alquilsulfonila" refere-se a um grupo alquil-S(=O)₂-no qual o grupo alquila é tal como definido anteriormente. Preferencialmente, o grupo alquila é um grupo C_1-C_6 alquila. Exemplos incluem, mas não estão limitados a metilsulfonila e etilsulfonila. O grupo pode

35

ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

"Alquinila" como um grupo ou parte de um grupo
5 significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono, e o qual pode ser linear ou ramificado, contendo preferencialmente 2-14 átomos de carbono, mais preferencialmente 2-12 átomos de carbono, mais preferencialmente 2-6 átomos de carbono na cadeia
10 normal. Exemplos de estruturas incluem, mas não estão limitadas a etinila e propinila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Alquiniloxi" refere-se a um grupo alquinil-O-, no qual alquinila é tal como aqui definido. Grupos
15 alquiniloxi preferidos são grupos C_1-C_6 alquiniloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Aminoalquila" significa um grupo NH_2 -alquila, no qual o grupo alquila é tal como aqui definido. O grupo
20 pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

"Aminosulfonila" significa um grupo $NH_2-S(=O)_2-$. O
25 grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

"Arila" como um grupo ou parte de um grupo significa
30 (i) um carbociclo aromático monocíclico ou policíclico fundido, opcionalmente substituído (estrutura em anel com átomos em anel, que são todos carbonos), preferencialmente com 5 a 12 átomos por anel. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila e afins; (ii) um grupo carbocíclico aromático bicíclico parcialmente
35 saturado opcionalmente substituído, no qual um grupo fenila e um grupo C_5-7 cicloalquila ou C_5-7 cicloalquenila são ligados um ao outro para formar uma estrutura

cíclica, tal como tetrahidronaftila, indenila ou indanila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Tipicamente, um grupo arila é um grupo C_6-C_{18} arila.

5 "Arilalquenila" significa um grupo aril-alquenila, no qual os grupos arila e alquenila são tal como aqui definido. Exemplos de grupos alquenila incluem fenilalila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele
10 está ligado à restante molécula através do grupo alquenila.

"Arilalquila" significa um grupo aril-alquila, no qual os grupos arila e alquila são tal como aqui definido. Grupos arilalquila preferidos contêm um grupo
15 C_1- , alquila. Exemplos de grupos arilalquila incluem benzila, fenetila, 1-naftalenometila e 2-naftalenometila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

20 "Arilalquiloxi" refere-se a um grupo aril-alquil-O- no qual os grupos alquila e arila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

25 "Arilamino" inclui mono-arilamino e di-arilamino, a menos que especificado. Mono-arilamino significa um grupo de fórmula arilNH-, no qual arila é tal como aqui definido. Di-arilamino significa um grupo de fórmula $(aril)_2N-$, em que cada arila pode ser a mesma ou
30 diferente e são, cada uma, tal como aqui definido para arila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de nitrogênio.

"Arilheteroalquila" significa um grupo aril-
35 heteroalquila, no qual os grupos arila e heteroalquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo

terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroalquila.

"Ariloxi" refere-se a um grupo aril-O-, no qual arila é tal como aqui definido. O ariloxi é preferencialmente um C_6-C_{10} ariloxi, mais preferencialmente um C_6-C_{10} ariloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Arilsulfonila" significa um grupo aril-S(=O)₂-, no qual o grupo arila é tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

Uma "ligação" é uma ligação entre dois átomos num composto ou molécula. A ligação pode ser uma ligação simples, uma ligação dupla, ou uma ligação tripla.

"Grupo cíclico" refere-se a um sistema em anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado. Exemplos de grupos cíclicos incluem cicloalquila, cicloalquenila e arila.

"Cicloalquenila" significa um sistema em anel monocíclico ou multicíclico não aromático, contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e contendo preferencialmente de 5-10 átomos de carbono por anel. Exemplos de anéis cicloalquenila monocíclicos incluem ciclopentenila, ciclohexenila ou cicloheptenila. O grupo cicloalquenila pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Cicloalquila" refere-se a um carbociclo monocíclico ou fundido ou policíclico espiro, saturado, preferencialmente contendo de 3 a 9 átomos de carbono por anel, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e afins, exceto se especificado em contrário. Inclui sistemas monocíclicos tais como ciclopropila e

ciclohexila, sistemas bicíclicos tais como decalina, e sistemas policíclicos tais como adamantano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Cicloalquilalquila" significa um grupo cicloalquil-
 5 alquila, no qual os grupos cicloalquila e alquila são tal como aqui definido. Exemplos de grupos monocicloalquilalquila incluem ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila e cicloheptilmetila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de
 10 ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

"Cicloalquilalquenila" significa um grupo cicloalquil-alquenila, no qual os grupos cicloalquila e alquenila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um
 15 grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquenila.

"Cicloalquilheteroalquila" significa um grupo cicloalquil-heteroalquila, no qual os grupos cicloalquila e heteroalquila são tal como aqui definido. O grupo pode
 20 ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroalquila.

"Cicloalquiloxi" refere-se a um grupo cicloalquil-O,
 25 no qual o grupo cicloalquiloxi é tal como aqui definido. O cicloalquiloxi é preferencialmente um C_1 - C_6 cicloalquiloxi. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropanoxi e ciclobutanoxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo
 30 é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Cicloalqueniloxi" refere-se a um grupo cicloalquenil-O-, em que a cicloalquenila é tal como aqui definido. O cicloalqueniloxi é preferencialmente um
 35 C_1 - C_6 cicloalqueniloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de

oxigênio.

"Haloalquila" refere-se a um grupo alquila tal como aqui definido, no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um átomo de halogênio selecionado do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo e iodo. Um grupo haloalquila tem tipicamente a fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$, em que cada X é independentemente selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I. Em grupos desse tipo, n é tipicamente de 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 6, ainda mais preferencialmente de 1 a 3. m é tipicamente de 1 a 6, mais preferencialmente de 1 a 3. Exemplos de haloalquila incluem fluorometila, difluorometila e trifluorometila.

"Haloalquenila" refere-se a um grupo alquenila tal como aqui definido, no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um átomo de halogênio independentemente selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I.

"Haloalquinila" refere-se a um grupo alquinila tal como aqui definido, no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um átomo de halogênio independentemente selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I.

"Halogênio" representa cloro, flúor, bromo e iodo.

"Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 14 carbonos, mais preferencialmente 2 a 10 carbonos na cadeia, sendo que um ou mais dos quais foi substituído por um heteroátomo selecionado de S, O, P e N. Exemplos de heteroalquilas incluem éteres de alquila, aminas de alquila secundárias e terciárias, amidas, sulfetos de alquila, e afins. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Heteroarila", quer isolada ou como parte de um grupo, refere-se a grupos contendo um anel aromático (preferencialmente um anel aromático com 5 ou 6 membros), contendo um ou mais heteroátomos como átomos de anel no anel aromático, com os restantes átomos do anel sendo

átomos de carbono. Heteroátomos adequados incluem nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de heteroarila incluem tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-
 5 b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol,
 10 fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, iso-oxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 3-, 4-, 5- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4- ou 5-isoquinolinila, 1-, 2- ou 3-indolila, e 2- ou 3-tienila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo
 15 de ligação.

"Heteroarilalquila" significa um grupo heteroarilalquila, no qual os grupos heteroarila e alquila são tal como aqui definido. Grupos heteroarilalquila preferidos contêm um grupo alquilo de baixo peso molecular. Exemplos
 20 de grupos heteroarilalquila incluem piridilmetila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

"Heteroarilalquenila" significa um grupo heteroarilalquenila, no qual os grupos heteroarila e alquenila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquenila.

"Heteroarilheteroalquila" significa um grupo heteroaril-heteroalquila, no qual os grupos heteroarila e heteroalquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula
 35 através do grupo heteroalquila.

"Heteroariloxi" refere-se a um grupo heteroaril-O, no qual heteroarila é tal como aqui definido. O

heteroariloxi é preferencialmente um C₁-C₁₂ heteroariloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

5 "Heterocíclico" refere-se a sistema em anel monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre e oxigênio, como átomo
10 de anel. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila.

"Heterocicloalquenila" refere-se a uma heterocicloalquila tal como aqui definido, mas contendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo pode ser um grupo
15 terminal ou um grupo de ligação.

"Heterocicloalquila" refere-se a um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, enxofre, oxigênio, preferencialmente de 1 a 3
20 heteroátomos em pelo menos um anel. Cada anel tem preferencialmente de 3 a 10 membros, mais preferencialmente de 4 a 7 membros. Exemplos de substituintes heterocicloalquila adequados incluem pirrolidil, tetrahydrofurila, tetrahidrotiofurana, piperidila, piperazila, tetrahidropirana, morfilino,
25 1,3-diazepan, 1,4-diazepan, 1,4-oxazepan e 1,4-oxatiapano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Heterocicloalquilalquila" refere-se a um grupo
30 heterocicloalquil-alquila, no qual os grupos heterocicloalquila e alquila são tal como aqui definido. Exemplos de grupos heterocicloalquilalquila incluem (2-tetrahydrofuril)metil, (2-tetrahidrotiofuril)metil. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.
35 Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

"Heterocicloalquilalquenila" refere-se a um grupo

heterocicloalquil-alquenila, no qual os grupos heterocicloalquila e alquenila são como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à
5 restante molécula através do grupo alquenila.

"Heterocicloalquilheteroalquila" significa um grupo heterocicloalquil-heteroalquila, no qual os grupos heterocicloalquila e heteroalquila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo
10 de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroalquila.

"Heterocicloalquiloxi" refere-se a um grupo heterocicloalquil-O-, no qual heterocicloalquila é tal
15 como aqui definido. O heterocicloalquiloxi é preferencialmente um C_1-C_6 heterocicloalquiloxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Heterocicloalqueniloxi" refere-se a um grupo heterocicloalquenil-O-, no qual heterocicloalquenila é tal como aqui definido. O heterocicloalqueniloxi é preferencialmente um C_1-C_6 heterocicloalqueniloxi. O grupo
20 pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Hidroxiálquila" refere-se a um grupo alquila tal como aqui definido, no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um grupo OH. Um grupo
30 hidroxiálquila tem tipicamente a fórmula $C_nH_{(2n+1-m)}(OH)_m$. Em grupos desse tipo, n é tipicamente de 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 6, ainda mais preferencialmente de 1 a 3. m é tipicamente de 1 a 6, mais preferencialmente de 1 a 3.

"Alquila de baixo peso molecular" como grupo
35 significa, a menos que especificado em contrário, um grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode ser linear ou

ramificado, com 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, mais preferencialmente 1 a 4 carbonos, como por exemplo metila, etila, propila (n-propila ou isopropila) ou butila (n-butila, isobutila ou butila terciária). O grupo
5 pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Sulfinila" significa um grupo $R-S(=O)-$, no qual o grupo R pode ser OH, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila; grupos arila ou heteroarila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou
10 um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

"Sulfinilamino" significa um grupo $R-S(=O)-NH-$, no qual o grupo R pode ser OH, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila; grupos arila ou heteroarila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou
15 um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de nitrogênio.

"Sulfonila" significa um grupo $R-S(=O)_2-$, no qual o grupo R pode ser OH, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila; grupos arila ou heteroarila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou
20 um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

"Sulfonilamino" significa um grupo $R-S(=O)_2-NH-$. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à
25 restante molécula através do átomo de nitrogênio.

É entendido que na família de compostos de fórmula (I) estão incluídas formas isoméricas, incluindo diastereoisômeros, enantiômeros, tautômeros e isômeros geométricos em isômeros de configuração "E" ou "Z", ou
30 uma mistura de isômeros E e Z. É também entendido que algumas formas isoméricas, tais como diastereoisômeros, enantiômeros e isômeros geométricos podem ser separadas

através de métodos físicos e/ou químicos e por peritos na especialidade.

Alguns dos compostos das formas de realização divulgadas podem existir como estereoisômeros únicos, racematos e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Todos esses estereoisômeros únicos, racematos e misturas dos mesmos, devem ser entendidos como estando no âmbito da matéria objeto descrita e reivindicada.

A presente invenção inclui todos os compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente, farmacologicamente aceitáveis, em que um ou mais átomos têm o mesmo número atômico que, mas uma massa atômica ou número de massa diferente de, a massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, tais como ^2H e ^3H , carbono, tais como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tais como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre tal como ^{35}S .

Certos compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de uma droga e/ou substância em tecidos. Os isótopos radioativos trítium, isto é ^3H , e carbono-14, isto é ^{14}C , são particularmente úteis para esse propósito devido à facilidade da sua incorporação e forma de detecção.

A substituição com isótopos mais pesados como deutério, isto é ^2H , pode garantir certas vantagens terapêuticas que resultam de numa maior estabilidade metabólica, por exemplo, de meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidade reduzida de dosagem, e por isso podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

Substituição com isótopos que emitem pósitron, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N podem ser úteis para estudos de

Tomografia de Emissão de Pósitron (PET) para examinar a ocupação do receptor pelo substrato.

Compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente podem ser geralmente preparados através de técnicas
5 convencionais conhecidas dos peritos da especialidade, ou através de processos análogos a esses descritos nos Exemplos e Preparações que acompanham este documento, usando reagentes marcados isotopicamente apropriados, em lugar dos reagentes não marcados previamente utilizados.

10 Adicionalmente, Fórmula (I) deve incluir, quando aplicável, formas solvatadas e não solvatadas dos compostos. Assim, cada fórmula inclui compostos que possuem a estrutura indicada, incluindo as formas hidratadas assim como as não hidratadas.

15 O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a atividade biológica desejada dos compostos anteriormente identificados, e inclui sais de adição de ácido e sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis. Sais de adição de ácido
20 farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) adequados podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos destes ácidos inorgânicos são ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados
25 podem ser selecionados das classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, carboxílicos heterocíclicos e sulfônicos, exemplos dos quais são fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico,
30 maleico, alquilsulfônico, arilsulfônico. Informação adicional em sais farmacologicamente aceitáveis pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. No caso de agentes que são sólidos, deve ser entendido pelo perito
35 na especialidade que os compostos, agentes e sais da invenção podem existir em formas cristalinas ou polimórficas diferentes, sendo que se pretende que todas

estejam dentro do âmbito da presente invenção e fórmulas especificadas.

"Pró-droga" significa um composto que sofre conversão para um composto de fórmula (I) dentro de um sistema biológico, geralmente por meios metabólicos (por exemplo, através de hidrólise, redução ou oxidação). Por exemplo, uma pró-droga de um composto de fórmula (I) do tipo éster contendo um grupo hidroxila pode ser convertido na molécula parental através de hidrólise *in vivo*. Ésteres de compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila adequados são, por exemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicicatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, benzenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos e quinatos. Como outro exemplo, uma pró-droga de um composto de fórmula (I) do tipo éster contendo um grupo carboxi pode ser convertido na molécula parental através de hidrólise *in vivo*. (Exemplos de pró-drogas do tipo éster são descritas por F. J. Leinweber, Drug. Metab. Res., 18:379, 1978). De forma análoga, uma pró-droga de um composto de fórmula (I) do tipo acila contendo um grupo amina pode ser convertida na molécula parental através de hidrólise *in vivo* (muitos exemplos de pró-drogas para esses e outros grupos funcionais, incluindo aminas, são descritos em Prodrugs: Challenges and Rewards (Partes 1 e 2); Ed. V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag e J. Tilley; Springer, 2007).

Tal como em qualquer grupo de compostos estruturalmente relacionados, os quais possuem uma dada utilidade, certas formas de realização de variáveis dos compostos de Fórmula (I) são particularmente úteis na sua aplicação final.

Nos compostos da invenção, Y é um grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$. Numa forma de realização dos compostos

adequados, n é igual a 1 e $Y = (CR^9R^{10})-$. Noutra forma de realização n é igual a 2 e Y é $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$.

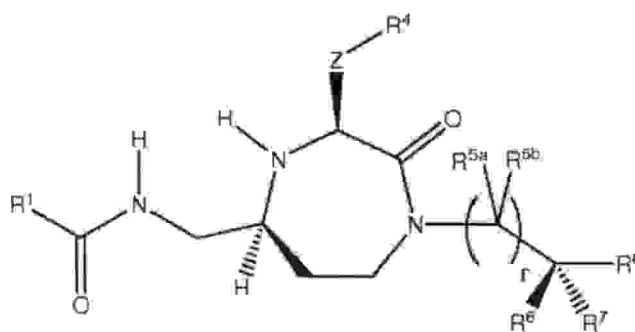
5 Numa forma de realização de invenção, cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e CH_3 . Numa forma de realização específica, R^9 e R^{10} são ambos H. De acordo com uma forma de realização da invenção, Y é $-CH_2-$. Noutra forma de realização da invenção, Y é $-CH_2CH_2-$. Ainda noutra forma de realização da invenção, Y é $-C(CH_3)_2-$.

10 Numa forma de realização da invenção, R^2 é H ou C_1-C_6 alquila. Numa forma de realização específica, R^2 é H.

Numa forma de realização da invenção, R^3 é H ou C_1-C_6 alquila. Numa forma de realização específica, R^3 é H.

15 Numa forma de realização dos compostos da invenção, X é selecionado do grupo consistindo em $-C(=O)-$ e $-(CR^{11}R^{12})_s-$. Numa forma de realização específica X é $-C(=O)-$. Numa forma de realização da invenção, em que X é $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s é igual a 1. Numa outra forma de realização da invenção, em que X é $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s é igual a 2. Numa variante de cada uma dessas formas de
20 realização, R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_1-C_6 alquila. Numa forma de realização específica, ambos R^{11} e R^{12} são H, e s é igual a 1, tal que X é $-CH_2-$.

25 Numa forma de realização dos compostos da invenção, Y é CH_2 , R^2 é H, R^3 é H, X é $C(=O)$. Isso fornece compostos de fórmula (II).



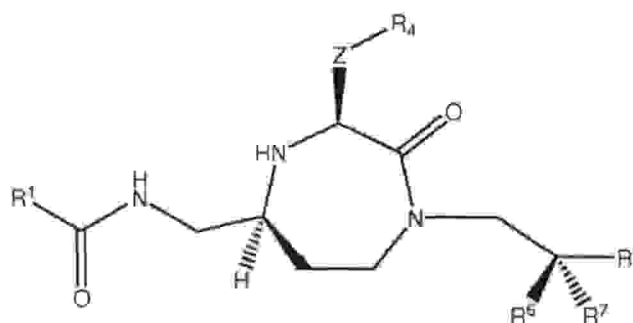
Fórmula II

em que R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , Z e r são tal como definido para a fórmula (I).

5 Numa forma de realização dos compostos da invenção e em particular dos compostos de fórmula (I) e fórmula (II), r é selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4. Numa forma de realização específica, r é igual a 1. Numa outra forma de realização específica, r é igual a 2. Numa outra forma de realização mais específica, r é igual a 3. Numa outra forma de realização ainda mais
10 específica, r é igual a 4.

Numa forma de realização dos compostos da invenção e em particular dos compostos de fórmula (I) e fórmula (II), R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados de H e C_1-C_6 alquila. Numa forma de realização, R^{5a} e R^{5b} são,
15 cada um, independentemente selecionados de H e CH_3 . Numa forma de realização específica, R^{5a} e R^{5b} são ambos H. Numa outra forma de realização, pelo menos um de R^{5a} e R^{5b} , quando tomado conjuntamente com pelo menos um de R^6 , R^7 e R^8 e os átomos aos quais eles estão ligados, forma um
20 grupo cicloalquila opcionalmente substituído. Numa forma de realização específica, pelo menos um de R^{5a} e R^{5b} , quando tomado conjuntamente com pelo menos um de R^6 , R^7 e R^8 e os átomos aos quais eles estão ligados, forma um grupo ciclohexila.

25 Numa forma de realização dos compostos da invenção, Y é CH_2 , R^2 é H, R^3 é H, R^{5a} e R^{5b} são H e X é $-C(=O)$, e r é igual a 1. Isso fornece compostos de fórmula (III).



Fórmula III

em que R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 e Z são tal como definido para a fórmula (I).

5 Numa forma de realização dos compostos da invenção, e em particular dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^{13} e R^{14} são H, tal que Z é um grupo de fórmula $-(CH_2)_q-$, em que q é tal como definido anteriormente.

10 Numa forma de realização dos compostos da invenção, q é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4. Numa forma de realização específica, q é igual a 1. Noutra forma de realização específica, q é igual a 2, e ainda noutra forma de realização específica adicional, q é igual a 3. Ainda noutra forma de realização específica adicional, q é igual a 4. Isto fornece compostos em que Z é $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ e
15 $-(CH_2)_4-$, respectivamente.

Numa forma de realização dos compostos da invenção e em particular os compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^4 é selecionado do grupo consistindo em H, C_1-C_{12} alquila, C_3-C_{12} cicloalquila, C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído, C_1-C_{18} heteroarila ligado a C opcionalmente substituído, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, OR^{16} e $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$.
20

Numa forma de realização, R^4 é C_1-C_{12} alquila.

Noutra forma de realização, R^4 é $C(=O)NR^{16}R^{17}$.

25 Numa variação desta forma de realização específica, em que R^4 é $C(=O)NR^{16}R^{17}$, R^{16} e R^{17} quando tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_2-C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído. Em formas de realização específicas, R^{16} e R^{17} quando tomados conjuntamente com o
30 átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo em piperidin-1-ila, piperidin-4-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-ila, azetidin-1-ila, ciclohexeno, morfolin-4-ila, piperazin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila e azepan-1-ila.
35

Noutra forma de realização, R^4 é C_1-C_{18} heteroarila ligado a C opcionalmente substituído. Noutra forma de

realização, R^4 é C_3 - C_{12} cicloalquila.

5 Numa forma de realização dos compostos da invenção, R^{16} é selecionado do grupo consistindo em H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado dos mesmos.

10 Numa forma de realização dos compostos da invenção, R^{17} é selecionado do grupo consistindo em H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado dos mesmos.

15 Numa forma de realização dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^7 é H.

20 Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído.

25 Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_1 - C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído.

30 Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em C_2 - C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2 - C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_6 - C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1 - C_{18} heteroarila opcionalmente substituído.

Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 é selecionado do grupo consistindo em H, metila, trifluorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, isopropenila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetilpropila, butila, 2-metil-butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila, fenila opcionalmente substituído, e C_1-C_5 heteroarila opcionalmente substituído.

10 Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 é fenila opcionalmente substituído, e C_1-C_{18} heteroarila opcionalmente substituído.

15 Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 é selecionado do grupo consistindo em H, metila, trifluorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, isopropenila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetilpropila, butila, 2-metil-butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila, 20 fenila opcionalmente substituído, e C_1-C_5 heteroarila opcionalmente substituído.

Numa forma específica de realização da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e 25 (III), R^6 é metila, etila, fenila ou C_1-C_5 heteroarila opcionalmente substituído.

Numa forma específica de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 , R^7 e R^8 , quando tomados conjuntamente 30 com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo selecionado do grupo consistindo em C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído, C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1-C_{18} heteroarila 35 opcionalmente substituído.

Numa forma específica de realização dos compostos da

invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 , R^7 e R^8 , quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído.

5 Numa forma específica de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^6 , R^7 e R^8 , quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo fenila dissustituído. Numa forma de realização,
 10 o grupo fenila dissustituído é um grupo 2,4-dissustituído fen-1-ila ou um grupo 3,5-dissustituído fen-1-ila. Uma grande variedade de substituintes pode estar presente no grupo fenila dissustituído, tal como definido anteriormente. Exemplos de substituintes
 15 particularmente adequados incluem, mas não estão limitados a, F, Br, Cl, metila, trifluorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, propila, 2-etilpropila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila,
 20 pent-4-ila, hexila, heptila, octila, fenila, NH_2 , ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, metilenodíoxi, pirrol-1-ila e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila. Numa forma de realização específica, o grupo fenila dissustituído é o grupo diclorofen-1-ila.

25 Numa forma de realização dos compostos invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^1 é selecionado do grupo consistindo em C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído, C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1-C_{18} heteroarila
 30 opcionalmente substituído.

 Numa forma de realização dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^1 é C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído. O C_6-C_{18} arila pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou
 35 policíclico. Em certas formas de realização, C_6-C_{18} arila é um grupo monocíclico. Em certas formas de realização, C_6-C_{18} arila é um grupo bicíclico.

Numa forma de realização específica R^1 é um C_6 - C_{18} arila selecionado do grupo consistindo em fenila opcionalmente substituído, bifenila e naftila opcionalmente substituído. Os grupos podem ser

5 insubstituídos ou podem ser substituídos com um ou mais substituintes opcionais. Uma grande variedade de substituintes opcionais pode ser utilizada, como definido anteriormente. Exemplos de substituintes opcionais particularmente adequados incluem, mas não estão

10 limitados a, F, Br, Cl, metila, trifluorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila, pent-4-enila, hexila, heptila, octila, fenila, NH_2 ,

15 ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, pirrol-1-ila e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila.

Os substituintes podem estar localizados em qualquer posição adequada à volta do anel arila, disponível para substituição, como seria evidente para o perito na

20 especialidade. Exemplos de compostos fenila opcionalmente substituídos adequados incluem, mas não estão limitados a, 2-metoxi-fenila, 3-metoxi-fenila, 4-metoxi-fenila, 2-trifluorometil-fenila, 3-trifluorometil-fenila, 4-trifluorometil-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila,

25 4-cloro-fenila, 4-bromo-fenila, 2-fluoro-fenila, 3-fluoro-fenila, 4-fluoro-fenila, 4-hidroxí-fenila, 4-fenil-fenila, 4-metil-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2,6-difluoro-fenila, 2-cloro-6-fluoro-fenila, 3-fluoro-4-cloro-fenila,

30 3-metil-4-cloro-fenila, 3-cloro-4-fluoro-fenila, 3-cloro-4-metil-fenila, 2-hidroxí-fenila, 3-hidroxí-fenila, 4-hidroxí-fenila, 4-etoxi-fenila, 3-fenoxi-fenila, 4-fenoxi-fenila, 2-metil-fenila, 3-metil-fenila, 4-metil-fenila, 4-isopropil-fenila, 4-ciano-fenila, 3,4-dimetil-fenila,

35 fenila, 2,4-dimetil-fenila, 4-t-butil-fenila, 2,4-dimetoxi-fenila e 3,4-metilenodioxí-fenila.

Quando R^1 é bifenila opcionalmente substituído, o

ponto de ligação de R^1 à restante molécula pode ser na posição 2-, 3- ou 4-, relativa ao ponto de ligação do segundo anel fenila. Assim, o grupo bifenila pode ser um bifen-2-ila opcionalmente substituído ou um bifen-3-ila
 5 opcionalmente substituído, ou um bifen-4-ila opcionalmente substituído. Em geral, o grupo bifenila opcionalmente substituído é um bifen-4-ila opcionalmente substituído. O grupo bifenila opcionalmente substituído pode ser substituído em qualquer posição adequada.

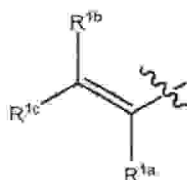
10 Quando R^1 é naftila opcionalmente substituído, o ponto de ligação de R^1 à restante molécula pode ser na posição 1 ou 2. Neste caso, a naftila pode ser um naft-1-ila opcionalmente substituído, ou um naft-2-ila opcionalmente substituído. Em geral, o grupo naftila
 15 opcionalmente substituído é um naft-2-ila opcionalmente substituído. O grupo naftila opcionalmente substituído pode ser substituído em qualquer posição adequada. Exemplos de naft-2-ilas opcionalmente substituídos adequados incluem, mas não são limitados a, 6-fluoro-
 20 naft-2-ila, 6-bromo-naft-2-ila, 6-cloro-naft-2-ila, 1-metoxi-naft-2-ila, 3-metoxi-naft-2-ila, 6-metoxi-naftil-2-ila, 1-hidroxi-naft-2-ila e 6-amino-naft-2-ila.

Numa forma de realização específica dos compostos invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I),
 25 (II) e (III), R^1 é C_1-C_{18} heteroarila opcionalmente substituído. O C_1-C_{18} heteroarila pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou policíclico. Em certas formas de realização, o C_1-C_{18} heteroarila é um grupo monocíclico. Em certas formas de realização, o C_1-C_{18}
 30 heteroarila é um grupo bicíclico. Exemplos de grupos heteroarila adequados incluem, mas não são limitados a, indol-2-ila, indol-3-ila, quinolin-2-ila, quinolin-3-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalina-2-ila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tiopen-2-ila, benzo[b]tiopen-5-ila, tiazol-
 35 4-ila, benzimidazol-5-ila, benzotriazol-5-ila, furan-2-ila, benzo[d]tiazol-6-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila e tiofen-2-ila. Esses podem também ser opcionalmente

substituídos, como discutido anteriormente.

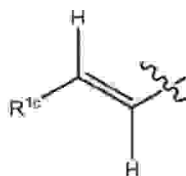
5 Numa forma de realização específica dos compostos invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R^1 é um C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído. O grupo alquenila opcionalmente substituído
10 pode conter uma ou mais ligações duplas, com cada uma das ligações duplas sendo independentemente na configuração E ou Z. Numa forma de realização da invenção, o grupo alquenila contém uma única ligação dupla, a qual é na configuração E.

Numa variação específica desta forma de realização, R^1 é um C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituído da fórmula:



15 R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, halogênio e C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituído;
 R^{1b} e R^{1c} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquenila
20 opcionalmente substituído, C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituído, C_1-C_{12} heteroalquila opcionalmente substituído, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituído, C_2-C_{12} heterocicloalquila opcionalmente substituído, C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído e C_1-C_{18} heteroarila
25 opcionalmente substituído.

Numa variação desta forma de realização, R^{1a} é H. Numa variação desta forma de realização, R^{1b} é H. Isso fornece compostos, em que R^1 tem a fórmula:



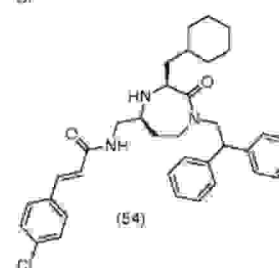
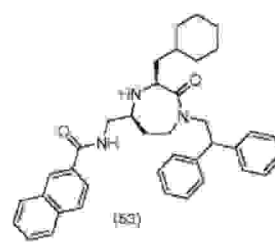
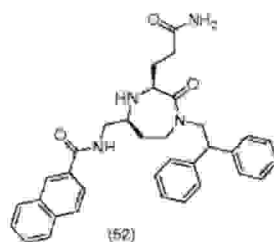
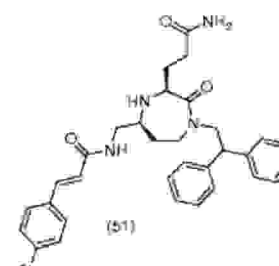
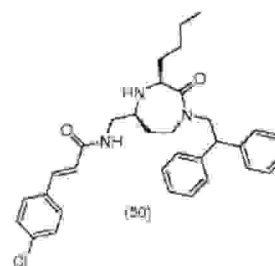
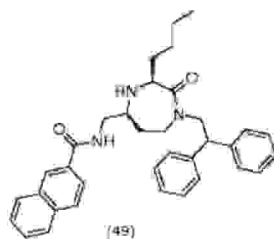
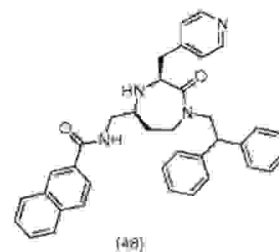
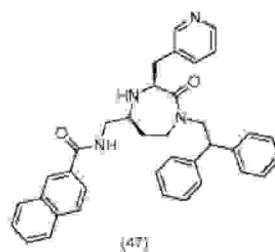
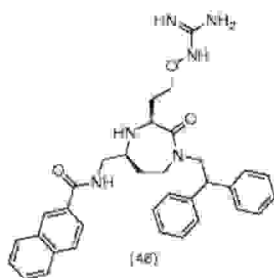
Numa forma de realização dos compostos da invenção,
 R^{1c} é C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído. O C_6-C_{18} arila
 pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou policíclico.
 Em certas formas de realização, C_6-C_{18} arila é um grupo
 5 monocíclico. Em certas formas de realização, C_6-C_{18} arila é
 um grupo bicíclico.

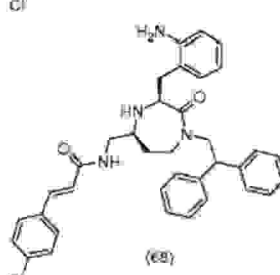
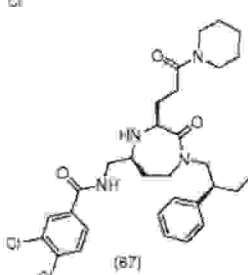
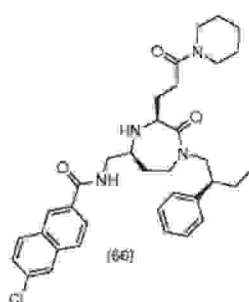
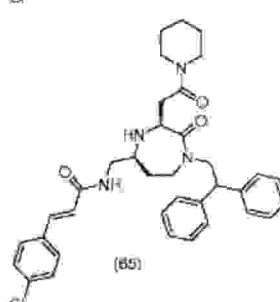
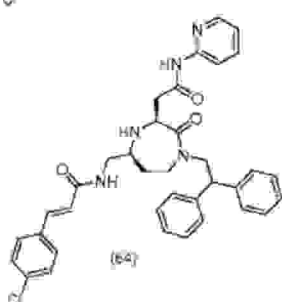
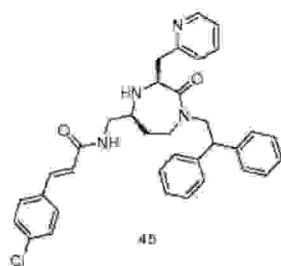
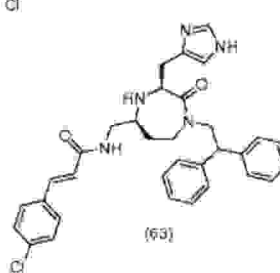
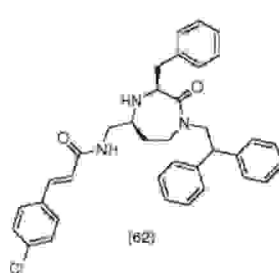
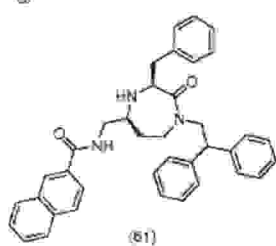
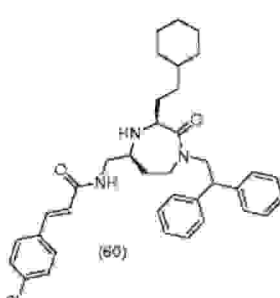
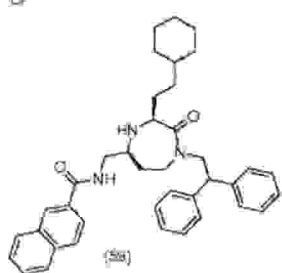
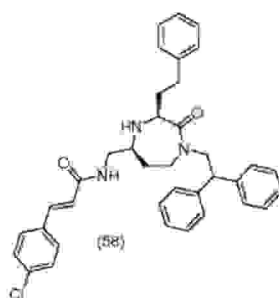
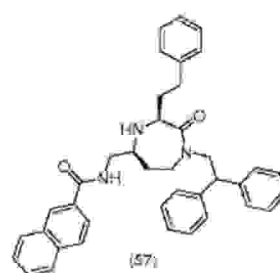
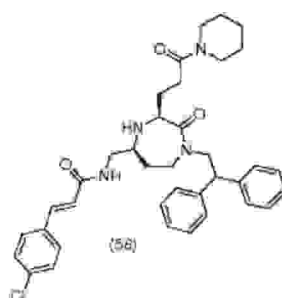
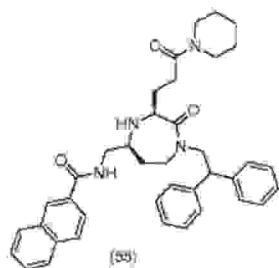
Numa forma de realização específica, R^{1c} é um
 C_6-C_{18} arila opcionalmente substituído selecionado do grupo
 consistindo em fenila opcionalmente substituído e naftila
 10 opcionalmente substituído. Os grupos podem ser
 insubstituídos ou podem ser substituídos com um ou mais
 substituintes opcionais. Uma grande variedade de
 substituintes opcionais pode ser usada, como definido
 anteriormente. Exemplos de substituintes opcionais
 15 particularmente adequados incluem, mas não estão
 limitados a, F, Br, Cl, metila, trifluorometila, etila,
 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, propila, 2-etil-
 propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-
 dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila,
 20 pent-4-enila, hexila, heptila, octila, fenila, NH_2 ,
 ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, metilenodioxí,
 pirrol-1-ila e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila.

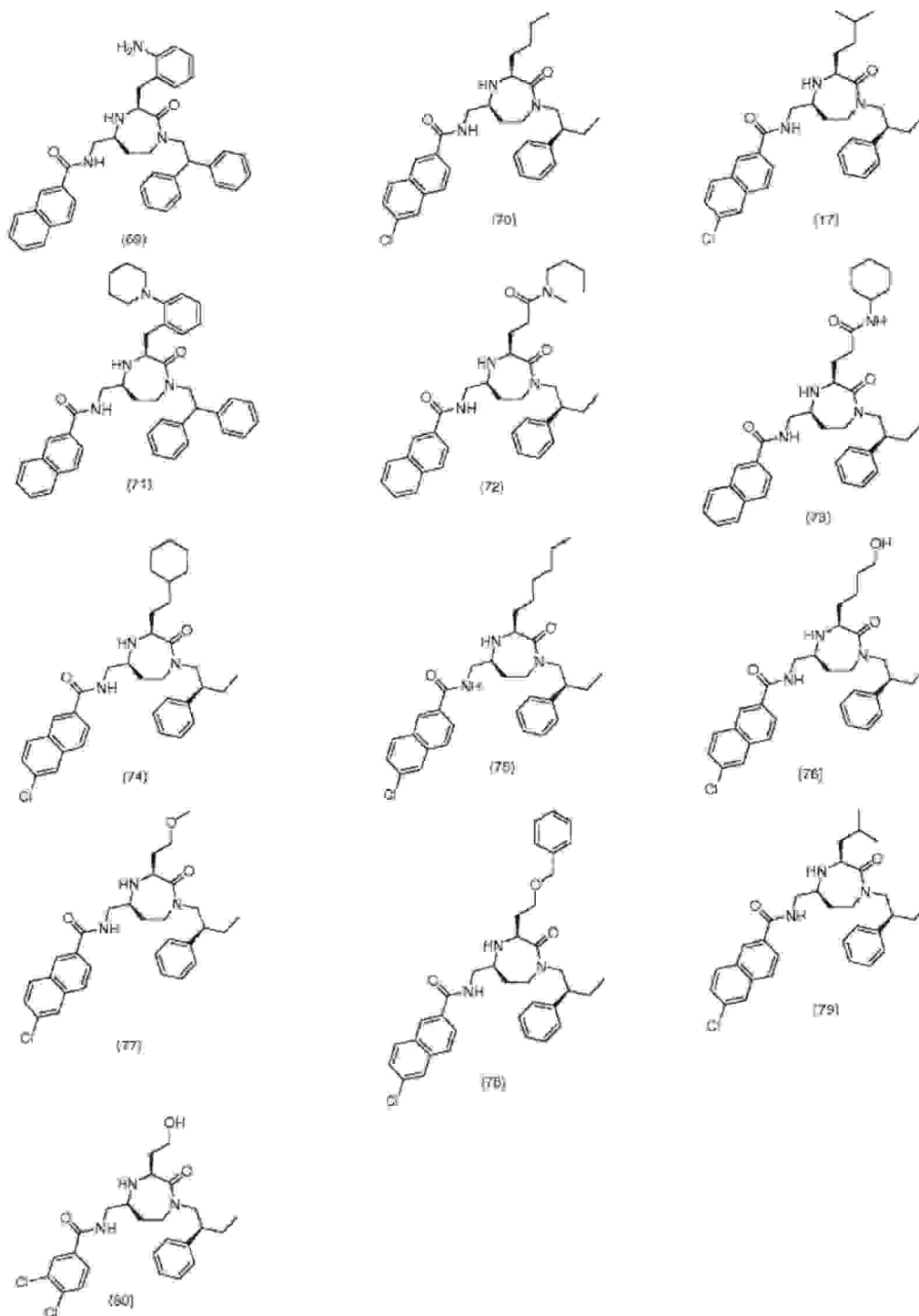
Os substituintes podem estar localizados em qualquer
 posição substituível à volta do anel arilo disponível
 25 para substituição, como seria evidente para o perito na
 especialidade. Exemplos de compostos fenila opcionalmente
 substituídos adequados incluem, mas não estão limitados
 a, 2-metoxi-fenila, 3-metoxí-fenila, 4-metoxi-fenila,
 2-trifluorometil-fenila, 3-trifluorometil-fenila,
 30 4-trifluorometil-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila,
 4-cloro-fenila, 4-bromo-fenila, 2-fluoro-fenila,
 3-fluoro-fenila, 4-fluoro-fenila, 4-hidroxí-fenila,

4-fenil-fenila, 4-metil-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2,6-difluoro-fenila, 2-cloro-6-fluoro-fenila, 3-fluoro-4-cloro-fenila, 3-metil-4-cloro-fenila, 3-cloro-4-fluoro-fenila, 3-cloro-4-metil-fenila, 2-hidroxi-fenila, 3-hidroxi-fenila, 4-hidroxi-fenila, 4-etoxi-fenila, 3-fenoxi-fenila, 4-fenoxi-fenila, 2-metil-fenila, 3-metil-fenila, 4-metil-fenila, 4-isopropil-fenila, 4-ciano-fenila, 3,4-dimetil-fenila, 2,4-dimetil-fenila, 4-t-butil-fenila, 2,4-dimetoxi-fenila e 3,4-metilenodioxi-fenila.

Compostos específicos da invenção incluem os seguintes:







ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável.

Para assistir o leitor, os nomes dos compostos adequados para o uso na invenção tal como discutido anteriormente são os seguintes:

(17) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamidediazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

(45) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(46) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(guanidinooxi)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 (47) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(48) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(49) N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(50) (E)-N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

(51) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

(52) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(53) N-(((3S,5S)-3-(ciclohexilmetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

25 (54) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(55) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

30 (56) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(57) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

35 (58) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (59) N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (60) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 5 (61) N-(((3S,5S)-3-benzil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (62) (E)-N-(((3S,5S)-3-benzil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 10 (63) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-
- (64) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 15 (65) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (66) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 (67) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (68) (5S,9aS)-5-(2-aminobenzil)-2-((E)-3-(4-clorofenil)acriloil)-7-(2,2-difeniletil)hexahidro-1H-imidazol[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-one
- 25 (69) N-(((3S,5S)-3-(2-aminobenzil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (70) N-(((3S,5S)-3-butil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 30 (71) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)benzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (72) N-(((3S,5S)-3-(3-(butil(metil)amino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 35

(73) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(74) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(75) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-hexil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(76) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(77) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(78) N-(((3S,5S)-3-(2-(benziloxi)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(79) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isobutil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(80) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

20 Ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Utilidade Industrial

Como anteriormente referido, os compostos da invenção são antagonistas de MC5R e podem por isso ser usados para modular a atividade de MC5R ou um fragmento ou análogo ou equivalente funcional do mesmo, expondo MC5R ou um fragmento ou análogo ou equivalente funcional do mesmo a um composto da invenção.

Assim, os compostos da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de qualquer condição na qual a modulação da atividade de MC5R ou um fragmento ou análogo ou equivalente funcional do mesmo seria um efeito benéfico nessa condição. Desse modo, os compostos da invenção podem ser utilizados em métodos de tratamento, prevenção ou controlo de uma condição direta ou indiretamente associada com a atividade de MC5R ou um fragmento ou análogo ou equivalente funcional do mesmo num mamífero, em que uma quantidade moduladora de MC5R de

composto da invenção é administrada ao mamífero. Uma condição associada com a atividade de MC5R é a secreção excessiva de sebo e condições com ela relacionadas. Numa forma de realização do método, a condição é selecionada do grupo consistindo em acne, seborréia e dermatite seborreica. Numa forma de realização, a acne é selecionada do grupo consistindo em acne vulgaris, acne, acne conglobata e acne fulminans. Numa forma de realização específica, a condição é acne vulgaris.

10 Por exemplo, a regulação negativa de MC5R resulta em uma redução da secreção de sebo e pode por isso ser usada no tratamento ou profilaxia de uma variedade de condições nas quais a secreção excessiva de sebo é observada, tal como acne, seborréia e dermatite seborreica.

15 Os compostos da invenção também podem ser úteis para o tratamento, prevenção, ou controlo de um número de condições associadas com processos biológicos controlados por MC5R, tais como doenças relacionadas com inflamação. Os compostos também podem ser úteis para o tratamento e
20 prevenção de cânceres, como por exemplo, a síndrome de Muir-Torre ou outros cânceres da glândula sebácea.

Devido ao seu impacto na secreção de sebo, os compostos também podem encontrar aplicação em tratamentos em que uma secreção reduzida de sebo é desejável, como
25 por exemplo, em tratamentos de cosmética. Os compostos podem assim ser utilizados em métodos para reduzir a secreção de sebo por um mamífero; o método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

30 A administração de compostos de fórmula (I) a um doente humano pode ser realizada através de administração tópica, através de qualquer modo aceite de administração entérica, como por exemplo, oral ou retal, ou administração parenteral, como por exemplo, através de
35 via subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser em bolus ou via infusão constante ou intermitente. O composto ativo é tipicamente

incluído num transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável e numa quantidade suficiente para liberar no doente uma dose terapeuticamente eficaz.

Na utilização dos compostos, eles podem ser
5 administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Um perito na especialidade de preparação de formulações pode facilmente seleccionar a forma e o modo de aplicação apropriados, dependendo das características particulares do composto seleccionado, da
10 condição a ser tratada, do estágio da doença e de outras circunstâncias relevantes. Referimos o leitor para Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a Ed., Mack Publishing Co. (1995) para informação adicional.

Os compostos podem ser administrados isoladamente ou
15 na forma de uma composição farmacêutica com um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos, enquanto eficazes eles próprios, são tipicamente formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, uma vez que essas
20 formas são tipicamente mais estáveis, são mais facilmente cristalizadas e possuem solubilidade aumentada.

Os compostos são, contudo, tipicamente usados na forma de composições farmacêuticas, as quais são formuladas dependendo do modo de administração desejado.
25 Assim, numa forma de realização adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica incluindo um composto de Fórmula (I) e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições são preparadas de formas bem conhecidas do estado da
30 técnica.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados ou administrados em combinação com uma ou mais drogas. Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais compostos farmacêuticamente
35 ativos, tais como outros tratamentos anti-acne. Numa forma de realização, o outro agente farmacêuticamente ativo é seleccionado do grupo consistindo em antibióticos,

retinóides, anti-andrógenos e esteróides. Exemplos de outros compostos farmacologicamente ativos que podem ser combinados com um composto de fórmula (I) e administrados aqui em combinação concorrente ou seqüencial podem
5 incluir, mas não estão limitadas a, outros agentes anti-acne tais como retinóides orais (por exemplo, isotretinoína), retinóides tópicos (por exemplo, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno), antibióticos orais ou tópicos (por exemplo, clindamicina, eritromicina,
10 minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoíla) ou terapias hormonais (por exemplo, drospirenona, norgestimato - etinil estradiol, acetato de ciproterona). Como afirmado, esses componentes podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas. Se
15 administrados em formulações separadas, os compostos da invenção podem ser administrados seqüencialmente ou em simultâneo com outra(s) droga(s).

O composto da invenção é tipicamente combinado com o portador para produzir uma forma de dosagem adequada para
20 o paciente particular ser tratado e a forma particular de administração. Por exemplo, uma formulação destinada a administração oral em humanos pode conter desde cerca de 0.5 mg a cerca de 5 g do composto da invenção, composta com uma quantidade apropriada e conveniente de material
25 portador o qual pode variar entre cerca de 5 a cerca de 99.95 por cento da composição total. Dosagens farmacêuticas representativas irão geralmente conter entre cerca de 1 mg a cerca de 500 mg do composto da invenção, tipicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300
30 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, ou 1000 mg. Compostos da presente invenção podem ainda ser formulados para aplicação tópica em formulações tais como soluções, pomadas, loções, géis, cremes, microemulsões ou adesivos transdérmicos. Por exemplo, estas formulações tópicas
35 podem conter desde 0.005 a 5% (wt/wt ou wt/vol) do composto da invenção.

Composições farmacêuticas da invenção para injeção

parenteral compreendem soluções aquosas e não aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões estéreis farmacologicamente aceitáveis, assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis imediatamente antes de serem usadas. Exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e afins), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais (tais como azeite) e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através da utilização de materiais de revestimento, como por exemplo, lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões e através da utilização de surfactantes.

Estas composições também podem conter adjuvantes tais como preservantes, agentes molhantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada através da inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, como por exemplo, parabeno, clorobutanol fenol, ácido sórbico, e afins. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos tais como açúcares, cloreto de sódio e afins. Absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser atingida através da inclusão de agentes que atrasam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em liberação lenta ou entrega alvejada tais como matrizes de polímero, lipossomas e microesferas.

As formulações injetáveis podem ser estabilizadas, por exemplo, por intermédio de filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou incorporando agentes esterilizantes na forma de composições de sólidos estéreis que podem ser dissolvidos ou dispersos em água

estéril ou outros meios estéreis injetáveis, imediatamente antes da sua utilização.

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, pastilhas, comprimidos, pós e grânulos.

- 5 Nessas formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador farmacêuticamente aceitável inerte, como por exemplo, citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) materiais de enchimento ou extensores tais como amidos, lactose, 10 sacarose, glucose, manitol e ácido silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) absorventes de umidade tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como carbonato de cálcio, batata ou 15 amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardadores de solução tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool de cetila e monoestearato 20 de glicerol, h) absorventes tais como caulino e argila bentonítica e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso das cápsulas, pastilhas e comprimidos, a forma de 25 dosagem também pode compreender agentes de tamponamento.

Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina moles ou de enchimento rígido, usando excipientes como lactose ou açúcar de leite, assim 30 como polietilenoglicóis de elevado peso molecular a afins.

As formas de dosagem sólidas de pastilhas, drágeas, cápsulas, comprimidos e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e conchas, tais como revestimentos 35 entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem, opcionalmente, conter agentes opacificantes e podem

também ser de uma composição tal que eles liberam o/os ingredientes ativos apenas, ou preferencialmente numa certa parte do trato intestinal, opcionalmente de uma forma retardada. Exemplos de composições de incorporação
5 que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de liberação lenta ou entrega alvejada tais como matrizes poliméricas,
10 lipossomas e microesferas.

Os compostos ativos também podem estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes anteriormente referidos.

As formas de dosagem líquida para administração oral
15 incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes freqüentemente utilizados no estado da técnica, tais como, por exemplo, água ou outros
20 solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, álcool benzílico, benzoato benzílico, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetil formamida, óleos (em particular óleos de semente de
25 algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetrahidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e misturas dos mesmos.

Para além de diluentes inertes, as composições orais
30 também podem incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes e odorantes.

As suspensões, em adição ao composto ativo, podem conter agentes de suspensão, como por exemplo, alcoóis
35 isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e

adragante e misturas dos mesmos.

Composições para administração retal e vaginal são preferencialmente supositórios, os quais podem ser preparados através da mistura dos compostos desta
5 invenção com excipientes ou transportadores não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou cera de supositório, os quais são sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos à temperatura corporal e por isso derretem na cavidade
10 retal ou vaginal, e liberam o composto ativo.

Para administração tópica, o agente ativo pode encontrar-se na forma de uma pomada, creme, suspensão, loção, pó, solução, pasta, gel, spray, aerossol ou óleo. Alternativamente, a composição pode ser entregue via
15 lipossoma, nanossoma, ribossomo ou veículo nutri-difusor. Alternativamente, a formulação pode compreender um emplastro ou curativo transdérmico, como por exemplo, uma faixa de gaze impregnada com o ingrediente ativo e opcionalmente um ou mais transportadores ou diluentes.
20 Para ser administrada na forma de um sistema de entrega transdérmica, a administração da dosagem será, obviamente, contínua em vez de intermitente ao longo do regime de administração. Métodos para a produção de formulações para administração tópica são conhecidos do
25 estado da técnica.

As composições usadas para a administração tópica contêm tipicamente um transportador farmacologicamente aceitável, o qual pode ser qualquer transportador que é aceitável toxicologicamente e farmacologicamente.
30 Transportadores farmacologicamente aceitáveis típicos que podem ser usados em composições da presente invenção incluem água, etanol, acetona, álcool isopropílico, álcool de estearila, freons, polivinilpirrolidona, propilenoglicol, polietilenoglicol, fragrâncias,
35 materiais produtores de gel, óleo mineral, ácido esteárico, espermacete, sorbitano, monoleato, polisorbatos, "Tweens", sorbitol, metilcelulose,

petrolatum, um óleo mineral (óleo de vaselina), o qual pode ser qualquer produto à base de petróleo; óleos vegetais modificados ou não modificados, tais como óleo de amendoim, óleo de gérmen de trigo, óleo de linhaça, 5 óleo de jojoba, óleo de semente de damasco, óleo de noz, óleo de palmeira, óleo de pistache, óleo de sésamo, óleo de colza, óleo de cade, óleo de gérmen de milho, óleo de semente de pêssgo, óleo de semente de papoula, óleo de pinheiro, óleo de rícino, óleo de soja, óleo de cártamo, 10 óleo de coco, óleo de avelã, óleo de semente de uva, óleo de abacate, óleo de soja, óleo de amêndoa doce, óleo de tamanu, óleo de rícino, óleo de azeitona, óleo de girassol, ou óleos animais, tais como óleo de baleia, óleo de foca, óleo de savelha, óleo de fígado de alabote, 15 óleo de fígado de bacalhau, bacalhau, atum, sebo de tartaruga, casco de cavalo, pé de ovelha, pele de marta, lontra, óleo de marmota, e afins; óleos sintéticos tais como óleo de silicone, por exemplo, dimetilpolisiloxano; ésteres de ácido graxo de alquila e de alquenila, tais 20 como ésteres de ácidos mirístico, palmítico e esteárico de isopropila e ésteres graxos os quais podem ser sólidos à temperatura ambiente; ceras tais como cera de lanolina, cera de candellila, espermacete, manteiga de cacau, manteiga de karitê, ceras de silicone, óleos 25 hidrogenados, os quais são sólidos à temperatura ambiente, sucro-glicéridos, oleatos, miristatos, linoleatos, estearatos, parafina, cera de abelhas, cera de carnaúba, ozoquerita, cera de candellila, cera microcristalina; alcoóis graxos tais como alcoóis de 30 laurila, cetila, miristila, estearila, palmitila e oleila; alcoóis graxos polioxietilados; e ésteres de cera, lanolina e seus derivados, peridroesqualeno e ésteres saturados, palmitato de etila, palmitato de isopropila, miristatos de alquila tais como miristato de 35 isopropila, miristato de butila e miristato de decila, estearato de hexila, ésteres de triglicerídeos, triglicerídeos de ácido octanóico e decanóico,

ricinoleato de cetila, octanoato de estearila (óleo de Purcellin), ácidos graxos, alcoóis polihídricos, derivados de poliéter, monoglicerídeos de ácido graxo, polietilenoglicol, propilenoglicol, etoxi éter sulfonatos de alquila, sulfatos de alquila e amônio, sabões de ácidos graxos e poliisobuteno hidrogenado, e misturas de ceras e óleos.

As composições para administração tópica podem ser formuladas em inúmeras formas. Contudo, a composição pode freqüentemente tomar a forma de uma solução, aquosa ou oleosa ou dispersão ou emulsão ou um gel ou um creme. Uma emulsão pode ser uma emulsão óleo em água ou uma emulsão água em óleo.

A fase oleosa de emulsões óleo em água ou água em óleo pode compreender, por exemplo, a) óleos hidrocarbonetos tais como óleos minerais ou de parafina; b) ceras tais como cera de abelha ou cera de parafina; c) óleos naturais tais como óleo de girassol, óleo de semente de damasco, óleo de karitê ou óleo de jojoba; d) óleos de silicone tais como dimeticone, ciclometicone ou cetildimeticone; e) ésteres de ácidos graxos tais como palmitato de isopropila, miristato de isopropila, dioctilmaleato, oleato de glicerila e isononanoato de cetoestearila; f) alcoóis graxos tais como álcool de cetila ou álcool de estearila e misturas destes (por exemplo, álcool de cetearila); g) éteres de polipropilenoglicol ou polietilenoglicol, por exemplo, PPG-14 éter de butila; ou h) misturas dos mesmos.

Os emulsificantes usados podem ser qualquer emulsificante conhecido do estado da técnica para uso em emulsões água em óleo ou óleo em água. Emulsificantes cosmeticamente aceitáveis conhecidos incluem: a) sesquioleatos, tais como sesquioleato de sorbitano, disponível comercialmente, por exemplo, sob o nome comercial Arlacel 83 (ICI), ou poligliceril-2-sesquioleato; b) ésteres etoxilados de derivados de óleos naturais tais como o éster polietoxilado de óleo de

- castor hidrogenado, disponível comercialmente, por exemplo, sob o nome comercial Arlacel 989 (ICI); c) emulsificantes de silicone, tais como polióis de silicone disponíveis comercialmente, por exemplo, sob o nome comercial ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG); d) emulsificantes aniônicos, tais como sabões de ácido graxo, por exemplo, estearato de potássio e sulfatos de ácidos graxos, por exemplo, cetostearyl sulfato de sódio disponível comercialmente sob o nome comercial Dehydag (Henkel); e) alcoóis graxos etoxilados, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome comercial Brij (ICI); f) ésteres de sorbitano, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome comercial Span (ICI); g) ésteres de sorbitano etoxilados, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome comercial Tween (ICI); h) ésteres de ácido graxo etoxilados, tais como estearatos etoxilados, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome de marca Myrj (ICI); i) mono-, di- e triglicerídeos etoxilados, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome comercial Labrafil (Alfa Chem.); j) ceras auto-emulsificantes não iônicas, por exemplo, a cera disponível comercialmente sob o nome comercial Polawax (Croda); k) ácidos graxos etoxilados, por exemplo, os emulsificantes disponíveis comercialmente sob o nome comercial Tefose (Alfa Chem.); l) ésteres de metilglucose tais como diestearato de metilglucose poliglicerol-3 disponível comercialmente sob o nome comercial Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt); ou m) misturas dos mesmos.

Géis para administração tópica podem ser aquosos ou não aquosos. Géis aquosos são preferidos. O gel irá conter um agente espessante ou um agente gelificante para dar viscosidade suficiente ao gel. Uma variedade de agentes espessantes pode ser utilizada, de acordo com a natureza do transportador líquido e a viscosidade necessária, e esses são enumerados doravante. Um

espressante particularmente adequado é um copolímero de ácido táurico acrilóil dimetil (ou um sal do mesmo), preferencialmente um copolímero desse monômero com outro monômero vinílico. Por exemplo, o agente expressante é um

5 copolímero de um sal de ácido táurico acrilóil dimetil com outro monômero vinílico. O sal pode ser um sal de um metal alcalino do grupo I, mas é mais preferivelmente um sal de amônio. Exemplos de copolímeros agentes expressantes adequados são: i) copolímero acrilóil dimetil

10 taurato de amônio I pirrolidona de vinila, isto é, um copolímero de acrilóil dimetil taurato de amônio e pirrolidona de vinila (1-vinil-2-pirrolidona).

A composição pode, adicionalmente, compreender agentes ativos de cuidado da pele, os quais são bem

15 conhecidos no estado da técnica, e que podem ser eficazes no auxílio do funcionamento normal da pele. Um grupo de composições preferidas compreende proteína de leite hidrolisada para regular a produção de sebo.

A composição pode, adicionalmente, compreender

20 outros componentes, os quais serão bem conhecidos dos peritos na especialidade, tais como emolientes, umectantes, sais estabilizantes de emulsão, preservantes, agentes quelantes ou agentes de seqüestro (sequestrantes), abrasivos, antioxidantes,

25 estabilizantes, agentes de ajuste do pH, surfactantes, espessantes, diluentes, perfumes e corantes.

As formulações tópicas podem incluir, desejavelmente, um composto que aumente a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele, ou

30 outras áreas afetadas. Exemplos de potenciadores de penetração dérmica incluem dimetilsulfóxido e análogos relacionados.

SÍNTESE DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

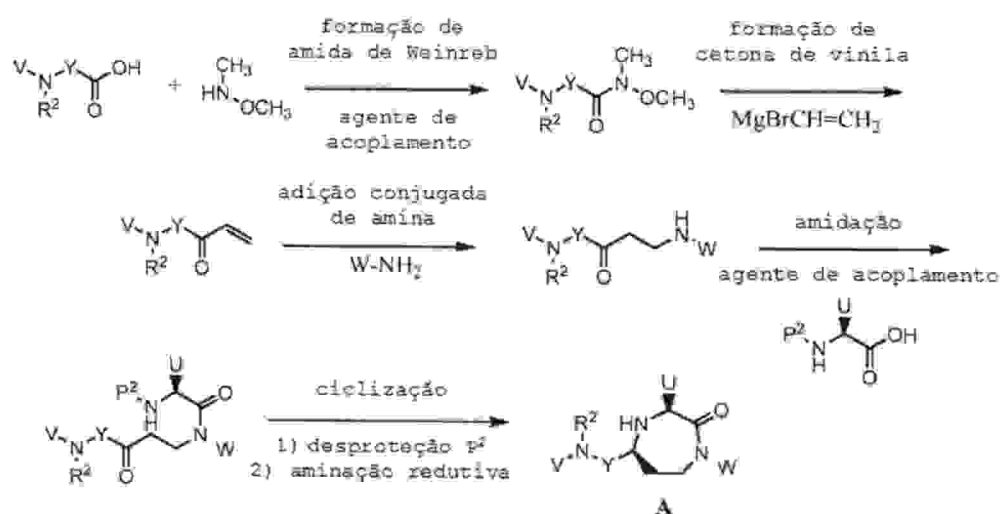
A via sintética geral para os produtos reivindicados

35 procede através do intermediário-chave A, produzido como indicado nos Esquemas 1 ou 2.

No Esquema 1, um derivado de aminoácido $V-N(R^2)-Y-$

CO₂H (V = R¹X ou um grupo protetor amina P¹) é convertido numa amida de Weinreb, através da ativação do grupo carboxila e amidação com N-metil metoxiamina. A adição de um reagente vinila de Grignard produz uma aminoalquil
 5 vinil cetona, a qual sofre adição conjugada pelo componente amina R⁶R⁷R⁸C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH₂ (apresentado como WN₂ para simplificação). A amina secundária resultante é acilada em condições padrão de acoplamento de peptídeo com o aminoácido protegido, P²-NHCH(U)-CO₂H, onde U
 10 representa quer a cadeia lateral ZR⁴ final, uma cadeia lateral final protegida ZR⁴-P³, quer um precursor que requiere modificação química para formar a cadeia lateral ZR⁴ final. Desproteção do grupo protetor P² é seguida por aminação redutiva intramolecular da cetona, usando
 15 condições de redução padrão, tais como catalisador H₂/Pd, NaBH₄, NaBH₃CN ou NaBH(OAc)₃, formando o intermediário chave **A**. Se Y = CH₂ ou CH₂CH₂, **A** é formado como o diastereômero predominante. Se V = R¹X e U = ZR⁴, **A** é o produto final.

20 **Esquema 1: Síntese do intermediário A através de aminação redutiva intramolecular**



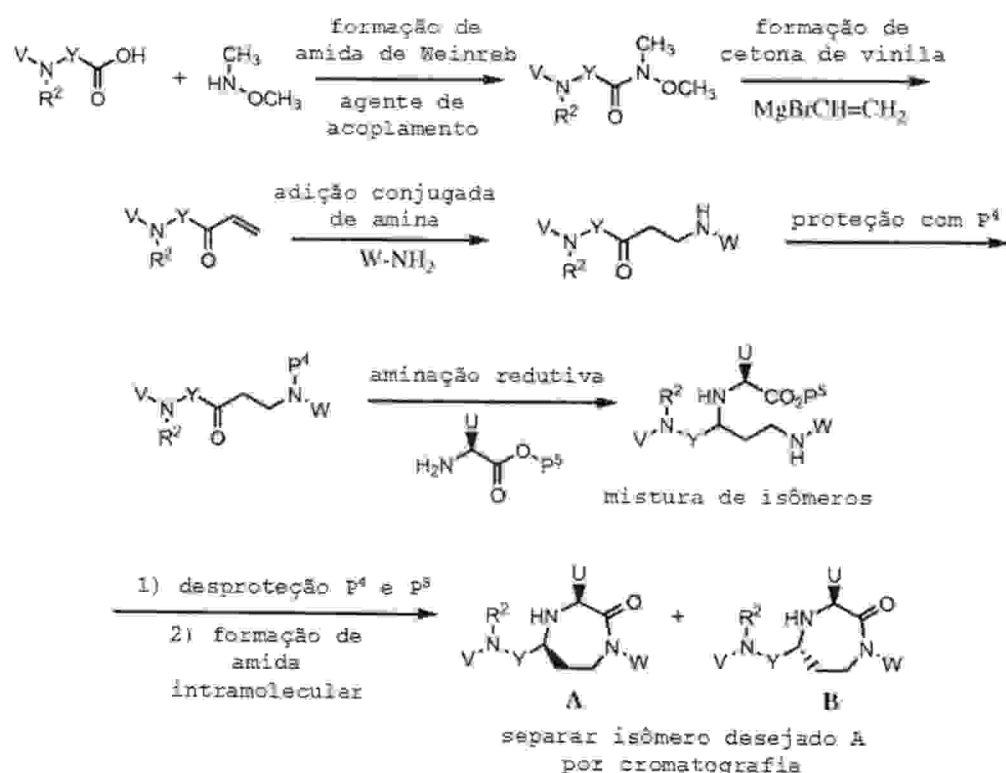
em que U = ZR⁴, uma forma protegida deste ou um precursor
 25 deste, V = P¹ ou R¹X, e W = R⁶R⁷R⁸C(CR^{5a}R^{5b})_r- produto final

se $V = R^1X$, $U = ZR^4$

No Esquema 2, uma via alternativa para o intermediário **A** desejado começa com a mesma formação de amida de Weinreb, adição de vinila de Grignard e adição conjugada de amina. Nesse ponto, a amina secundária é protegida com um grupo protetor de amina P^4 . A cetona é depois aminada em condições redutoras com um aminoéster protegido, $H_2NCH(U)-CO_2P^5$, produzindo uma mistura de diastereômeros que são transportados para os próximos passos da reação. O sistema de anel é gerado através de desproteção dos grupos protetores P^4 e P^5 , seguido de formação de ligação amina usando reagentes de acoplamento peptídico padrão. Alternativamente, o grupo protetor P^4 é removido e a ciclização é atingida através de ciclização térmica ou induzida por base com o éster protegido P^5 . A ciclização produz uma mistura de dois diastereômeros, **A** e **B**, dos quais os diastereômeros **A** preferidos podem ser separados por cromatografia.

20

Esquema 2: Síntese do intermediário A através de aminação redutiva intramolecular

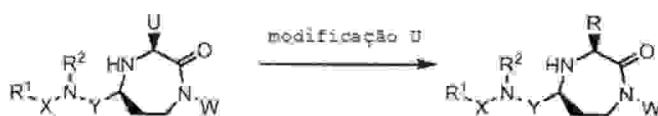


em que $U = ZR^4$, uma forma protegida deste ou um precursor deste, $V = P^1$ ou R^1X , e $W = R^6R^7R^8C(CR^{5a}R^{5b})_2$ - produto final se $V = R^1X$, $U = ZR^4$

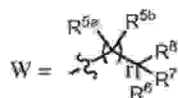
O intermediário chave A pode ser o produto final se $U = ZR^4$ e $V = R^1X$, mas de outro modo é convertido no produto final, tal como ilustrado nos Esquemas 3, 4 e 5.

No Esquema 3, onde $V = R^1X$, o produto final é obtido pela modificação da cadeia lateral de U , tal como remoção de um grupo protetor P^3 , ou remoção de um grupo protetor P^3 seguido de modificação química adicional.

Esquema 3: $V = R^1X$

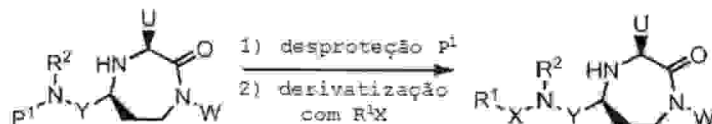


A: $V = R^1X$

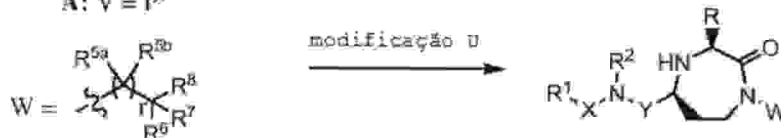


No Esquema 4, onde $V = P^1$, o produto final é obtido através da remoção do grupo protetor P^1 seguida da introdução do substituinte R^1X . Se $U = ZR^4$, isto produz um produto final. Alternativamente, a cadeia lateral de U é depois modificada para produzir o grupo ZR^4 final, tal como no Esquema 3.

Esquema 4: $V = P^1$



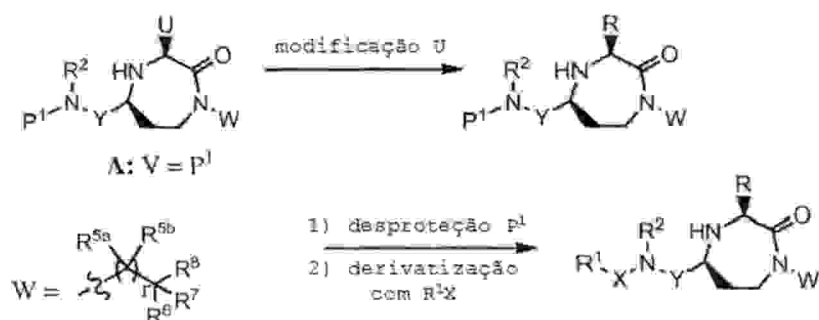
A: $V = P^1$



No Esquema 5, em que $V = P^1$, o produto final é obtido primeiro através da modificação da cadeia lateral de U para produzir o grupo ZR^4 final, tal como no Esquema

3. Isto é seguido pela remoção do grupo de proteção P^1 , seguida da introdução do substituinte R^1X .

Esquema 5: $V = P^1$



Também é possível modificar o substituinte W, se desejado, durante estas seqüências de reação.

Exemplos

Os seguintes exemplos devem ilustrar as formas de realização divulgadas e não devem ser considerados como uma limitação das mesmas. Compostos adicionais, outros que não os descritos a seguir, podem ser preparados usando os seguintes esquemas de reação descritos como discutido anteriormente ou variações ou modificações apropriadas destes. Todos os materiais de partida descritos nos Exemplos abaixo estão disponíveis comercialmente ou são facilmente sintetizados pelos peritos na especialidade.

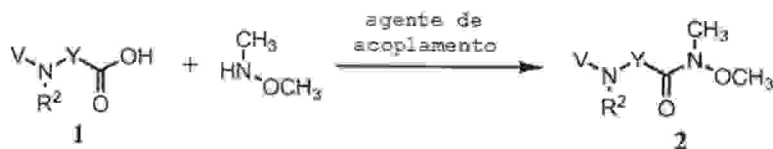
Instrumentação

As análises de HPLC foram realizadas num sistema de purificação Agilent série 1100 com uma coluna analítica de HPLC Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50 x 2.00 mm, com detecção pico por UV. A análise padrão empregou uma taxa de fluxo de 1 mL/min de ácido trifluoroacético (TFA) a 0,05% em água (Solvente A) e TFA a 0,05% em 90:10 acetonitrila:água (Solvente B), usando um gradiente de 5% B (inicial) a 95% B ao longo de 9 min. Os espectros de massa foram realizados num espectrômetro de massa triplo quadrupolo Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS e analisados por espectrometria de massa por spray ionizante (ISMS). HPLC à escala preparativa foi realizado

num sistema de HPLC Waters Delta Prep 3000, com detecção de pico por UV (detector de absorbância sintonizável modelo Waters 486), usando colunas de HPLC Phenomenex Luna 10 μ C5 100A, 250 x 21,20 mm (escala 20 mg), Phenomenex Luna 15 μ C8(2) 100A, 250 x 30,00 mm (escala 50 mg), ou Phenomenex Luna 15 μ C8(2) 100A, 250 x 50,00 mm (escala 100 mg). O sistema de solvente empregou vários gradientes de TFA 0,05% em água (Solvente A) e 0,05% TFA em 90:10 acetonitrila:água (Solvente B).

- Os seguintes Exemplos 1 a 6 fornecem procedimentos sintéticos gerais que podem ser seguidos para realizar as transformações descritas nos Esquemas 1 a 5. Com o intuito de fazer produtos finais diferentes usando esses procedimentos, é necessário variar um grupo de variáveis no material de partida ou variar um grupo de variáveis em um dos reagentes, dependendo da natureza da reação. Será evidente para um leitor com conhecimento na área, a partir de uma leitura dos procedimentos gerais, como variar quer o material de partida, quer os reagentes usados no procedimento para produzir produtos finais diferentes. Adicionalmente, dependendo dos materiais de partida e dos reagentes, pode ser necessário e/ou desejável fazer ligeiras modificações aos procedimentos gerais descritos, para providenciar a síntese mais fácil do produto final desejado.

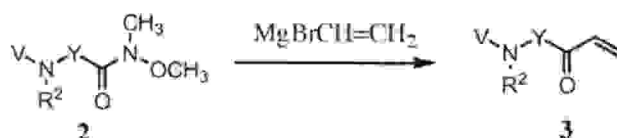
Exemplo 1 - Procedimento geral - Formação de Amida de Weinreb



- O reagente BOP (100 mmol) e di-isopropiletilamina (DIPEA) (100 mmol) são adicionados a uma solução agitada do aminoácido (**1**) (100 mmol) em diclorometano (DCM) (100 mL). A solução é depois agitada à temperatura ambiente durante 10 min, antes da adição de uma solução pré-

misturada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (100 mmol) e DIPEA (100 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é então removido por evaporação rotativa e o resíduo é tomado em acetato de etila (EtOAc) (200 mL). A fase orgânica é então lavada com HCl 1 N (3 x 100 mL), H₂O (3 x 100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL) e solução salina (1 x 10 mL). A fase orgânica é então seca (MgSO₄) e o EtOAc é removido para produzir a amida de Weinreb (2) na forma de um sólido branco ou de um óleo.

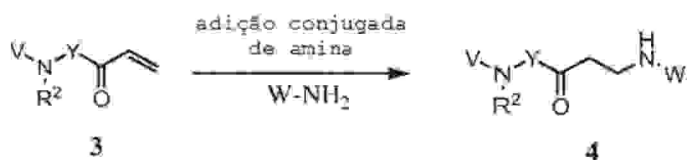
Exemplo 2 - Procedimento geral - Adição de Vinila Grignard à Amida de Weinreb para formar cetonas α,β -insaturadas de fórmula (3)



À amida de Weinreb (2) (15 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C é adicionado brometo de vinilmagnésio (45 mmol) em THF (45 mL). A reação é agitada durante 2 horas e monitorizada por HPLC. A reação é depois parada adicionando-a a uma mistura de gelo e HCl 1 M (200 mL). A mistura aquosa é extraída com DCM (3 x 100 mL) e as camadas orgânicas são combinadas e lavadas com HCl 1 M (2 x 200 mL) e H₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica é seca (MgSO₄) para providenciar uma solução da cetona α,β -insaturada (3). A cetona α,β -insaturada (3) pode ser isolada por evaporação rotativa ou pode ser usada em solução sem purificação adicional. Se a intenção é usar a cetona α,β -insaturada (3) em solução, o volume é reduzido para 100 mL por evaporação rotativa, e armazenado para usar mais tarde.

Exemplo 3 - Procedimento geral - Adição Conjugada de Amina às cetonas α,β -insaturadas (3) para produzir compostos de fórmula (4)

10

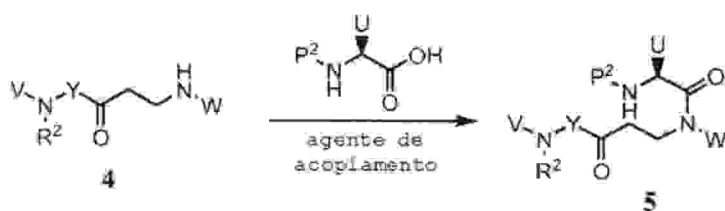


15

À amina $\text{W}-\text{NH}_2$ (7,4 mmol) em DMC (10 mL), é adicionada uma solução da cetona α,β -insaturada **(3)** (5,7 mmol) em DCM (50 mL). A solução é agitada à temperatura ambiente durante 15 min, ou até que a análise indique que todo **(3)** foi consumido. A solução do composto **(4)** é imediatamente usada sem purificação para a reação subsequente.

20

Exemplo 4 - Procedimento geral - Acilação de Aminocetona (4)



25

O aminoácido $\text{P}^2-\text{NHCH}(\text{U})-\text{CO}_2\text{H}$ (15 mmol) e DIC (15 mmol) é adicionado a uma solução de DCM contendo 10 mmol do aduto de ligação conjugada **4**. A reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é removido por evaporação rotativa e o resíduo é então sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel, usando éter de petróleo:EtOAc para dar **5**.

30

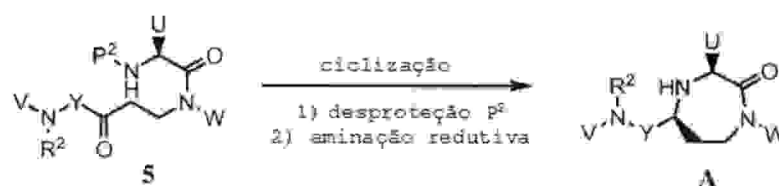
Como alternativa, o DIC pode ser substituído por HATU (15 mmol) e DIPEA (15 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é removido por evaporação rotativa e o resíduo é tomado em EtOAc (100 mL). A camada orgânica é lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (2 x 100 mL), solução de cloreto de amônio saturada (2 x 100 mL) e solução salina (2 x 100 mL). A fase orgânica é seca e o solvente é removido em condições de pressão reduzida. O resíduo é

35

sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel usando éter de petróleo:EtOAc para dar **5**.

Exemplo 5 - Procedimento geral - Desproteção de P² e Ciclização

5



O procedimento adotado para a remoção do grupo protetor P² irá variar dependendo da natureza exata do grupo protetor. Como será apreciado por um leitor com conhecimento na especialidade, um grande número de grupos protetores possíveis pode ser usado e o perito na especialidade será facilmente capaz de determinar o procedimento adequado para a remoção de qualquer grupo protetor particular, a partir dos procedimentos conhecidos no estado da técnica. Contudo, com o intuito de assistir o leitor, são fornecidos procedimentos gerais para a remoção dos grupos protetores mais comuns.

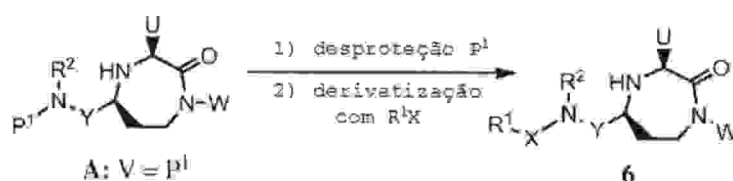
P² = Fmoc: Ao composto **5** (2 mmol) em DCM (3 mL), é adicionado dietilamina (20 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietilamina são então removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetoxiborohidreto de sódio (3 mmol) são então adicionados, e a reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A fase orgânica é lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (25 mL), seca (MgSO₄) e o DCM é removido para gerar o produto **A** ciclizado. Esse pode ser purificado por cromatografia flash em sílica gel ou usado sem purificação.

P² = Boc: Ao composto **5** (2 mmol) em DCM (3 mL) é adicionado TFA (3 mL) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O DCM e TFA são depois removidos por evaporação rotativa. O DCM (5 mL) e triacetoxiborohidreto de sódio (3 mmol) são então

adicionados, e a reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A fase orgânica é lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (25 mL), seca (MgSO_4) e o DCM é removido para dar o produto **A** ciclizado. Esse pode ser purificado por cromatografia flash em sílica gel ou usado sem purificação.

$\text{P}^2 = \text{Cbz}$: Uma mistura de **5** bruto (1 mmol) e Pd/C 5% (200 mg) em 2-propanol (15 mL) é agitada à temperatura ambiente na presença de hidrogênio (30 psi) durante 24 horas. A mistura é depois filtrada através de um bloco de Celite e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para resultar num produto bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (100% EtOAc) pode ser usada para gerar **A**.

Exemplo 6 - Procedimento geral - Desproteção de P^1 e Derivatização com R^1X



O procedimento adotado para a remoção do grupo protetor P^1 irá depender da natureza exata do grupo protetor. Tal como será apreciado pelo leitor com conhecimento na especialidade, um grande número de grupos protetores possíveis pode ser usado e o perito na especialidade será facilmente capaz de determinar o procedimento adequado para a remoção de qualquer grupo protetor particular, a partir dos procedimentos conhecidos no estado da técnica. Contudo, com o intuito de assistir o leitor, são fornecidos procedimentos gerais para a remoção dos grupos protetores mais comuns.

Desproteção, $\text{P}^1 = \text{Cbz}$:

Ao produto **A** ciclizado (1 mmol) em metanol (5 mL) é adicionado Pd/C catalítico. A reação é agitada sob

atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação é filtrada através de Celite e o metanol é removido por evaporação rotativa para gerar a amina livre. A amina pode ser usada na próxima reação sem purificação.

Desproteção, $P^1 = \text{Boc}$:

Ao produto **A** ciclizado (1 mmol) em DCM (1 mL) é adicionado TFA (1 mL) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente é removido por evaporação rotativa para gerar o sal de amina TFA, o qual pode ser usado na reação seguinte sem purificação.

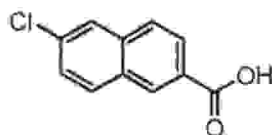
Desproteção, $P^1 = \text{Alloc}$:

Ao produto **A** ciclizado (1 mmol) em DCM (6 mL) é adicionado ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,2 mmol) e tetrakis trifenilfosfina paládio (10 mg). A reação é evacuada e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM é removido em condições de pressão reduzida para gerar a amina em forma bruta, a qual pode ser usada na reação seguinte sem purificação.

Derivatização com R^1X quando $X = C(=O)$:

À amina livre (1 mmol) em DCM (5 mL) é adicionado DIPEA (1 mmol), reagente BOP (1,5 mmol) e componente ácido R^1CO_2H (1,5 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa e HPLC preparativa resultam no aduto purificado.

Exemplo 7 - Síntese do Composto 7 ácido 6-cloro-2-naftóico



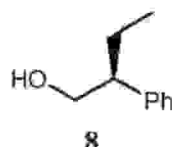
7

ácido 6-cloro-2-naftóico

Uma suspensão de ácido 6-cloro-2-naftóico (3,0 g, 11,47 mmol), CuCl (11,7 g, 114,64 mmol) e CuI (2,19 g, 11,50 mmol) e DMF desgaseificado (45 mL) foi aquecida até

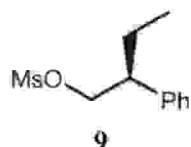
refluxo em argônio no escuro durante 4 horas. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, a solução foi decantada em H₂O (200 mL) e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com H₂O (4 x 500 mL) depois solução salina (1 x 500 mL), secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida até completamente secas. O resíduo foi triturado com CH₃CN e o sólido obtido foi então re-cristalizado de EtOAc para gerar o produto puro **7** (2,2 g, 93%) na forma de um sólido quase branco. HPLC *t_R* 6,47 min.

Exemplo 8 - Síntese do Composto 8 (S)-2-fenilbutanol



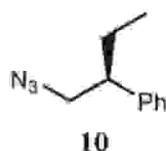
A uma solução de borohidreto de sódio (2,36 g, 62,4 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de ácido (S)-2-fenilbutírico (4,27 g, 26,0 mmol) em THF (40 mL), lentamente, a 0°C. A mistura foi agitada até parar a evolução do gás. A solução de iodo (6,60 g, 26,0 mmol) em THF (40 mL) foi então adicionada lentamente a 0°C. Após a adição, a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A solução de reação foi então lentamente vertida numa solução de HCl 1 N (280 mL) e a mistura resultante foi diluída com EtOAc (250 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (150 mL x 3) e as camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com NaHCO₃ saturado (aq.), Na₂S₂O₃ 0,5 M (aq) e solução salina. A solução orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto final bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (éter de petróleo:EtOAc 4:1) produziu o produto desejado **8**, na forma de um óleo incolor, em rendimento quantitativo. HPLC *t_R* 5,24 min.

Exemplo 9 - Síntese do Composto 9 (S)-1-mesiloxi-2-fenilbutano



A uma mistura de **8** (3,9 g, 26,0 mmol) e trietilamina
 5 (5,5 mL, 39,5 mmol) em DCM (90 mL) foi adicionada uma
 solução de cloreto de metanosulfonila (4,47 g, 39,0 mmol)
 em DCM (30 mL), lentamente, a 0°C. Após a adição, a
 mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura
 ambiente, e agitada durante 2 horas. HCl 1 N (70 mL) foi
 10 então adicionado à mistura anterior e a solução aquosa
 foi extraída com DCM (1 x 70 mL). As fases orgânicas
 combinadas foram lavadas com solução salina (150 mL),
 secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de
 pressão reduzida para gerar o produto bruto **9**, na forma
 15 de um óleo incolor. Este produto bruto foi usado no passo
 seguinte sem purificação adicional. HPLC *t_R* 6,48 min.

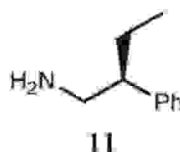
Exemplo 10 - Síntese do Composto 10 (S)-1-azido-2-fenilbutano



20 Uma suspensão de mesilato **9** (5,93 g, 26,0 mmol) e
 azida de sódio (5,7 g, 78,0 mmol) em DMF (60 mL), foi
 aquecida a 85°C durante 3 horas. Após arrefecimento até a
 temperatura ambiente, a mistura foi diluída com H₂O (200
 mL) e extraída com EtOAc (250 mL). A camada orgânica foi
 25 então lavada com H₂O (4 x 150 mL), seguida de solução
 salina (150 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em
 condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto.
 Purificação por cromatografia flash em sílica gel (100%
 éter de petróleo como eluente) gerou o produto azida **10**

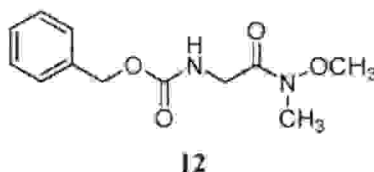
puro (4,03 g, 88%) na forma de um óleo incolor. HPLC t_R 7,67 min.

Exemplo 11 - Síntese do Composto 11 (S)-2-fenilbutilamina



5 Uma mistura de azida **10** (4,0 g, 22,8 mmol) e catalisador de Lindlar (1,5 g) em EtOAc (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente em H_2 (40 psi) durante a noite. A mistura foi então filtrada através de um bloco
10 de Celite e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **11** (3,4 g, 100%) na forma de um óleo amarelado. Este produto bruto foi usado para as reações de adição conjugada sem purificação adicional. MS (ESI) 150 (M+1); HPLC t_R 1,84
15 min.

Exemplo 12 - Síntese do Composto 12 benzil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato



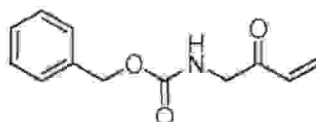
benzil 2-

(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato

20 A Cbz-glicina (10 g, 47,8 mmol, Aldrich) em DCM (100 mL) foi adicionado reagente BOP (21,5 g, 48,6 mmol) e DIPEA (6,5 mL, 46,0 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 min, hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,9 g, 50,2 mmol) e DIPEA (6,5 mL,
25 46,0 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi tomado em EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (3 x 100

mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 100 mL), H₂O (3 x 100 mL), ácido clorídrico 1 M (3 x 100 mL), solução salina (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e o EtOAc foi removido para gerar a amida de Weinreb **12**, na forma de um sólido branco (7,78 g, 64%).

Exemplo 13 - Síntese do Composto 13 benzil 2-oxobut-3-enilcarbamato

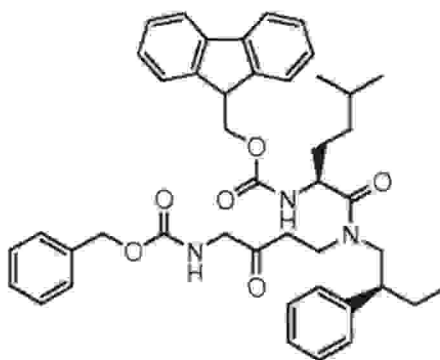


13

benzil 2-oxobut-3-enilcarbamato

À amida de Weinreb **12** (3,89 g, 15,42 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C, foi adicionado brometo de vinilmagnésio (45 mmol) em THF (45 mL). A reação foi agitada durante 2 horas e monitorizada por HPLC. A reação foi adicionada a uma mistura de gelo e ácido clorídrico 1 M (200 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 mL) e lavada com ácido clorídrico 1 M (2 x 200 mL) e H₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e o volume foi reduzido para 100 mL por evaporação rotativa. A cetona α,β -insaturada **13** foi armazenada e usada em solução sem purificação.

Exemplo 14 - Síntese do Composto 14 (S)-9-fluorenilmetil 7-[(S)-2-fenilbutil]-2-metil-15-fenil-6,10,13-trioxo-14-oxa-7,12-diazaoctadecan-5-ilcarbamato



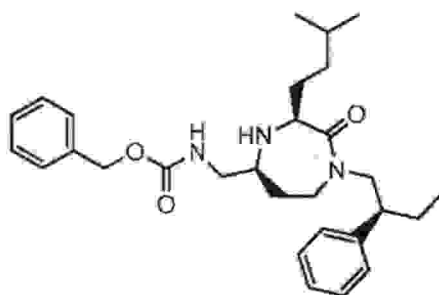
14

(S)-9-fluorenilmetil 7-[(S)-2-fenilbutil]-2-metil-15-fenil-6,10,13-trioxo-14-oxa-7,12-diazaoctadecan-5-ilcarbamato

A (S)-fenilbutilamina (0,14 g, 0,9 mmol) em DCM (3 mL), foi adicionada a cetona α,β -insaturada **13** (0,9 mmol) em DCM (7,5 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, Fmoc-L-Homoleucina (0,4 g, 1,09 mmol) e
 5 DIC (0,18 mL, 1,16 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, 1:1 a 0:1 éter de petróleo/EtOAc) para gerar **14** (0,54 g, 84%).

10

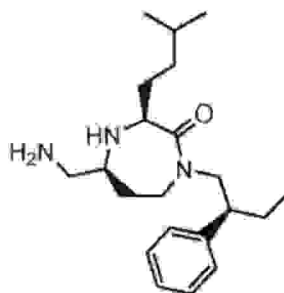
Exemplo 15 - Síntese do Composto 15 benzil ((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-(((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato

**15**

benzil ((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-(((S)-2-fenilbutil)-
 15 1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona)

Ao Composto **14** (0,54 g, 0,75 mmol) em DCM (3 mL), foi adicionado dietilamina (1,5 mL, 14,5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietilamina foram removidos por evaporação rotativa.
 20 DCM (5 mL) e triacetoxiborohidreto de sódio (0,2 g, 0,94 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL),
 25 seca (sulfato de magnésio) e o DCM foi removido para gerar o produto ciclizado, o qual foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, éter de petróleo:EtOAc) para gerar 0,32 g (89%) de **15**.

Exemplo 16 - Síntese do Composto 16 (3S,5S)-5-(aminometil)-3-isopentil-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



16

(3S,5S)-5-(aminometil)-3-isopentil-1-((S)-2-fenilbutil)-
1,4-diazepan-2-ona

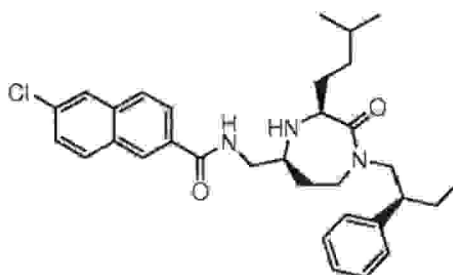
5

Ao produto ciclizado **15** (0,32 g, 0,67 mmol) em metanol (5 mL), foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada em atmosfera de hidrogênio durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **16** (0,23 g, 100%), a qual foi utilizada no passo seguinte sem purificação.

10

Exemplo 17 - Síntese do Composto 17 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

15



17

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

À amina **16** (0,12 mg, 0,34 mmol) em DCM (1 mL), foi adicionado DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol), reagente BOP (0,16 g, 0,36 mmol) e ácido 6-cloro-2-naftóico (0,07 g, 0,34 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido em condições de

20

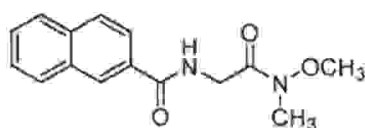
vácuo elevado, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 32,0 g (18%) de **17**, na forma de um sal de TFA. O sal de TFA (30 mg) em DCM (15 mL) foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL). O DCM foi removido e HCl 1 M (2 mL) e acetonitrila (2 mL) foram adicionados. A remoção do solvente por liofilização gerou 24 mg de **17** na forma de sal de HCl. MS (ESI) 534,4 (M+1); HPLC t_R 7,64 min.

NMR: 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,08-7,75 (m, 5H), 7,41 (dd, $J=8,8$, 2,0Hz, 1 H), 7,32-7,13 (m, 5H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 1 H), 3,23-3,12 (m, 3H), 2,88-2,82 (m, 1 H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,51-1,47 (m, 1 H), 0,90-0,83 (m, 3H), 0,81-0,76 (m, 9H).

NMR: ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 167,6, 142,4, 135,5, 133,7, 130,8 (2C), 130,6, 128,7 (2C), 128,3, 128,0 (2C), 127,8, 127,6, 127,4, 126,9, 126,4, 125,1, 56,6, 46,7, 46,5, 35,3, 32,2, 29,6, 28,9, 28,0, 26,6, 22,9, 22,6, 22,3, 14,3, 12,1

UV: λ_{max} = 235 nm, ϵ = 34100; λ_2 = 287 nm, ϵ = 5750

Exemplo 18 - Síntese do Composto 18 N-(2 (metoxi (metil) amino) -2-oxoetil) -2-naftamida



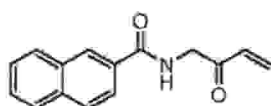
18

N-(2 (metoxi (metil) amino) -
2-oxoetil) -2-naftamida

A uma mistura de ácido 2-naftóico (5,8 g, 33,7 mmol), 2-amino-N-metoxi-N-metilacetamida (amida de Weinreb Gly; preparada a partir de amida de Weinreb Boc-Gly **27** tal como no procedimento alternativo do Exemplo 22) (3,8 g, 32,1 mmol) e DIPEA (12,0 mL, 68,9 mmol) em DCM (70 mL), foi adicionado BOP (14,9 g, 33,7 mmol) numa porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora, depois solução aquosa saturada de

NaHCO₃ foi adicionada. A camada orgânica foi lavada com solução salina (5 x 60 mL) e HCl 1 N (2 x 30 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **18**, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 19 - Síntese do Composto 19 N-(2 (metoxi (metil) amino) -2-oxoetil) -2-naftamida



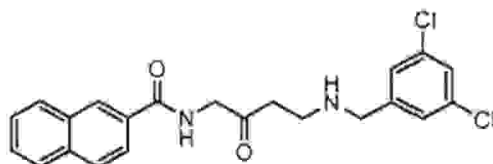
19

N-(2-oxobut-3-enil)-2-naftamida

A uma solução **18** (3,5 g, 12,85 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionada uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1 M, 31 mL), lentamente, a 0°C. Após a adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois foi vertida numa solução de HCl 1 N gelada (50 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 80 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida para gerar a cetona α,β -insaturada **19**.

MS (ESI) 240 (M+1); HPLC t_R 5,46 min

Exemplo 20 - Síntese do Composto 20 N-(4-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida



20

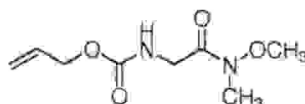
N-(4-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida

A uma solução de 3,5-diclorobenzilamina (12 mg, 0,068 mmol) em DCM (0,2 mL), foi adicionada uma solução da cetona α,β -insaturada **19** (13 mg, 0,054 mmol) em DCM (0,5 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada até toda a cetona α,β -insaturada ter sido

consumida (no espaço de uma hora) e depois usada para as reações de acilação/ciclização sem purificação. MS (ESI) 415 (M+1); HPLC t_R 6,00 min.

Exemplo 21 - Síntese do Composto 21

5 **2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alila**



21

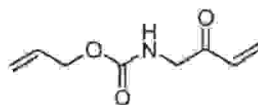
2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alila

À Alloc-glicina (1,45 g, 9,1 mmol) em DMC (20 mL) foi adicionado reagente BOP (3,3 g, 7,46 mmol) e DIPEA (1,5 mL, 10,7 mmol). Após agitação, à temperatura ambiente durante 10 min, hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,8 g, 8,2 mmol) e DIPEA (1,5 mL, 10,7 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DMC foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi tomado em EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 x 100 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 50 mL), H₂O (3 x 50 mL), ácido clorídrico 1 M (3 x 50 mL), solução salina (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e o EtOAc foi removido para gerar a amida de Weinreb **21**, na forma de um sólido branco (0,43 g, 23%).

Alternativamente, o tert-butil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato **27** (amida de Weinreb Boc-Gly, 1,4 g, 6,4 mmol) em DCM (5 mL) e TFA (3 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida, seguido de adição de DCM (20 mL) e depois DIPEA até a solução se tornar básica. A solução foi arrefecida para 0°C e cloroformato de alila foi adicionado (1,4 mL, 13,2 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi neutralizada com ácido clorídrico 1 M e extraída com EtOAc. O EtOAc foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel usando éter de

petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), gerando a amida de Weinreb **21** (0,86 g, 66%).

Exemplo 22 - Síntese do Composto 22 2-oxobut-3-enilcarbamato de alila

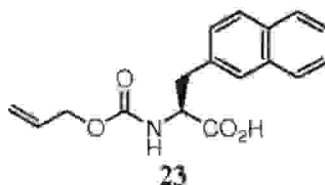


22

5 2-oxobut-3-enilcarbamato de alila

À amida de Weinreb **21** (0,43 g, 2,1 mmol) em DCM (5 mL) a 0°C, foi adicionado brometo de vinilmagnésio (10 mmol) em THF (10 mL). A reação foi agitada durante 2 horas e monitorizada por HPLC. A reação foi adicionada a
10 uma mistura de gelo e ácido clorídrico 1 M (100 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e lavada com ácido clorídrico 1 M (2 x 100 mL) e H₂O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e o volume foi reduzido para 50 mL por evaporação rotativa. A cetona α,β-
15 insaturada **22** foi armazenada e usada em solução sem purificação adicional.

Exemplo 23 - Síntese do Composto 23 ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanóico



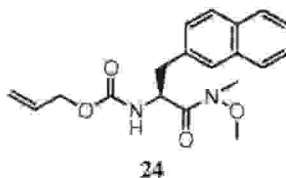
23

20 ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanóico

A uma mistura agitada de hidrocloreto de L-3-(2-naftil)alanina (5,0 g, 19,8 mmol), Na₂CO₃ (7,3 g, 69,3 mmol) e 1,4-dioxano (30 mL) em H₂O (50 mL) foi adicionado alilcloroformato (2,1 mL, 19,8 mmol) a 0°C. A mistura
25 resultante foi agitada durante 16 horas, depois concentrada em condições de pressão reduzida. O resíduo foi diluído com etilacetato (50 mL) e acidificado para pH 2, a 0°C. A fase aquosa foi extraída com etilacetato (3 x 20 mL), a camada orgânica combinada foi lavada com H₂O

(50 mL) e solução salina (20 mL), seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar Alloc-2Nal-OH **23** na forma de um óleo incolor (5,8 g, 97%), o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. HPLC t_R 6,60 min.

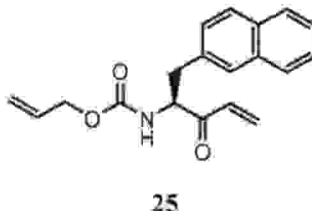
Exemplo 24 - Síntese do Composto 24 (S)-alil 1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato



(S)-alil 1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato

A uma mistura agitada do ácido **23** (5,84 g, 19,5 mmol), DIPEA (3,7 mL, 2,09 mmol) e BOP (8,63 g e 19,5 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada uma solução pré-misturada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,9 g, 19,5 mmol) e DIPEA (7,3 mL, 41,6 mmol) em DCM (10 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 horas, a mistura de reação foi lavada com HCl 1 N (3 x 60 mL), H_2O (3 x 60 mL), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 60 mL) e solução salina (60 mL), seca em MgSO_4 . Purificação por cromatografia em sílica gel usando etilacetato 20% em éter de petróleo como eluente gerou a amida de Weinreb **24** (4,83 g, 71%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) 343 (M+1); HPLC t_R 7,07 min.

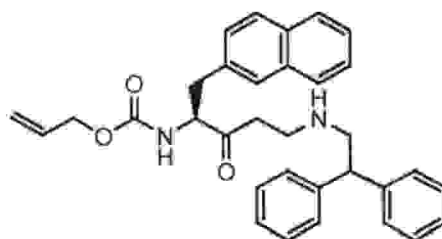
Exemplo 25 - Síntese do Composto 25 (S)-alil 1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato



(S)-alil 1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato
A 0°C, uma solução de brometo de vinilmagnésio em

THF (11,5 mL, 1 M) foi adicionada numa porção a uma amida de Weinreb **24** (1,58 g, 4,62 mmol) na presença de nitrogênio, com agitação. A mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 horas, e vertida numa mistura de HCl 1 N / gelo (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 mL), o extrato de DCM combinado foi lavado com HCl 1 N (50 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) e solução salina (20 mL), seco em MgSO₄. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida produzindo a cetona α,β -insaturada **25** (1,14 g, 80%), o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 310 (M+1); HPLC t_R 7,51 min.

Exemplo 26 - Síntese do Composto 26 (S)-alil 5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato

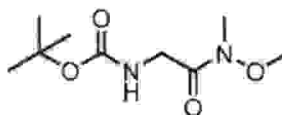


26

(S)-alil 5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato

A uma solução agitada de 2,2-difeniletilamina (0,45 g, 2,3 mmol) em DCM (55 mL) foi adicionada a cetona vinílica **25** (0,71 g, 2,3 mmol) numa porção. A agitação continuou durante 2 horas, com a mistura de reação usada no passo seguinte sem purificação. MS (ESI) 507 (M+1); HPLC t_R 7,22 min.

Exemplo 27 - Síntese do Composto 27 tert-butil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato (amida de Weinreb Boc-Gly)

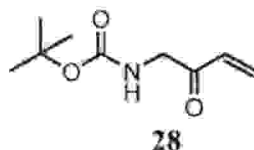


27

tert-butil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato

A uma mistura agitada de Boc-Gly-OH (20 g, 114,1 mmol), DIPEA (19,8 mL, 114,1 mmol) e BOP (50,5 g, 114,1 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada uma solução pré-misturada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (11,2 g, 114,1 mmol) e DIPEA (19,8 mL, 114,1 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas, depois lavada com HCl 1 N (3 x 120 mL), H₂O (3 x 120 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 120 mL) e solução salina (40 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar **27** na forma de um sólido branco (20 g, 80%), o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 219 (M+1); HPLC *t_R* 4,12 min.

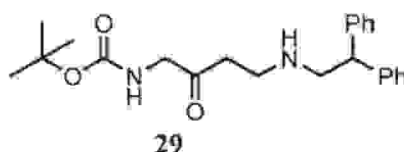
Exemplo 28 - Síntese do Composto 28 tert-butil 2-oxobut-3-enilcarbamato



tert-butil 2-oxobut-3-enilcarbamato

A 0°C, uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (184 mL, 1 M) foi adicionada a uma porção de amida de Weinreb **27** (20 g, 91,6 mmol) na presença de nitrogênio, com agitação. A mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 horas e vertida numa mistura de HCl 1 N/gelo (400 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (5 x 100 mL), o extrato DCM combinado foi lavado com HCl 1 N (2 x 100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e solução salina (100 mL), depois seca em MgSO₄. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida para gerar a cetona **28** (12,9 g, 76%) na forma de um óleo amarelo pálido, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 186 (M+1); HPLC *t_R* 4,19 min.

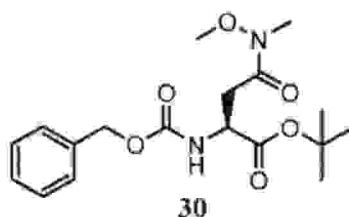
Exemplo 29 - Síntese do Composto 29 tert-butil 4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato



tert-butil 4-(2,2-difeniletilamino)-
2-oxobutilcarbamato

A uma solução agitada de 2,2-difeniletilamina (0,33 g, 1,66 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona α,β -insaturada **28** (0,31 g, 1,66 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 2 horas; a mistura de reação bruta de **29** foi usada para as reações de acilação/ciclização sem purificação. MS (ESI) 383 (M+1); HPLC t_R 5,98 min.

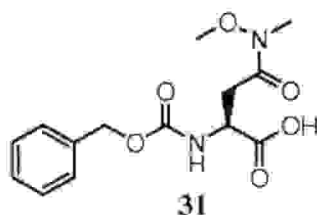
Exemplo 30 - Síntese do Composto 30 (S)-tert-butil 3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato



(S)-tert-butil 3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato

A uma suspensão de sal de Cbz-L-Asp-OtBu DCHA (10,1 g, 20,0 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (5,9 g, 60,5 mmol) e DIPEA (12,0 mL, 68,9 mmol) em DCM (150 mL) foi adicionado BOP (10,6 g, 24,0 mmol) numa porção, à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 3 horas, depois H₂O (100 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N (2 x 100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) e solução salina (3 x 100 mL) e depois seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida, para gerar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash em sílica gel (éter de PET/EtOAc 1:2) gerou **30** (6,4 g, 87%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) 367 (M+1); HPLC t_R 6,87 min.

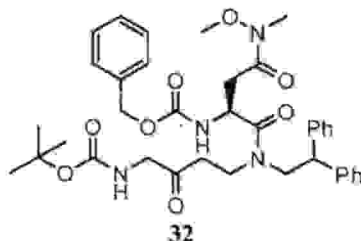
Exemplo 31 - Síntese do Composto 31 ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico



ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico

O composto **30** (300 mg, 0,82 mmol) foi dissolvido numa solução (2 mL) de TFA/DCM (1:1) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos em condições de pressão reduzida e o resíduo foi re-dissolvido em DCM (10 mL). Essa solução foi lavada com HCl 1 N (1 x 10 mL) e a camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **31** (235 mg, 92%), o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 311 (M+1); HPLC *t_R* 4,96 min.

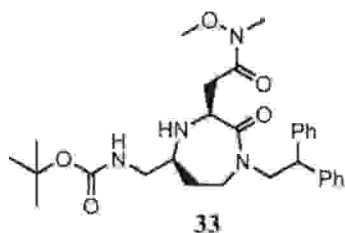
Exemplo 32 - Síntese do Composto **32** (S)-benzil 8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triazaheptadecano-6-ilcarbamato



(S)-benzil 8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triazaheptadecano-6-ilcarbamato

O composto **32** foi preparado a partir dos compostos **29** e **31**, seguindo o procedimento do Exemplo 14. MS (ESI) 675 (M+1); HPLC *t_R* 8,31 min.

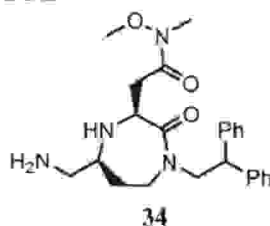
Exemplo 33 - Síntese do Composto **33** tert-butil ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato



tert-butil ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato

Uma mistura de **32** bruto (350 mg) e Pd/C 5% (200 mg) em 2-propanol (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente na presença de hidrogênio (30 psi) durante 24 horas. A mistura foi então filtrada através de um bloco de Celite e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (100% de EtOAc) gerou **33** (175 mg, 65% em 3 passos), na forma de um sólido branco. MS (ESI) 525 (M+1); HPLC t_R 6,24 min.

Exemplo 34 - Síntese do Composto 34 2-((2S,7S)-7-aminometil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

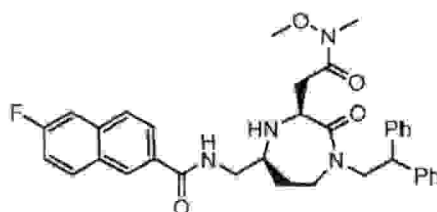


2-((2S,7S)-7-aminometil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

O composto **33** (175 mg, 0,333 mmol) foi dissolvido numa solução de TFA/DCM (1:1) (1 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos em condições de pressão reduzida e o resíduo foi re-dissolvido em EtOAc (20 mL). Solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL) foram adicionados à solução anterior e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (9 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **34** (120 mg, 85%) na forma de um sólido amarelo, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 425 (M+1); HPLC t_R 5,20 min.

Exemplo 35 - Síntese do Composto 35 N-(((3S,5S)-1-

(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil) amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

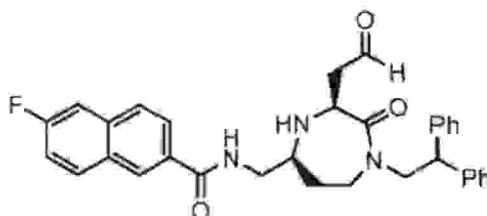


35

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil) amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

A uma solução de **34** (50 mg, 0,118 mmol) e ácido 6-fluoro-2-naftóico (27 mg, 0,142 mmol) em DMC (4 mL), foi adicionado DIC (22 μ L, 0,142 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, depois o solvente foi removido em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc (1:1) depois EtOAc) gerou **35** (29 mg, 41%) na forma de um sólido branco. MS (ESI) 597 (M+1); HPLC t_R 6,75 min.

Exemplo 36 - Síntese do Composto 36 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida



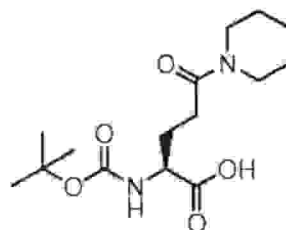
36

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

A uma solução de **35** (29 mg, 0,049 mmol) em THF seco (1 mL) foi adicionado $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (38 mg, 0,145 mmol) numa porção, à temperatura ambiente e a suspensão resultante foi agitada durante a noite. Essa suspensão foi depois lentamente vertida numa solução aquosa de

KHSO₄ 0,4 M fria (0°C) (2 mL, 0,8 mmol) e a mistura resultante foi diluída com EtOAc (3 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 3 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (3 x 6 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 x 6 mL), e solução salina (1 x 6 mL). A solução orgânica foi então seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar **36** (24 mg, 91%). MS (ESI) 538 (M+1); HPLC *t_R* 6,41 min.

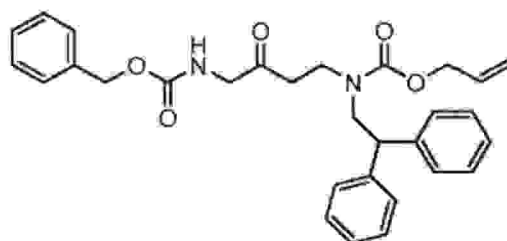
- 10 **Exemplo 37 - Síntese do Composto 37 ácido Boc-L-Glu(piperidina)-OH (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanóico**

**37**

Ácido(S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanóico

- 15 HATU (2,5 g) e DIPEA (1,5 mL) foram adicionados a Boc-L-Glu(OH)-OBn (2,0 g) em DCM (50 mL), agitados durante 10 min, e depois piperidina (0,7 mL) foi adicionada e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi lavada com solução de
- 20 bicarbonato de sódio (2x), NH₄Cl saturado (2x), solução salina (2x), seca em MgSO₄, filtrada e evaporada para gerar 2,9 g de Boc-L-Glu(piperidina)-OBn. O éster de benzila (0,6 g) foi dissolvido em EtOH (15 mL) com Pd/C catalítico, e hidrogenado durante 1 hora, filtrado em
- 25 Celite, e o EtOH foi evaporado por evaporação rotativa, para gerar 0,51 g de **37**.

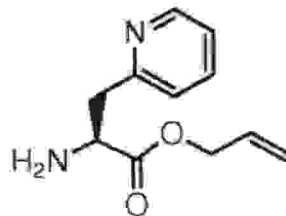
Exemplo 38 - Síntese do Composto 38 1-fenil-9-(2,2-difeniletil)-3,6,10-trioxo-2,11-dioxo-4,9-diazatetradec-13 eno

**38**

1-*fenil*-9-(2,2-difeniletil)-3,6,10-trioxo-2,11-dioxo-4,9-diazatetradec-13 eno

2,2-Difeniletilamina (412 mg, 2,09 mmol) foi adicionado a uma solução de Cbz-vinilcetona **13** (1,9 mmol) em DCM (40 mL). Após 5 min, Alloc-Cl (0,41 mL, 3,80 mmol) e DIPEA (0,99 mL, 5,70 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante mais 1 hora. A solução foi lavada com NaHCO₃ sat. e evaporada até completamente seca para gerar um óleo castanho. Purificação por cromatografia em coluna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) gerou 815 mg de **38**.

Exemplo 39 - Síntese do Composto 39 (S)-alil 2 - amino-3-(piridin-2-il)propanoato

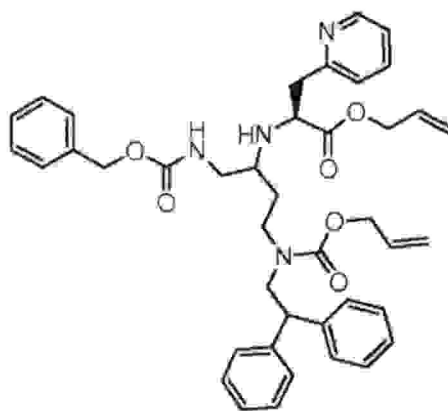
**39**

(S)-alil 2 -amino-3-(piridin-2-il)propanoato

A uma solução de Boc-L-3-(2-piridil)-Ala-OH (810 mg, 3,04 mmol) em DCM (12 mL), foi adicionado álcool de alila (0,31 mL, 4,56 mmol), seguido de HATU (1736 mg, 4,57 mmol) e DIPEA (0,79 mL, 4,57 mmol). Após agitação durante 2 horas, a solução foi concentrada e metade da mistura foi purificada por cromatografia em coluna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) para gerar 670 mg de Boc-L-3-(2-piridil)-Ala-Oalila. Uma porção deste produto (290 mg, 0,95 mmol) foi dissolvida em DCM (3 mL) e TFA (3 mL) e agitada durante 5 min. A solução foi concentrada, depois DCM foi adicionado, lavada com NaHCO₃ sat. e evaporada até completamente seca para gerar **39**, na forma de um óleo incolor (280 mg), o qual foi usado no passo seguinte sem

purificação.

Exemplo 40 - Síntese do Composto 40 (2S)-alil 2-(9-(2,2-difeniletil)-3,10-dioxo-1-fenil-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-en-6-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoato

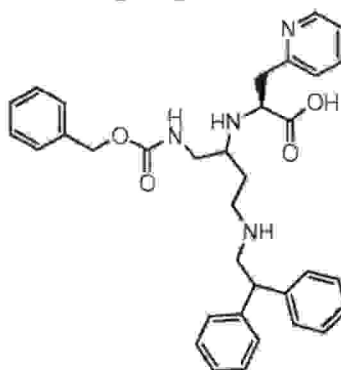


40

(2S)-alil 2-(9-(2,2-difeniletil)-3,10-dioxo-1-fenil-2,11-dioxa-4,9-diazatetradec-13-en-6-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanoato

A aminocetona protegida **38** (474 mg, 0,95 mmol), L-3-(2-piridil)-Ala-Oalila **39** (0,95 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (403 mg, 1,90 mmol) em DCM (6,7 mL), foram agitados durante 17 horas. NaHCO_3 saturado foi adicionado, extraído com DCM (3x) e os extratos orgânicos foram combinados e lavados com NaHCO_3 saturado e H_2O , secos em MgSO_4 e evaporados até completamente secos para gerar **40** (810 mg), na forma de um óleo amarelo pálido (como uma mistura de diastereômeros), o qual foi usado na reação seguinte sem purificação.

Exemplo 41 - Síntese do Composto 41 ácido (2S)-2-(1-(benziloxicarbonilamino)-4-(2,2-difeniletilamino)butan-2-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanóico

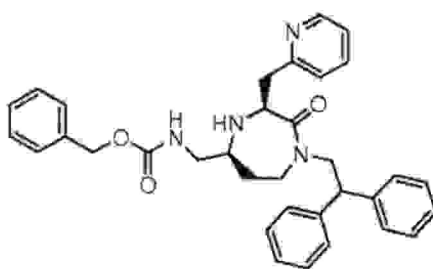
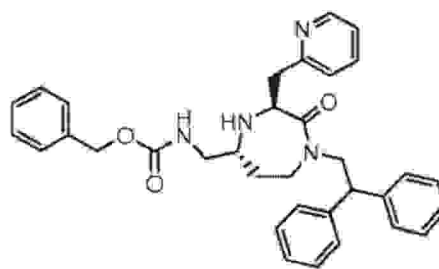


41

Ácido (2S)-2-(1-(benziloxicarbonilamino)-4-(2,2-difeniletilamino)butan-2-ilamino)-3-(piridin-2-il)propanóico

O derivado de Alloc/alila protegido **40** (656 mg, 0,95 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e a solução foi
5 desgaseificada em vácuo. Ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (296 mg, 1,90 mmol) e Pd(PPh₃)₄ catalítico (220 mg 019 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante 1 hora para dar uma solução de **41** desprotegido, a qual foi usada no passo seguinte sem purificação.

10 **Exemplo 42 - Síntese dos Compostos 42 e 43: benzil ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato e benzil ((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato**

**42****43**

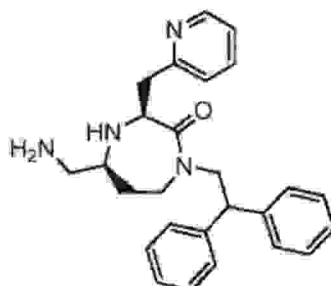
15 benzil ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato

benzil ((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato

A **41** bruto desprotegido (0,95 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado HATU (541 mg, 1,43 mmol), seguido de DIPEA (0,50 mL, 2,85 mmol). Após 30 min, a solução foi lavada (NaHCO₃ sat., solução salina), seca (MgSO₄), e evaporada.

20 Os dois produtos diastereômeros foram separados por cromatografia em coluna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) para gerar 260 mg do isômero **42** eluindo primeiro (3S,5S), e 175 mg do isômero **43** eluindo no fim (3S,5R).

Exemplo 43 - Síntese do Composto 44 (3S,5S)-5-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-2-ona

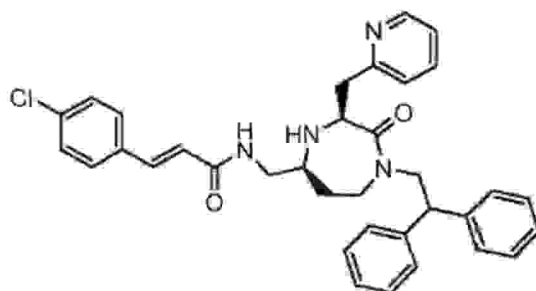


44

(3S,5S)-5-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-2-ona

O grupo Cbz do diastereômero preferido **42** foi removido por hidrogenação (H_2 , 1 atm) de uma suspensão **42** (35 mg) e Pd/C (50 mg) em EtOAc/metanol durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada para gerar **44**, na forma de um óleo incolor (25 mg).

Exemplo 44 - Síntese do Composto 45 (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)acrilamida



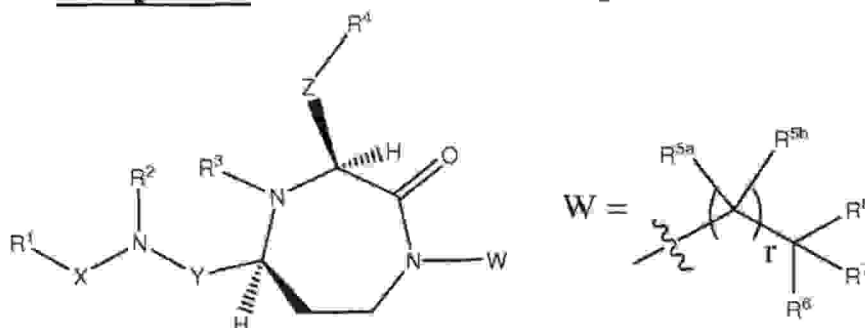
45

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)acrilamida

À amida livre bruta **44** (25 mg, 0,06 mmol) em DCM, foi adicionado ácido 4-clorocinâmico (13 mg, 0,07 mmol), DIPEA (25 μ L, 0,14 mmol) e BOP (31 mg, 0,07 mmol). Após agitação durante a noite, a solução foi lavada ($NaHCO_3$ sat., solução salina), seca ($MgSO_4$) e evaporada em condições de vácuo elevado, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 30 mg de **45**. MS (ESI)

579,3 (M+1); HPLC t_R 6,60 min.

Exemplo 45 - Síntese dos Compostos 46-80



Os compostos **17** e **45-80** com os substituintes
5 identificados na Tabela 1 foram preparados nos tal como
nos exemplos anteriores, de acordo com as vias
identificadas nos Esquemas 1-5, como resumido na Tabela
2, com as propriedades experimentais resumidas na Tabela
3.

10

Tabela 1: Identidade dos Compostos

Comp.	R^1X	R^2	R^3	Y	ZR^4	W
17	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH_2	CH_2CH_2/Pr	(S)-2-fenilbutil
45	4-clorocinamoil	H	H	CH_2	$CH_2(2\text{-piridinil})$	2,2-difeniletil
46	2-naftoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2ONHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletil
47	2-naftoil	H	H	CH_2	$CH_2(3\text{-piridinil})$	2,2-difeniletil
48	2-naftoil	H	H	CH_2	$CH_2(4\text{-piridinil})$	2,2-difeniletil
49	2-naftoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	2,2-difeniletil
50	4-clorocinamoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	2,2-difeniletil
51	4-clorocinamoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2CONH_2$	2,2-difeniletil
52	2-naftoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2CONH_2$	2,2-difeniletil
53	2-naftoil	H	H	CH_2	$CH_2ciclohexil$	2,2-difeniletil
54	4-clorocinamoil	H	H	CH_2	$CH_2ciclohexil$	2,2-difeniletil
55	2-naftoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2CO(1\text{-piperidinil})$	2,2-difeniletil
56	4-clorocinamoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2CO(1\text{-piperidinil})$	2,2-difeniletil
57	2-naftoil	H	H	CH_2	$(CH_2)_2Ph$	2,2-difeniletil
58	4-clorocinamoil	H	H	CH_3	$(CH_2)_2Ph$	2,2-difeniletil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZR ⁴	W
59	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ciclohexil	2,2-difeniletil
60	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ciclohexil	2,2-difeniletil
61	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-difeniletil
62	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-difeniletil
63	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (imidazol-3-il)	2,2-difeniletil
64	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-piridil)	2,2-difeniletil
65	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-piperidinil)	2,2-difeniletil
66	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	(S)-2-fenilbutil
67	3,4-diclorobenzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-piperidinil)	(S)-2-fenilbutil
68	4-clorocinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NHr Ph)	2,2-difeniletil
69	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-difeniletil
70	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	(S)-2-fenilbutil
71	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(piperidin-1-il)fenil)	2,2-difeniletil
72	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me)nBu	(S)-2-fenilbutil
73	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHCHex	(S)-2-fenilbutil
74	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CHex	(S)-2-fenilbutil
75	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-fenilbutil
76	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(S)-2-fenilbutil
77	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-fenilbutil
78	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-fenilbutil
79	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-fenilbutil
80	3,4-diclorobenzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-fenilbutil

Tabela 2: Síntese de Compostos

Comp.	Via para A	Esquema 1: VN(R ¹)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Conversão de A para Produto	Modificação U
17	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	Esquema 4	nenhuma
45	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-piridil)-L-Ala-Oalil	Esquema 4	nenhuma
46	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Canavanina (Fmoc)-OH	Esquema 4	desproteção P3
47	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-3-PiridilAla-OH	Esquema 3	nenhuma

Comp.	Via para A	Esquema 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Conversão de A para Produto	Modificação U
48	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-4-PiridilAla-OH	Esquema 3	nenhuma
49	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	nenhuma
50	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	nenhuma
51	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Esquema 4	nenhuma
52	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Esquema 4	nenhuma
53	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Esquema 4	nenhuma
54	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Esquema 4	nenhuma
55	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-piperidinil)-OH	Esquema 4	nenhuma
56	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(1-piperidinil)-OH	Esquema 4	nenhuma
57	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Esquema 4	nenhuma
58	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Esquema 4	nenhuma
59	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Esquema 4	nenhuma
60	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Esquema 4	nenhuma
61	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Esquema 4	nenhuma
62	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Esquema 4	nenhuma
63	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)-OH	Esquema 4	desproteção P3
64	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Esquema 4	desproteção P3, amidação
65	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Esquema 4	desproteção P3, amidação
66	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(piperidil)-OH	Esquema 4	nenhuma
67	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(piperidil)-OH	Esquema 4	nenhuma
68	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 5	Nitro-hidrogenação
69	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 4	Nitro-hidrogenação
70	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Esquema 4	nenhuma
71	Esquema 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	Esquema 5	Nitro-hidrogenação depois dialquilação com dibrometo de alquila
72	Esquema 1	2-naftóico Gly	Boc-L-Gln(Me, nBu)-OH	Esquema 4	nenhuma
73	Esquema 1	2-naftóico Gly	Boc-L-Gln(chex)-OH	Esquema 4	nenhuma
74	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoCha-OH	Esquema 4	nenhuma
75	Esquema 1	Cbz-Gly	ácido Fmoc-L-2-amino-octanoico	Esquema 4	nenhuma
76	Esquema 1	Cbz-Gly	Boc-L-5-HO-Nle-OH	Esquema 4	nenhuma
77	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	Esquema 4	nenhuma
78	Esquema 1	Allóc-Gly	Boc-L-HoSer(Bzl)-OH	Esquema 4	nenhuma
79	Esquema 1	Cbz-Gly	Boc-L-Leu-OH	Esquema 4	nenhuma
80	Esquema 1	Boc-Gly	Cbz-L-Asp[N(Me)Ome]	Esquema 4	Conversão de P3 a aldeído depois redução

Exemplo 46 - Ensaio de Ligação de Radioligante MC5R**Humano**

Determinações da ligação do composto a MC5R humano (hMC5R) através de deslocalização de um ligante peptídico de receptor NDP-MSH marcado com ^{125}I , foram realizadas essencialmente como descrito nas fichas de dados produzidas por Perkin Elmer para acompanhar a suas membranas hMC5R congeladas (Perkin Elmer, número de catálogo RBXMC5M400UA).

10 **[^{125}I] NDP-MSH: marcado radioativamente "em casa" e purificado por HPLC:**

Na ^{125}I (0,5 mCi, 17,4 Ci/mg) foi adicionado a 50 μL de fosfato de sódio (50 mM, pH 7,4) num tubo eppendorf, pré-revestido com IODOGEN. Após incubação durante 10 min, 15 o tampão fosfato contendo o iodo foi adicionado a NDP-MSH (10 μL a 1 mg/mL) num tubo eppendorf separado. Isso foi incubado durante 10 min adicionais. O NDP-MSH iodado foi purificado por HPLC numa coluna Zorbax SB 300, usando solvente A: TFA 0,05% e solvente B: acetonitrila 90% TFA 20 0,045% com um gradiente linear, 0-67% B ao longo de 60 min. O ^{125}I NDP-MSH eluiu aos 52 min depois do material de partida não marcado (48 min) e foi contado e armazenado no congelador. Foi usado num espaço de 48 horas, uma vez que a decadência radioativa e decomposição do ligante 25 resultam em especificidade de ligação significativamente reduzida, observada após 72 horas.

Reagentes:

Tampão de incubação: HEPES-KOH 25 mM (pH 7,0), CaCl_2 1,5 mM, MgSO_4 1 mM, NaCl 0,1 M, 1,10-fenantrolina 1 mM e 30 uma pastilha de inibidor de proteases CompleteTM / 100 mL (Roche, número de catálogo 1873580).

Membranas hMC5R Perkin Elmer congeladas: número de catálogo RBXMC5M400UA, 0,4 mL/tubo; 400 micro-ensaio/tubo, concentração de proteína 0,78 mg/mL.

35 Os tubos de membranas congeladas foram descongelados rapidamente, imediatamente antes de usar, o conteúdo foi diluído com tampão de ligação e foram vortexados. As

membranas ressuspensas foram mantidas em gelo até serem adicionadas aos poços da placa.

Protocolo de ligação para 400 micro-ensaios por tubo:

5 Os ensaios foram realizados em placas de polipropileno de 96 poços. As membranas (0,78 µg 40 µL de uma diluição 1:40 em tampão de incubação) foram adicionadas a [¹²⁵I] NDP-MSH (0,84 nM; 2200 Ci/mmol) e aos compostos a testar num volume total de 140 µL. Essa
10 mistura foi incubada durante 1 hora a 37°C. Ligação não específica foi determinada com NDP-MSH 3 nM. As placas foram filtradas usando um coletor de células Tomtec com filtros GF/A (Wallac) (pré-embebidos em polietilenimina 0,6%) e lavados 3 vezes com 1,0 mL de tampão de lavagem
15 gelado (o tampão de incubação anterior sem 1,10-fenantrolina e pastilha de inibidor de proteases Complete™). Os filtros foram secos num forno a 37°C, colocados num saco de amostras e 5 mL de Betaplatescint (Wallac) foram adicionados. Os filtros preparados foram
20 contados em cassetes num Microbeta Trilux (Wallac) durante 1 min. A ligação não específica foi abaixo de 5%. A análise dos dados foi realizada usando GraphPad Prism 4, empregando ligação de competição com um modelo de local único e um coeficiente de Hill fixo. A seguinte
25 equação foi usada: $Y = \text{Fundo} + (\text{Topo-Fundo}) / (1 + 10^{-(X - \log EC_{50})})$, em que $X = \log(\text{concentração})$ e $Y = \text{ligação para ajustar os dados}$.

Exemplo 47 - Atividade dos Compostos Seleccionados: ligação a hMC5R

30 Compostos representativos da presente invenção foram testados para ligação no ensaio hMC5R como no Exemplo 46, com os resultados listados na Tabela 3. Os compostos foram testados na forma dos seus sais trifluoroacetato ou hidrocloreto, ou na forma das suas bases livre.

35 **Tabela 3: Propriedades dos Compostos**

X = < 10 µM; XX = < 1 µM; XXX = < 100 nM

Comp.	MS (M+1)	t _R (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
17	534,3	7,66	XXX
45	579,3	6,60	X
46	579,3	5,83	XX
47	569	5,87	XX
48	569	5,83	X
49	534	7,27	XX
50	544,5	7,42	XX
51	559,4	6,59	XX
52	549,4	6,42	XX
53	574,5	7,69	XX
54	584,5	7,83	XX
55	617,7	7,04	XX
56	627,5	7,11	XXX
57	582	7,44	XX
58	592,4	7,55	XX
59	588,4	8,00	XX
60	598,4	8,15	XX
61	568,1	7,28	XX
62	578,3	7,45	XX
63	568,1	5,91	X
64	622,3	6,49	XX
65	613,4	7,03	XX
66	603,2	7,23	XXX
67	587,2	7,01	X
68	593,3	6,56	XX
69	583,3	6,38	XX
70	520,2	7,40	XX
71	651,3	6,85	X
72	571,1	7,11	XX
73	583,3	6,98	XX
74	574,2	8,16	X
75	548,3	7,86	XXX
76	536,2	6,57	XXX
77	522,4	6,72	XXX
78	598,2	7,49	X
79	520,1	7,36	X
80	492,2	6,16	X

Exemplo 48 - Ensaio de Ligação de Radioligante a MC5R Usando Receptores MC5R de Outras Espécies

Ensaio de ligação de radioligante e cAMP também

foram conduzidos usando membranas e células expressando MC5R clonado de outras espécies (membranas de MC5R de ratinho foram obtidas de Euroscreen; receptores MC5R caninos, de macaco Rhesus, macaco Cyno e porquinho da Índia foram clonados e expressos de bibliotecas de cADN e transfectados transientemente como descrito nos Exemplos 50 e 52. As membranas plasmáticas das células foram testadas num ensaio de radioligante como no Exemplo 46).

Exemplo 49 - Atividade dos Compostos Selecionados:

MC5R de outras espécies

Compostos representativos da presente invenção foram testados para ligação a MC5R de outras espécies, tal como descrito no Exemplo 48, os resultados são enumerados na Tabela 4.

Tabela 4: Ligação de Compostos Selecionados a MC5R de Diferentes Espécies

Comp.	MC5R humano (membrana) IC ₅₀ (nM)	MC5R de ratinho (membrana) IC ₅₀ (nM)	MC5R de macaco Rhesus (membrana) IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	2300 nM	3760 nM

Esses resultados mostram a seletividade dos compostos da invenção para MC5R humano em comparação com outras espécies. Enquanto se observa atividade em outras espécies, essa é significativamente reduzida em comparação com MC5R humano, o que não seria esperado dada a elevada homologia do receptor entre espécies.

Exemplo 50 - Ensaio de Ligação de Radioligante a MC1R, MC3R e MC4R Humanos

Ensaio de ligação de radioligante foram realizados usando membranas de hMC1R, hMC3R e hMC4R comerciais ou preparadas "em casa" e [¹²⁵I]NDP-MSH, seguindo o procedimento para hMC5R no Exemplo 46.

Membranas plasmáticas preparadas "em casa" a partir de células mamíferas transfectadas (preparadas tal como no Exemplo 52, usando ADN plasmídico contendo os genes de interesse MC1R, MC3R ou MC4R humanos, num vetor plasmídico com origem de replicação para células mamíferas):

Células aderentes foram lavadas com solução salina tamponada de Hanks aquecida (HBSS). 1 mL de HBSS fria foi adicionado a cada frasco e as células foram raspadas com um raspador. As células raspadas foram adicionadas a um tubo de 50 mL em gelo. As placas foram então lavadas duas vezes com 5 mL de HBSS frio e isso foi também adicionado ao tubo. As células foram centrifugadas a 1000 x g durante 5 min numa centrífuga de bancada e o sobrenadante foi decantado. O pellet de células restante foi ressuscitado em sacarose 0,25 M. A suspensão de células foi centrifugada de novo como previamente e o pellet foi ressuscitado em 5 mL de sacarose 0,25 M contendo inibidores de proteases. As células foram homogeneizadas por um pulso de 10 segundos num dispersor Ika, seguido por 30 segundos em gelo. A homogeneização e incubação em gelo foram repetidas 3 vezes. A mistura foi então centrifugada a 1260 x g durante 5 min. O sobrenadante foi decantado para outro tubo de centrifugação, ao qual um tampão contendo 50 mM de Tris, pH 7,4, 12,5 mM de $MgCl_2$, 5 mM de EGTA e inibidores de proteases foi adicionado para perfazer o volume para 30 mL. Isso foi centrifugado a 30.000 x g durante 90 min, a 4°C. O pellet resultante foi ressuscitado em 1 mL do tampão anterior contendo também 10% de glicerol. As membranas foram aliquotadas em criotubos, os quais foram rapidamente congelados num banho de gelo seco / etanol, e armazenados a -80°C até serem usados.

Exemplo 51 - Seletividade dos Compostos: Ligação a hMCR

Compostos representativos da presente invenção foram testados para ligação nos ensaios de hMC1R, hMC3R, hMC4R e hMC5R, tal como nos Exemplos 46 e 50, tal como enumerado na Tabela 5.

Tabela 5: Seletividade de Ligação a hMCR dos Compostos Selecionados

Comp.	MC5R humano IC ₅₀ (nM)	MC1R humano IC ₅₀ (nM)	MC3R humano IC ₅₀ (nM)	MC4R humano IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	>10000 nM	3050 nM	> 10000 nM

66	50 nM	>10000 nM	4960 nM	> 10000 nM
----	-------	-----------	---------	------------

Esses resultados demonstram a seletividade dos compostos da invenção para o MC5R humano em comparação com os outros subtipos de receptores da família dos receptores da melanocortina humanos.

5 **Exemplo 52 - Inibição ou Estimulação do sinal cAMP em células expressando MC5R humano**

Transfecção transiente de linhas celulares humanas:

A linha celular humana, células de rim embriônico humano (HEK 293) foi mantida em meio Dulbeccos Modified Eagle's (DMEM) com 5% de soro fetal bovino (BSA), L-glutamina, glucose elevada e antibióticos/antimicóticos. No dia anterior à transfecção, as células foram divididas usando tripsina/EDTA e semeadas em frascos de 75 cm², de forma a que pudessem atingir 90% de confluência no dia seguinte. No dia seguinte, o meio de crescimento foi substituído por DMEM fresco contendo antibiótico/antimicótico. Aproximadamente 100 µL do líquido de transfecção Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, EUA) foram diluídos em 1,0 mL de OptiMEM sem soro e antibiótico/antimicótico num tubo de 15 mL estéril, e incubados durante 5 min à temperatura ambiente. Após a incubação, aproximadamente 10-20 µg de ADN plasmídico expressando o gene de interesse (por exemplo: pCMV6-XL4: receptor da melanocortina 5 de Homo sapiens (Origene Technologies, MD, EUA) foram diluídos na mistura de transfecção e incubados por mais 30 min à temperatura ambiente. A solução ADN/lípido foi então adicionada, gota a gota, ao meio no topo das células, agitando o frasco gentilmente. 24 horas após transfecção, as células foram divididas e semeadas diretamente em dois frascos de 75 cm² e deixadas a recuperar. 48 horas após transfecção, as células foram recolhidas para uso nos ensaios com solução de dissociação de células.

35 **Ensaio de estimulação de Adenosina Monofosfato Cíclico [cAMP]:**

Células HEK 293 expressando transientemente o MC5R

foram ressuspensas em tampão de estimulação (solução salina tamponada de Hanks (HBSS), BSA 0,1%, inibidores de protease e 0,5 mM 3-isobutil-1-metilxantina) a 4×10^6 células/mL. 5 µL de células, mais os compostos/peptídeos como descrito a seguir foram adicionados a poços de uma placa de 384 poços o mais rapidamente possível após ressuspensão.

Para detectar atividade antagonista, compostos teste foram diluídos em várias concentrações em tampão de estimulação concentrado quatro vezes e 2,5 µL foram adicionados aos poços contendo as células. 2,5 µL de uma concentração necessária quatro vezes de NDP-MSH ou alfa-MSH foram adicionados a todos os poços contendo compostos. Poços de controlo negativo continham NDP-MSH ou alfa-MSH duas vezes concentrado apenas, sem composto.

Para detectar atividade agonista, os compostos a testar foram diluídos em diferentes concentrações em tampão de estimulação duas vezes concentrado e 5 µL foram adicionados aos poços contendo as células. Poços de controlo positivo continham NDP-MSH ou alfa-MSH só (sem composto) concentrado duas vezes.

Poços controlo de nível basal (de cAMP) continham tampão de estimulação apenas (sem agonista ou compostos). Concentrações conhecidas de cAMP (padrões) em tampão de estimulação foram incluídas na placa, mas não foram adicionadas células a esses poços. A placa foi então incubada durante 30 min a 37°C com agitação gentil. Após incubação, 10 µL de tampão de lise (10% Tween 20, 1 M HEPES, 0,1% BSA, inibidores de protease, ddH₂O) foram adicionados a todos os poços a serem medidos. A detecção de cAMP foi então conseguida usando um kit Alphascreen cAMP (Perkin Elmer, EUA), como a seguir brevemente descrito. Uma diluição de 10 µL de pérolas aceitantes/mL de tampão de lise foi preparada em condições de baixa luminosidade. 5 µL de pérolas aceitantes foram adicionadas a cada poço a ser medido, depois a placa foi incubada durante 30 min à temperatura ambiente, no

escuro, com agitação gentil. Em condições de fraca luminosidade, as pérolas doadoras foram diluídas a 10 µL/mL de tampão de lise, ao qual 0,75 µL de cAMP biotinilado/mL de tampão de lise foi adicionado. Essa
 5 mistura foi deixada a incubar durante 30 min à temperatura ambiente (no escuro) antes de se proceder com o ensaio. Após a incubação, 5 µL/mL de cAMP biotinilado/mistura de pérola doadora foram adicionados por poço em condições de fraca luminosidade, e a placa
 10 foi incubada no escuro, à temperatura ambiente, durante mais umas horas. As placas foram lidas num leitor de placa Envision (Perkin Elmer) após 1 hora e ~16 horas de incubação. A concentração de cAMP nas células foi determinada pelo uso de uma curva padrão gerada a partir
 15 dos resultados das concentrações de cAMP conhecidas, como descrito a seguir.

Cada placa de ensaio continha uma curva padrão de concentrações conhecidas de cAMP em diluições de 10 vezes. Essa é uma parte essencial do ensaio, uma vez que
 20 há uma elevada variabilidade entre as placas. As placas foram lidas num leitor de placas para várias marcações Envision equipado com tecnologia Alphascreen e os dados não tratados foram importados para o software GraphPad Prism 4 (GraphPad, EUA) para análise. Uma curva foi
 25 adaptada para as concentrações conhecidas usando regressão não linear, usando especificamente uma equação de dose-resposta sigmoidal ($Y = \text{Fundo} + (\text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{\log EC_{50} - X}))$), em que a equação mostra a resposta em função do logaritmo da concentração. X é o logaritmo
 30 da concentração de peptídeo/composto e Y é a resposta. Também considerados nessa equação são o nível do fundo, o nível do topo da curva e EC_{50} (concentração eficaz, 50%).

Exemplo 53 - Atividade dos Compostos Selecionados:
hMC5R

35 Compostos representativos da presente invenção foram testados para agonismo ou antagonismo do hMC5R, como no Exemplo 52, os resultados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Agonismo e Antagonismo de hMC5R pelos Compostos Selecionados

Comp.	EC ₅₀ MC5R humano (cAMP, agonismo) (nM)	IC ₅₀ MC5R humano (cAMP, antagonismo de 10 ⁻⁶ M alfa-MSH) (nM)
17	>10000	6000
66	>10000	600

5

Referências

- Andersen, G. N.; Häggglund, M.; Nagaeva, O.; Frängsmyr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J. E. S. *Scand. J. Immunol.* **2005**, 61, 279-284
- "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opiomelanocortin peptide gene expression in subsets of human peripheral blood leukocytes"
- Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. *J. Molec. Endocrin.* **1994**, 12, 203-213
- "Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"
- Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Sasieni, P.; Spector, T.D. *J. Invest. Dermatol.* **2002**, 119, 1317-1322
- "The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women"
- Bhardwaj, S.S.; Rohrer, T.E.; Arndt, K.A. *Semin Cutan. Med. Surg.* **2005**, 24, 107-112
- "Lasers and light therapy for acne vulgaris"
- Bohm, M.; Luger, T.A.; Tobin, D.J., Garcia-Borrón J.C. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, 126, 1966-1975
- "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"
- Buggy, J.J. *Biochem. J.* **1998**, 331, 211-216
- "Binding of α -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"

Burke, B. M.; Cunliffe, W.J.; *Br. J. Dermatol.* **1984**, 112 124-126 "Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"

- 5 Caldwell, H. K.; Lepri, J.J. *Chem. Senses* **2002**, 27, 91-94 "Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice"

- 10 Cerda-Reverter, J. M.; Ling, M. K.; Schiöth, H. B.; Peter, R.E. *J. Neurochem.* **2003**, 1354-1367 "Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish"

- 15 Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. *Cell*, **1997**, 91, 789-798 "Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides"

Chhajlani, V.; Muceniece, R.; Wikberg, J.E.S. *BBRC* **1993**, 195, 866-873 "Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor"

- 20 Clarke, S.B.; Nelson, A.M.; George, R.E.; Thiboutot, D.M. *Dermatol. Clin.* **2007**, 25, 137-146 "Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications".

- 25 Cordain, L. *Sem. Cut. Med. Surg.* **2005**, 24, 84-91 "Implications for the Role of Diet in Acne"

Cotterill, J.A.; Cunliffe, W.J.; Williamson, B. *Brit. J. Dermatol.* **1971**, 85, 93-94 "Severity of Acne and Sebum Excretion Rate"

- 30 Danby, F.W. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, 52, 1071-1072 "Why we have sebaceous glands"

- Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. W003/040117 15 Maio 2003a "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.;

Zhao, B. WO03040118A1 15 Maio 2003b "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

5 Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2003/0162819A1 28 Ago. 2003c "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

10 Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2003/0176425A1 18 Set. 2003d "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

15 Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2006/0030604A1 9 Fev. 2006a "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

20 Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D. H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A. B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2006/0128772A1 15 Jun. 2006b "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

25 Fathi, Z.; Iben, L.G.; Parker, E.M. *Neurochemical Res.* **1995**, 20, 107-113 "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype"

Follador, I.; Campelo, L. *Expert Rev. Dermatol.* **2006**, 7 181-184 "Impact of acne on quality of life"

30 Fong, T.M.; Van der Ploeg, L.H.T.; Huang, R.-R.C. US6645738B1 11 Nov 2003 "DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey"

35 Gantz, I.; Shimoto, Y.; Konda, Y.; Miwa, H.; Dickinson, C.J.; Yamada, T. *BBRC* **1994**, 200, 1214-1220 "Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor"

Goldstein, J.A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R.J.; Pochi, P.E.; Shalita, A.R.; Strauss, J.S. *Am. J.*

Dermatol. **1982**, 6, 760-765 "Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion"

- 5 Goodfellow, A.; Alaghband-Zadeh, J.; Carter, G.; Cream, J.J.; Holland, S.; Scully, J.; Wise, P. *Brit. J. Dermatol.* **1984**, 111, 209-214 "Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion"

- 10 Goulden, V.; McGeown, C.H.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* **1999**, 141, 297-300 "Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals"

- 15 Graefe, T.; Wollina, U.; Schulz, H.-J.; Burgdorf, W. *Dermatology* **2000**, 200, 331-333 "Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development"

Griffon, N.; Mignon, V.; Facchinetti, P.; Diaz, J.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. *BBRC* **1994**, 200, 1007-1014 "Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor"

- 20 Gupta, A.K.; Bluhm, R. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **2004** 18:1 13 "Seborrheic dermatitis"

- 25 Haitina, T.; Klovins, J.; Andersson, J.; Fredriksson, R.; Lagerström, M.C.; Larhammar, D.; Larson, E.T.; Schiöth, H.B. *Biochem. J.* **2004**, 380, 475-486 "Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes"

- 30 Harper, J. C. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, 24, 103-106 "Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills"

- 35 Harris, H.H.; Downing, D.T.; Stewart, M.E.; Strauss, J.S. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1983**, 8, 200-203 "Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls"

Hatta, N.; Dixon, C; Ray, A.J. ; Phillips, S.R.;
 Cunliffe, W.J.; Dale, M.; Todd, C.; Meggit, S.; Birch-
 Machin, M.A.; Rees, J.L. *J. Invest. Dermatol.* **2001** , 116,
 564-570 "Expression, candidate gene, and population
 5 studies of the melanocortin 5 receptor"

Houseknecht, K.L.; Robertson, A.S.; Xiao, X.
 US2003/0110518A1 12 Jun. 2003 "Melanocortin-5 receptor
 sequences and uses thereof"

Huang, R.-R C., Sinyh, G.; Van der Ploeg, L.H.T.;
 10 Fong, T.M. *J Receptor & Signal Transduction Res* **2000**, 20
 47-59 "Species-dependent pharmacological properties of
 the melanocortin 5 receptor"

Ide, F.; Shimoyama, T.; Horie, N.; Kaneko, T.;
 Matsumoto, M. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral*
 15 *Radiol. Endod.* **1999**, 87, 721-724 "Benign lymphoepithelial
 lesion of the parotid gland with sebaceous
 differentiation"

Jeong, S.K., Hwang, S.W.; Choi, S.Y.; An, J.M.; Seo
 J. T.; Zouboulis, C.C.; Lee, S.H. *J. Investigative*
 20 *Dermatol.* **2007**, 127, pS72 "Intracellular calcium
 mobilization is mediated by the melanocortin receptors in
 SZ95 sebocytes" (Abstract 431, Society for Investigative
 Dermatology, May 2007, Los Angeles (CA))

Jih, M.H.; Friedman, P.M.; Goldberg, L.H.; Robles,
 25 M.; Glaich, A.S.; Kimyai-Asadi, A. *J. Am. Acad. Dermatol.*
2006, 55, 80-87 "The 1450-nm diode laser for facial
 inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month
 follow-up study".

Jones, D.H.; King, K.; Miller, A.J.; Cunliffe, W.J.
 30 *Brit. J. Dermatol.* **1983**, 108, 333-343 "A dose-response
 study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris"

Kim, K.S.; Marklund, S.; Rothschild, M.F. *Animal*
Genetics **2000**, 31, 230-231. "The porcine melanocortin-5-
 receptor (MC5R) gene: polymorphisms, linkage and physical
 35 mapping"

King, K.; Jones, D.H.; Daltrey, D.C; Cunliffe, W.J.
Brit. J. Dermatol. **1982**, 107, 583-590 "A double-blind

study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population"

Kligman, A.M. *Brit. J. Dermatol.* **1963**, 75, 307-319
"The uses of sebum"

- 5 Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Lowgren, M.; Fridmanis, D.; Slaidina, M.; Stier, S.; Schiöth, H.B. *Eur. J. Biochem.* **2004**, 271, 4320-4331 "Cloning of two melanocortin (MC) receptors in spiny dogfish"

- Kruse, R.; Rutten, A.; Schweiger, N.; Jakob, E.;
10 Mathiak, M.; Propping, P.; Mangold, E.; Bisceglia, M.; Ruzicka, T. *J. Invest. Dermatol.* **2003**, 120, 858-864
"Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias"

- Labbé, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem.* **1994**, 33, 4543-4549
15 "Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues"

- Ling, M. K.; Hotta, E.; Kilianova, Z.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Johansson, L.; Gallo-Payet, N.; Takeuchi, S.; Schiöth, H. B. *Brit. J. Pharmacol.* **2004**, 143, 626-637
20 "The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides"

- Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. *Brit. J. Dermatol.* **2007**, 156, 428-432 "Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes"
25

- Mariappan, M. R.; Fadare, O.; Jain, D. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2004**, 128, 245-246 "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands"
30

- Mallon, E.; Newton, J.N.; Klassen, A.; Stewart-Brown, S.L.; Ryan, T.J.; Finlay, A.Y. *Brit. J. Dermatol.* **1999**, 140, 672-676 "The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires"
35

Marqueling A.L.; Zane, L.T. *Semm. Cutan. Med. Surg.* **2005**, 24, 92-102 "Depression and Suicidal Behavior in

Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review"

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Ma, W.; Novotny, M.V.; Cone, R.D. *Chem. Senses* **2004a**, 29, 111-115 "Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice"

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Cone, R.D. *Horm. Behav.* **2004b**, 45, 58-83 "Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice"

Morgan, C.; Cone, R.D. *Behaviour Genetics* **2006**, 36, 291-300 "Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression"

Mourelatos, K.; Eady, E.A.; Cunliffe, W.J.; Clark, S. M.; Cove, J. H. *Brit. J. Dermatol.* **2007**, 156, 22-31 "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne"

Nelson, A.M.; Gilliland, K.L.; Cong, Z.; Thiboutot, D. M. *J Investigative Dermatol* **2008**, 126, 2178-2189 "13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"

Phan, J.; Kanchandpoomi M.; Liu, P.; Jalian, H.; Gilliland, K.; Nelson, A.; Thiboutot, D.; Kim J. *J Investigative Dermatol.* **2007** 127, pS126 "P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes" (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Piérard, G.E.; Piérard-Franchimont, T.L. *Dermatologica* **1987**, 175, 5-9 "Seborrhoea in Acne - Prone and Acne-Free Patients"

Plewig G.; Jansen T. *Seborrheic dermatitis*. Em: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). *Dermatology in General Medicine*, 5^a ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 1999: 1482-1489

Pochi, P.E.; Strauss, J.S. *J. Invest. Dermatol.* **1964**, 43, 383-388 "Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"

5 Porter, A.M.W. *J. Royal Soc. Med.* **2001**, 94, 236-237 "Why do we have apocrine and sebaceous glands"

Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakova, N.; Yan, Y.-L.; Postlethwait, J.H.; Larhammar, D.; Schiöth, H.B. *J. Neurochem.* **2002**, 82, 6-18 "One melanocortin 4 and two
10 melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology"

Smith, K.R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. *J. Investigative Dermatol.* **2007a**, 127, pS68 "Iron status affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society
15 for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Smith, R.N.; Mann, N.J.; Braue, A.; Makelainen, H.; Varigos, G.A. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007b**, 57, 247-256 "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on
20 biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial"

Shuster, S. *Lancet* **1976**, 7973, 1328-1329 "Biological purpose of acne"

Simpson, N.B. e Cunliffe, W.J. em Rooks' *Textbook of Dermatology*, 7^a Ed **2004** Blackwell Science, Malden Mass, p
25 43.1-43.75 "Capítulo 43. Disorders of the Sebaceous Glands"

Taylor, A.; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* **2001**, 79, 358-367 "In vitro induction of CD25+CD4+ regulatory T
30 cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH)"

Thiboutot, D.; Sivarajah, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. *J. Invest. Dermatol.* **2000**, 115, 614-619 "The melanocortin 5 receptor is expressed in human
35 sebaceous glands and rat preputial cells"

Thody, A.J.; Shuster, S. *Nature* **1973**, 245, 207-209 "Possible role of MSH in the mammal"

Thody, A.J.; Cooper, M.F.; Bowden, P.E.; Shuster, S. J. *Endocrinol.* **1975a**, 67, 18P-19P "The sebaceous gland response to α -melanocyte-stimulating hormone and testosterone"

- 5 Thody, A.J.; Shuster, S.J. *Endocrinol.* **1975b**, 64, 503-510 "Control of sebaceous gland function in the rat by α -melanocyte-stimulating hormone"

Thody, A.J.; Goolamali, S.K.; Burton, J.L.; Plummer, N.A.; Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* **1975c**, 92, 43-47
10 "Plasma β -MSH levels in acne vulgaris"

Wikberg, J.E.S. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 61-76 "Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery";

Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1 10 Set. 2002
15 "Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA"

Williams, C.; Layton, A.M. *Exp. Rev. Dermatol.* **2006**, 1, 429-438 "Treatment of Acne: an update"

Yamada, T.; Gantz, I. US5622860, 22 Abr. 1997,
20 "Genes Encoding Melanocortin Receptors"

Yaswen, L.; Diehl, N.; Brennan, M. B.; Hochgeschwender, U. *Nature Med.* **1999**, 5, 1066-1070
"Obesity on the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"

25 Youn, S.-W.; Park, E.-S.; Lee, D.-H.; Huh, C.-H.; Park, K.-C. *Brit. J. Dermatol.* **2005**, 153, 919-924 "Does facial sebum secretion really affect the development of acne?"

Zhang, L.; Anthonavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, 994, 154-161
30 "Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis"

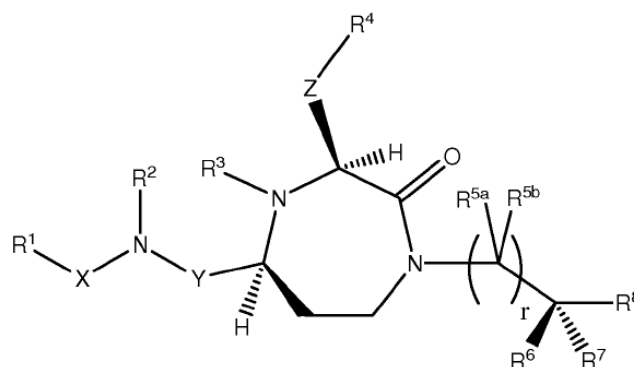
Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. *Peptides* **2006**, 27, 413-420 "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation"

35 Zouboulis, C.C.; Bohm, M. *Exp. Dermatol.* **2004**, 13, 31-35 "Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne"

Os detalhes de formas de realização específicas descritas nesta invenção não devem ser interpretados como
5 limitações. Vários equivalentes e modificações podem ser feitas sem sair da essência e âmbito desta invenção, e deve ser entendido que tais formas de realização equivalentes são parte desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

caracterizado por:

5 Y ser um grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$;

X ser selecionado a partir do grupo consistindo em $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-(CR^{11}R^{12})_s$ e $-S(=O)_2-$;

Z ser um grupo de fórmula $-(CR^{13}R^{14})_q-$;

10 R^1 ser selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, alquenila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, alquinila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, heteroalquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterocicloalquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída;

15 R^2 e R^3 serem, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, alquenila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, alquinila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, heteroalquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterocicloalquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída;

25 R^4 ser selecionado a partir do grupo consistindo

em H, alquila C₁-C₁₂, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, cicloalquila C₃-C₁₂, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída, heteroarila C₁-C₁₈ ligada a C opcionalmente substituída,
 5 C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -C(=NR¹⁶)NR¹⁷R¹⁸, SR²⁰, SC(=O)R²⁰, SO₂R²⁰, OR²⁰, ONR¹⁶R¹⁷, OCR¹⁷R¹⁸R²⁰, OC(=O)R²⁰, OC(=O)OR²⁰, OC(=O)NR¹⁶R¹⁷ e ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹;

R^{5a} e R^{5b} serem, cada um independentemente, selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, alquila
 10 C₁-C₁₂, hidroxialquila C₁-C₁₂ e haloalquila C₁-C₁₂, ou

um ou mais de R^{5a} e R^{5b}, quando tomados conjuntamente com um ou mais de R⁶, R⁷ e R⁸ e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma parte selecionada a partir do grupo consistindo em uma cicloalquila C₃-C₁₂
 15 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

R⁶, R⁷ e R⁸ serem, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo consistindo em H, halogênio,
 20 hidroxila, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquenila C₁-C₁₀ opcionalmente substituída, cicloalquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída,
 25 heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída, heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, carboxila opcionalmente substituída, alquilóxi C₁-C₁₂ e tio opcionalmente substituído, ou
 30

(a) quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, dois ou mais de R⁶, R⁷ e R⁸ formarem uma parte selecionada a partir do grupo

consistindo em alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída,
 cicloalquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída,
 heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila
 C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈
 5 opcionalmente substituída, ou

(b) um ou mais de R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados
 conjuntamente com um ou mais de R^{5a} e R^{5b} e os átomos aos
 quais eles estão ligados, formarem uma parte selecionada a
 partir do grupo consistindo em uma cicloalquila C₃-C₁₂
 10 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C₂-C₁₂
 opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente
 substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

R⁹ e R¹⁰ serem, cada um independentemente,
 selecionados a partir do grupo consistindo em H e alquila
 15 C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;

R¹¹ e R¹² serem, cada um independentemente,
 selecionados a partir do grupo consistindo em H e alquila
 C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;

R¹³ e R¹⁴ serem, cada um independentemente,
 20 selecionados a partir do grupo consistindo em H, halogênio,
 OH, alquila C₁-C₁₂, cicloalquila C₃-C₁₂, arila C₆-C₁₈,
 haloalquila C₁-C₁₂, hidroxialquila C₁-C₁₂, alquiloxila C₁-C₁₂
 e haloalquiloxila C₁-C₁₂, ou

quando tomados conjuntamente com o carbono ao
 25 qual eles estão ligados, R¹³ e R¹⁴ formarem um grupo
 cicloalquila C₃-C₁₂, ou

um de R¹³ ou R¹⁴, quando tomado conjuntamente com
 R¹⁵ ou R²⁰ e os átomos aos quais eles estão ligados, formar
 uma parte cíclica;

30 R¹⁵ ser selecionado a partir do grupo consistindo
 em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, cicloalquila
 C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente
 substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída,

ou

R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} e R^{20} serem, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, heteroalquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída, ou

quaisquer dois dentre R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} e R^{20} , quando tomados conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formarem um grupo cíclico opcionalmente substituído, ou

R^{15} ou R^{20} , quando tomados conjuntamente com um dentre R^{13} ou R^{14} e os átomos aos quais eles estão ligados, formarem um grupo cíclico;

n é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

q é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

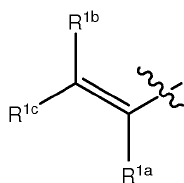
r é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

s é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^1 ser selecionado do grupo consistindo em (a) arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída, em que a arila C_6-C_{18} é fenila, bifenila ou naftila; (b) heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída, em que a heteroarila C_1-C_{18} é indol-2-ila, indol-3-ila, quinolin-2-ila, quinolin-3-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalina-2-ila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tiofen-2-ila, benzo[b]tiofen-5-ila, tiazol-4-ila, benzimidazol-5-ila, benzotriazol-5-ila, furan-2-ila,

benzo[d]thiazol-6-ila, pirazol-1-ila, pirazol-4-ila ou tiofen-2-ila; e (c) alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída da fórmula:



5

em que R^{1a} é selecionado a partir do grupo consistindo em H, halogênio e alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;

10 R^{1b} e R^{1c} são, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo consistindo em H, halogênio, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, 15 cicloalquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

20 R² e R³ são, cada um, H ou alquila C₁-C₆; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por R^{5a} e R^{5b} serem, cada um independentemente, H ou alquila C₁-C₆; R⁷ ser H; R⁶ e R⁸ serem, cada um independentemente, H, metila, 25 trifluorometila, etila, 2,2,2-trifluoroetila, isopropila, isopropenila, propila, 2-etilpropila, 3,3-dimetilpropila, butila, 2-metilbutila, isobutila, 3,3-dimetilbutila, 2-etilbutila, pentila, 2-metilpentila, fenila opcionalmente substituída ou heteroarila C₁-C₅ opcionalmente substituída; 30 R¹³ e R¹⁴ serem, cada um independentemente, H ou alquila C₁-C₁₂; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por cada substituinte opcional ser independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃,
 5 CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ e CN; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** por X ser -C(=O)-; Y ser CH₂; Z ser -(CH₂)_q-; R^{5a} ser H; R^{5b} ser H; r ser 1; q ser
 10 1, 2, 3 ou 4; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por R⁴ ser selecionado a partir do grupo consistindo em H, cicloalquila C₃-C₁₂, alquila C₁-C₁₂, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída,
 15 heteroarila C₁-C₁₈ ligada a C opcionalmente substituída, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, OR¹⁶ e ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** por R⁴ ser C(=O)NR¹⁶R¹⁷;
 20 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por R¹⁶ e R¹⁷, quando tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formarem um grupo heterocicloalquila opcionalmente
 25 substituída selecionado a partir do grupo consistindo em piperidin-1-ila, piperidin-4-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-ila, azetidin-1-ila, morfolin-4-ila, piperazin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila e azepan-1-ila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por R¹⁶ e R¹⁷ serem, cada um independentemente, selecionados a partir do grupo consistindo em H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
 30

CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃,
 ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila,
 benzila e fenila, ou um derivado halogenado destes; ou um
 sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 10. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 9, **caracterizado** por R¹ ser uma arila
 C₆-C₁₈ opcionalmente substituída selecionada a partir do
 grupo consistindo em fenila opcionalmente substituída e
 naftila opcionalmente substituída; ou um sal
 10 farmaceuticamente aceitável deste.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 10, **caracterizado** por R¹ ser uma
 alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída da fórmula:



em que:

R^{1a} é selecionado a partir do grupo consistindo
 20 em H, halogênio e alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;
 R^{1b} e R^{1c} são, cada um independentemente,
 selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, alquila
 C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂
 opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente
 25 substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída,
 cicloalquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída,
 heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila
 C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈
 opcionalmente substituída ou um sal farmaceuticamente
 30 aceitável deste.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11,
caracterizado por R^{1a} ser H; R^{1b} ser H; e R^{1c} ser arila C₆-C₁₈
 opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente

aceitável deste.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** por R^{1c} ser fenila opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** por q ser 1 ou 2; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser selecionado a partir do grupo que
10 consiste em:

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(guanidino-oxi)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

15 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

20 (E)-N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;

(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;

25 N-(((3S,5S)-3-(3-amino-3-oxopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(N-(((3S,5S)-3-(ciclohexilmetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

30 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;

N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;

(N-(((3S,5S)-3-benzil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(E)-N-(((3S,5S)-3-benzil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;

(E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1,4-

diazepan-5-il)metil)acrilamida;

(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida;

6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(3-oxo-3-(piperidin-1-il)propil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida;

(5S,9aS)-5-(2-aminobenzil)-2-((E)-3-(4-clorofenil)acriloil)-7-(2,2-difeniletil)hexahidro-1H-imidazo
5 [1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-ona;

N-(((3S,5S)-3-(2-aminobenzil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

N-(((3S,5S)-3-butil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida;
10

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isopentil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)benzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-
15 naftamida;

(N-(((3S,5S)-3-(3-(butil(metil)amino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-
20 naftamida;

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-ciclohexiletil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

(6-cloro-N-(((3S,5S)-3-hexil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;
25

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

N-(((3S,5S)-3-(2-(benziloxi)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida; e
30

6-cloro-N-(((3S,5S)-3-isobutil-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida;

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo dito composto ser 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida; ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

17. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.