



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

(11) PI 0907903-3 B1



(22) Data do Depósito: 27/02/2009

(45) Data de Concessão: 09/11/2021

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE DIAZEPAN-2-ONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 243/08; A61K 31/551; A61P 3/04; A61P 17/10; C07D 401/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2009 US 12/391,720; 29/02/2008 US 61/032,894.

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

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

(86) Pedido PCT: PCT AU2009000230 de 27/02/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/105823 de 03/09/2009

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

(57) Resumo: COMPOSTO DERIVADO DE DIAZEPAN-2-ONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção fornece compostos de fórmula (I) que são úteis para modular a atividade biológica do receptor da melanocortina-5 (MC5R). Compostos desta invenção podem ser usados para tratar doenças e/ou condições nas quais a relação negativa de MC5R é benéfica. Tais doenças e/ou condições incluem, mas não estão limitadas a seborréia, dermatite seborréica, câncer, e doenças inflamatórias.

"COMPOSTO DERIVADO DE DIAZEPAN-2-ONA E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA"

CAMPO DA INVENÇÃO

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

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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

Revisões dos receptores de melanocortina e do seu
potencial como alvos de terapia têm sido publicadas
25 (Wikberg 2001; Bohm 2006). Os membros da família de
receptores de melanocortina são regulados por antagonistas
peptídicos naturais tais como ACTH e os hormônios
estimuladores de melanócitos (α -, β -, γ -MSH) derivados de
pró-opiomelanocortina (POMC) e por antagonistas peptídicos,
30 tais como a Proteína de Sinalização Agouti (ASP) e
Peptídeos Relacionados com Agouti (AGRP). O MC1R é
amplamente expresso e está associado com a pigmentação em
melanócitos e com respostas inflamatórias em muitas células

envolvidas no sistema imune. O MC2R difere dos outros receptores de melanocortina porque se liga apenas aos ligantes de ACTH, mas não aos ligantes de 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 acredita-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 de 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), ratos 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), peixe-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), ratos (Yamada 1997), macaco Rhesus (Fong 2003) e cães (Houseknecht 2003) foram já publicadas.

O MC5R foi implicado na regulação da secreção de sebo em vários estudos, tal como sumarizado em 2006 (Zhang 2006). Ratos que não possuem MC5R têm produção de sebo reduzida, tal como evidenciado por uma incapacidade acentuada para liberar água do seu pelo, e uma quantidade reduzida de sebo isolado dos seus pelos. Significativamente, esses ratos eram, por outro lado, geralmente saudáveis, sem anormalidades evidentes (aparência, comportamento, crescimento, massa muscular, massa adiposa, reprodução, corticosterona basal e induzida por estresse e níveis de glicose e insulina) (Chen 1997). Outros estudos identificaram reduções em feromônios, causando alterações em comportamentos agressivos entre ratos (Caldwell 2002; Morgan 2004a; Morgan 2004b; Morgan 2006). Em ratos nos quais os ligantes nativos de MC5R peptídicos derivados de POMC foram silenciados, eles apresentaram 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 neurointermediário (a fonte de MSH) provocou uma diminuição de 35% na secreção de sebo, a qual foi reposta 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 microdissecadas (Thiboutot 2000), detecção de MC5R em glândulas sebáceas faciais humanas por imuno-histoquímica (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
5 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 ratos tipo selvagem, mas não em secções de pele dos ratos com MC5R
10 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 formação de gotículas lipídicas, síntese de esqualeno e a expressão de MC5R (Zhang 2003; Zhang 2006). Enquanto que MC1R e MC5R têm sido
15 ambos detectados nas células sebáceas, o tratamento de cultura celular de sebócitos humanos primários com NPD-MSH ou BPE resultou em um aumento substancial da expressão de MC5R humano, em comparação com condições livres de soro, o que se associou a diferenciação dos sebócitos. Linhas
20 celulares sebáceas imortalizadas (SZ-95, TSS-1 e SEB-1) também apresentam expressão de MC5R (Jeong 2007; Smith 2007a; Phan 2007). Esses estudos sugerem que antagonistas de MC5R podem ser úteis na redução da secreção de sebo em mamíferos e, portanto, no tratamento de condições
25 associadas com o excesso de secreção de sebo.

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
30 pele humana enxertada em ratos imunossuprimidos (Eisinger 2003a-d; 2006a, b).

A secreção de sebo excessiva, ou seborréia, ocorre frequentemente. As glândulas sebáceas ocorrem na

maior parte do corpo, com concentrações densas de grandes glândulas na face, no couro cabeludo e no tronco superior (Simpson e Cunliffe, pág. 43.1). A secreção sebácea é dependente, em parte, dos hormônios androgênicos, é
5 possivelmente mediada parcialmente pelo processamento da testosterona em 5 α -DHT (di-hidrotestosterona) pela 5 α -redutase. O sebo consiste em uma mistura de lípidios que é dependente da espécie. Em humanos, isso consiste em aproximadamente 58% de glicerídeos, 26% de ésteres de cera,
10 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
15 papel na perda de umidade da epiderme e repulsão de água da epiderme (Simpson e Cunliffe, pág. 43.6; Danby 2005; Porter 2001; Shuster 1976; Kligman 1963).

A secreção excessiva de sebo tem sido associada com o desenvolvimento de acne vulgaris. A acne vulgaris é
20 uma doença comum que afeta estimadamente 80% da população mundial em 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 tem um pico de
25 prevalência e gravidade em adolescentes com idades de 14-19 anos, com 35-40% de afetados, mas em um 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
30 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).

5 Acredita-se que quatro fatores principais estão envolvidos na patogênese da acne: (i) produção de sebo aumentada (seborréia), (ii) hipercornificação/bloqueio do ducto pilossebáceo (comedogênese), (iii) infecção do ducto com *P. acnes*, e (iv) inflamação do ducto pilossebáceo
10 (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
15 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 reduzir a infecção bacteriana e a resposta inflamatória subsequentes.

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

Os tratamentos atuais para a acne vulgaris focam predominantemente o tratamento das fases da doença 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, isoladamente ou em
5 combinação; alguns destes também possuem ação anti-inflamatória (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 cepas de *P. acnes*
10 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 incluem isotretinoína, antibióticos,
15 hormônios e esteróides. Em mulheres, demonstrou-se que os antiandrógenos 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
20 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,
25 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, Roacutan, Acutan)
30 foi introduzido em 1983 e ainda permanece a terapia antiacne 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 anti-inflamatória, reduz a
5 comedogênese, e reduz a infecção por *P. acnes*. O mecanismo de ação é ainda desconhecido, e metabólitos de isotretinoína parecem desempenhar um papel significativo. A isotretinoína induz a apoptose e interrupção do ciclo celular em cultura celular de sebócitos imortalizados
10 humanos SEB-1 (Nelson 2006). Infelizmente, a isotretinoína oral tem efeitos colaterais sérios; mais significativamente, ela é um teratogênico e é exigido um programa de registro para a sua utilização nos EUA. A FDA emitiu um aviso contra a compra online de isotretinoína.
15 Testes sanguíneos em jejum para lípidios 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).
20 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 seborréica (SD) é uma doença da pele associada
25 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
30 doença de Parkinson, ou transtornos de humor (paralisia cerebral, lesão supraorbital, póliomielite,iringomielia, quadriplegia, lesão unilateral do gânglio de Gasser e aqueles com HIV/AIDS) (Plewig 1999). Alguns estudos

revelaram que a dermatite seborréica 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 cárdio-fácio-cutânea (Gupta 2004). Os antagonistas de MC5R podem ser úteis para o tratamento dessas indicações.

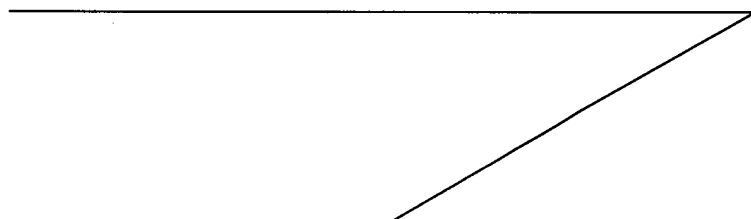
Apesar de raros, uma variedade de cânceres envolvendo glândulas sebáceas ou células sebáceas foi descrita (por exemplo, Ide 1999; Mariappan 2004; Kruse 2003). A síndrome de Muir-Torre consiste em um adenoma de glândula sebácea associado com um adenocarcinoma interno (normalmente cólon, mama, ovário ou 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.

O α -MSH apresenta efeitos imunossupressores em humanos, suprimindo uma variedade de respostas inflamatórias, e o 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 2005). Em

ratos, MC5R foi detectado nos órgãos linfóides (Labbé 1994), e MC5R foi encontrado na superfície de linfócitos pró-B de ratos, onde parece mediar a ativação da via de sinalização de JAK2 por α -MSH, aumentando a proliferação celular (Buggy 1998). A indução de células T regulatórias CD25+ CD4+ através de α -MSH também parece decorrer através de MC5R (Taylor 2001).

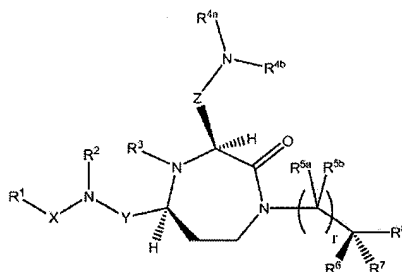
Pelas razões descritas anteriormente, seria desejável fornecer antagonistas de MC5R que possam ser usados em uma variedade de áreas terapêuticas. A regulação terapêutica da transdução de sinal biológico inclui a modulação de eventos celulares mediados por MC5R, incluindo, designadamente, inibição ou potenciação de interações entre ligação de MC5R e moléculas ativadoras 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 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 condições relacionadas com MC5R.



SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos da fórmula (I):



Fórmula (I)

5 em que:

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 $-(CR^{13}R^{14})_g-$;

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

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

R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituído, alquenila C_2-C_{12}

opcionalmente substituído, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C(=O)OR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)H, -C(=NR¹⁵)-NR¹⁶R¹⁷, YOR¹⁵,

R^{4b} é selecionado do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C(=O)OR¹⁵, ou

R^{4a} e R^{4b} quando tomados conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou

Um de R^{4a} e R^{4b} quando tomado conjuntamente com um de R¹³ e R¹⁴, forma um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

cada R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, alquila C₁-C₁₂, hidróxi-alquila 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 porção selecionada do grupo consistindo em um ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, heterocicloalquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído, e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído;

R⁶, R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente

selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, hidroxila, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, heteroalquila C₁-C₁₂ 5 opcionalmente substituído, heteroalquenila C₁-C₁₀ opcionalmente substituído, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído, heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído, 10 amino opcionalmente substituído, carboxila opcionalmente substituído, alquilóxi C₁-C₁₂ e tio opcionalmente substituído, ou

(a) quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, dois ou mais de R⁶, R⁷ 15 e R⁸ formam uma porção selecionada do grupo consistindo em alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ 20 opcionalmente substituído, 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, formam um grupo selecionado do grupo consistindo em um ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente 25 substituído, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído;

cada R⁹ e R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente 30 substituído;

cada R¹¹ e R¹² é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído;

cada R^{13} e R^{14} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, halogênio, OH, alquila C_1-C_{12} , arila C_6-C_{18} , haloalquila C_1-C_{12} , hidróxi-alquila C_1-C_{12} , alquilóxi C_1-C_{12} e haloalquilóxi C_1-C_{12} , ou

5 quando tomados conjuntamente com o átomo ao qual eles estão ligados, R^{13} e R^{14} formam um grupo ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituído ou um heterociclo-alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituído, ou um de R^{13} e R^{14} quando tomado conjuntamente com um de cada R^{4a} e R^{4b} , forma um grupo heterocíclico
10 opcionalmente substituído;

cada R^{15} , R^{16} , e R^{17} é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituído, heteroalquila C_1-C_{12}
15 opcionalmente substituído, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituído, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituído e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituído, ou

quaisquer dois de R^{15} , R^{16} , e R^{17} , quando tomados
20 conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo cíclico opcionalmente substituído;

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

q é um número inteiro selecionado do grupo
25 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;

30 ou um sal ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também se refere a composições farmacêuticas incluindo um composto da invenção com um

veículo, diluente ou excipiente adequado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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
5 de termos será definido.

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

10 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 um ou mais grupos substituintes não-hidrogênio. Em certas
15 formas de modalidade, os grupos substituintes são um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, ciclo-alquila, ciclo-
20 alquenila, heterociclo-alquila, heterociclo-alquenila, arila, heteroarila, ciclo-aquil-alquila, heterociclo-aquil-alquila, heteroaril-alquila, aril-alquila, ciclo-aquil-alquenila, heterociclo-aquil-alquenila, aril-alquenila, heteroaril-alquenila, ciclo-aquil-heteroalquila,
25 heterociclo-aquil-heteroalquila, aril-heteroalquila, heteroaril-heteroalquila, hidroxila, hidróxi-alquila, alquilóxi, alquilóxi-alquila, alquilóxi-ciclo-alquila, alquilóxi-heterociclo-alquila, alquilóxi-arila, alquilóxi-heteroarila, alquilóxi-carbonila, alquil-amino-carbonila,
30 alquenilóxi, alquinilóxi, ciclo-alquilóxi, ciclo-alquenilóxi, heterociclo-alquilóxi, heterociclo-alquenilóxi, arilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, aril-alquilóxi, amino, alquil-amino, acil-amino, amino-

alquila, aril-amino, sulfonil-amino, sulfinil-amino, sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, aminossulfonila, sulfinila, alquil-sulfinila, aril-sulfinila, aminossulfinil-amino-alquila, $-C(=O)OH$,
 5 $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NR^a)NR^bR^c$, 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,
 10 alquila C_1-C_{12} , haloalquila C_1-C_{12} , alquenila C_2-C_{12} , alquinila C_2-C_{12} , heteroalquila C_1-C_{10} , ciclo-alquila C_1-C_{10} , ciclo-alquenila C_3-C_{12} , heterociclo-alquila C_1-C_{12} , heterociclo-alquenila C_2-C_{12} , arila C_6-C_{18} , heteroarila C_1-C_{18} , e acila, ou quaisquer dois ou mais de R^a , R^b , R^c e R^d
 15 quando tomados conjuntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um sistema de anel heterocíclico com 3 a 12 átomos de anel.

Em uma forma de modalidade, cada substituinte opcional é independentemente selecionado do grupo
 20 consistindo em: halogênio, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, ciclo-alquila, ciclo-alquenila, heterociclo-alquila, heterociclo-alquenila, arila, heteroarila, hidroxila, hidróxi-alquila, alquilóxi,
 25 alquilóxi-alquila, alquilóxi-arila, alquilóxi-heteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, ciclo-alquilóxi, ciclo-alquenilóxi, heterociclo-alquilóxi, heterociclo-alquenilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, aril-alquila, heteroaril-alquila, aril-alquilóxi, amino, alquil-amino,
 30 acil-amino, amino-alquila, aril-amino, sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, aminossulfonila, amino-alquila, $-COOH$, $-SH$ 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, 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 termo alquila como um exemplo, algumas publicações usariam o termo "alquilenos" para o grupo de ligação e, portanto, nessas outras publicações existe uma distinção entre os termos "alquila" (grupo terminal) e "alquilenos" (grupo de ligação). No presente pedido, não é feita tal 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 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 porção do número total de átomos no sistema de anel.

"Acila" significa um grupo R-C(=O)-, no qual o grupo R pode ser um grupo alquila, ciclo-alquila, heterociclo-alquila, arila ou heteroarila, como aqui definido. Exemplos de acila incluem acetila e benzoíla. 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.

"Acil-amino" significa um grupo R-C(=O)-NH-, no qual o grupo R pode ser um grupo alquila, ciclo-alquila, heterociclo-alquila; 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 ligado à restante molécula através do átomo de nitrogênio.

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

“Alquenilóxi” se refere a um grupo alquenil-O-, no qual alquenila é tal como aqui definido. Grupos alquenilóxi preferidos são grupos C₁-C₆-alquenilóxi. O
 20 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.

“Alquila” como grupo ou porção de um grupo se refere a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou
 25 ramificado, preferencialmente um alquila C₁-C₁₄, mais preferencialmente um alquila C₁-C₁₀, ainda mais preferencialmente C₁-C₆, exceto indicado em contrário. Exemplos de substituintes alquila C₁-C₆ lineares ou ramificados adequados incluem metila, etila, n-propila, 2-propila, n-butila, sec-butila, t-butila, hexila e afins. O
 30 grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

“Alquil-amino” inclui mono-alkuil-amino e dialquil-amino, a menos que especificado. “Mono-alkuil-

amino" significa um grupo alquil-NH, no qual alquila é tal como aqui definido. "Dialquil-amino" significa um grupo (alquil)₂N-, no qual cada alquila pode ser a mesma ou diferente, e são, cada uma, tal como aqui definido para
 5 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.

"Alquil-amino-carbonila" se refere a um grupo da
 10 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 carbonila.

"Alquilóxi" se refere a um grupo alquil-O-, no
 15 qual alquila é tal como aqui definido. O alquilóxi é preferencialmente um alquilóxi C₁-C₆. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, metóxi- e etóxi-. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Alquilóxi-alquila" se refere a um grupo
 20 alquilóxi-alquila, no qual os grupos alquilóxi 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 está ligado à restante molécula através do grupo alquila.

25 "Alquilóxi-arila" se refere a um grupo alquilóxi-arila, no qual os grupos alquilóxi 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 grupo arila.

30 "Alquilóxi-carbonila" se refere a um grupo alquil-O-C(=O)-, no qual alquila é tal como aqui definido. O grupo alquila é preferencialmente um grupo alquila C₁-C₆. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, metóxi-

carbonila e etóxi-carbonila. 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 “Alquilóxi-ciclo-alquila” se refere a um grupo alquilóxi-ciclo-alquila-, no qual os grupos alquilóxi e ciclo-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 está ligado à restante molécula através
10 do grupo ciclo-alquila.

 “Alquilóxi-heteroarila” se refere a um grupo alquilóxi-heteroarila, no qual os grupos alquilóxi e heteroarila são tal como aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um
15 grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroarila.

 “Alquilóxi-heterociclo-alquila” se refere a um grupo alquilóxi-heterociclo-alquila, no qual os grupos alquilóxi e heterociclo-alquila são tal como aqui definido.
20 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 heterociclo-alquila.

 “Alquil-sulfinila” significa um grupo alquil-S(=O)-, no qual alquila é tal como aqui definido.
25 Preferencialmente, o grupo alquila é um grupo C₁-C₆ alquila. Exemplos de grupos alquil-sulfinila incluem, mas não estão limitados a, metil-sulfinila e etil-sulfinila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante
30 molécula através do átomo de enxofre.

 “Alquil-sulfonila” se refere a um grupo alquil-S(=O)₂-no qual o grupo alquila é tal como definido anteriormente. Preferencialmente, o grupo alquila é um

grupo C₁-C₆ alquila. Exemplos incluem, mas não estão limitados a metil-sulfonila e etil-sulfonila. 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
5 através do átomo de enxofre.

"Alquinila" como um grupo ou porção de um grupo 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
10 carbono, mais preferencialmente 2-12 átomos de carbono, mais preferencialmente 2-6 átomos de carbono na cadeia 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.

15 "Alquinilóxi" se refere a um grupo alquinil-O-, no qual alquinila é tal como aqui definido. Grupos alquinilóxi preferidos são grupos C₁-C₆ alquinilóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante
20 molécula através do átomo de oxigênio.

"Amino-alquila" significa um grupo NH₂-alquila, no qual o grupo alquila 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
25 molécula através do grupo alquila.

"Aminossulfonila" significa um grupo NH₂-S(=O)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 átomo de enxofre.

30 "Arila" como um grupo ou porção de um grupo significa (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 biciclico parcialmente saturado opcionalmente substituído, no qual um grupo fenila e um grupo C₅₋₇ ciclo-alquila ou C₅₋₇ ciclo-alquenila são ligados um ao outro para formar uma estrutura cíclica, tal como tetra-hidronaftila, indenila ou indanila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Tipicamente, um grupo arila é um grupo C_{6-C18} arila.

10 "Aril-alquenila" 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 está ligado à restante molécula através do grupo alquenila.

"Aril-alquila" significa um grupo aril-alquila, no qual os grupos arila e alquila são tal como aqui definido. Grupos aril-alquila preferidos contêm um grupo C₁₋₅ alquila. Exemplos de grupos aril-alquila 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.

25 "Aril-alquilóxi" se refere 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.

30 "Aril-amino" inclui mono-aril-amino e di-aril-amino, a menos que especificado. Mono-aril-amino significa um grupo de fórmula arilNH-, no qual arila é tal como aqui definido. Di-aril-amino significa um grupo de fórmula (aril)₂N-, em que cada arila pode ser a mesma ou 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.

5 "Aril-heteroalquila" significa um grupo aril-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
10 heteroalquila.

 "Arilóxi" se refere a um grupo aril-O-, no qual arila é tal como aqui definido. O arilóxi é preferencialmente um C₆-C₁₈arilóxi, mais preferencialmente um C₆-C₁₀arilóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um
15 grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

 "Aril-sulfonila" 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
20 grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de enxofre.

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

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

30 "Ciclo-alquenila" 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 ciclo-alquenila monocíclicos incluem ciclo-pentenila, ciclo-hexenila ou ciclo-heptenila. O grupo ciclo-alquenila pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Ciclo-alquila" se refere a um carbociclo monocíclico ou fundido ou policíclico espiro, saturado, preferencialmente contendo de 3 a 9 átomos de carbono por anel, tal como ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila e afins, exceto se especificado em contrário. Inclui sistemas monocíclicos tais como ciclo-propila e ciclo-hexila, sistemas bicíclicos tais como decalina, e sistemas policíclicos tais como adamantano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Ciclo-aquil-alquila" significa um grupo ciclo-aquil-alquila, no qual os grupos ciclo-alquila e alquila são tal como aqui definido. Exemplos de grupos monociclo-alquila incluem ciclo-propil-metila, ciclo-pentil-metila, ciclo-hexil-metila e ciclo-heptil-metila. 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.

"Ciclo-aquil-alquenila" significa um grupo ciclo-aquil-alquenila, no qual os grupos ciclo-alquila 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.

"Ciclo-alquil-heteroalquila" significa um grupo ciclo-alquil-heteroalquila, no qual os grupos ciclo-alquila 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.

"Ciclo-alquilóxi" se refere a um grupo ciclo-alquil-O, no qual o grupo ciclo-alquilóxi é tal como aqui definido. O ciclo-alquilóxi é preferencialmente um C₁-C₆ciclo-alquilóxi. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, ciclo-propanóxi e ciclo-butanóxi. 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.

"Ciclo-alquenilóxi" se refere a um grupo ciclo-alquenil-O-, em que a ciclo-alquenila é tal como aqui definido. O ciclo-alquenilóxi é preferencialmente um C₁-C₆ciclo-alquenilóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado ao restante da molécula através do átomo de oxigênio.

"Haloalquila" se refere 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 flúor-metila, diflúor-metila e triflúor-metila.

"Haloalquenila" se refere 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" se refere a um grupo alquinila

ligação.

"Heteroaril-alquila" significa um grupo heteroaril-alquila, no qual os grupos heteroarila e alquila são tal como aqui definido. Grupos heteroaril-alquila
5 preferidos contêm um grupo alquilo de baixo peso molecular. Exemplos de grupos heteroaril-alquila incluem piridil-metila. 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.

10 "Heteroaril-alquenila" significa um grupo heteroaril-alquenila, 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
15 do grupo alquenila.

"Heteroaril-heteroalquila" 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
20 grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do grupo heteroalquila.

"Heteroarilóxi" se refere a um grupo heteroaril-O, no qual heteroarila é tal como aqui definido. O heteroarilóxi é preferencialmente um heteroarilóxi C₁-C₁₂. 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 oxigênio.

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

heterociclo-alquila, heterociclo-alquenila e heteroarila.

"Heterociclo-alquenila" se refere a uma heterociclo-alquila tal como aqui definido, mas contendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação.

"Heterociclo-alquila" se refere a um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, enxofre, oxigênio, preferencialmente de 1 a 3 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 heterociclo-alquila adequados incluem pirrolidina, tetra-hidrofurila, tetra-hidrotiofuranila, piperidila, piperazila, tetra-hidropiranila, morfilino, 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.

"Heterociclo-aquil-alquila" se refere a um grupo heterociclo-alkyl-alquila, no qual os grupos heterociclo-alquila e alquila são tal como aqui definido. Exemplos de grupos heterociclo-aquil-alquila incluem (2-tetra-hidrofuril)metil, (2-tetra-hidrotiofuranil)metil. 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.

"Heterociclo-aquil-alquenila" se refere a um grupo heterociclo-alkyl-alquenila, no qual os grupos heterociclo-alquila 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 restante molécula através do grupo alquenila.

"Heterociclo-alkyl-heteroalquila" significa um grupo heterociclo-alkyl-heteroalquila, no qual os grupos

heterociclo-alquila 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.

5 "Heterociclo-alquilóxi" se refere a um grupo heterociclo-alquil-O-, no qual heterociclo-alquila é tal como aqui definido. O heterociclo-alquilóxi é preferencialmente um C₁-C₆heterociclo-alquilóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação. Se o
10 grupo é um grupo terminal, ele está ligado à restante molécula através do átomo de oxigênio.

"Heterociclo-alquenilóxi" se refere a um grupo heterociclo-alquenil-O-, no qual heterociclo-alquenila é tal como aqui definido. O heterociclo-alquenilóxi é
15 preferencialmente um C₁-C₆heterociclo-alquenilóxi. 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.

"Hidróxi-alquila" se refere a um grupo alquila
20 tal como aqui definido, no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um grupo OH. Um grupo hidróxi-alquila tem tipicamente a fórmula C_nH_(2n+1-x)(OH)_x. Em grupos desse tipo, n é tipicamente de 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 6, ainda mais preferencialmente de
25 1 a 3. X é tipicamente de 1 a 6, mais preferencialmente de 1 a 3.

"Alquila de baixo peso molecular" como grupo significa, a menos que especificado em contrário, um grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode ser linear ou
30 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 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, ciclo-alquila, heterociclo-alquila; grupos arila ou heteroarila são tal como aqui
5 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.

"Sulfinil-amino" significa um grupo $R-S(=O)-NH-$, no qual o grupo R pode ser OH, alquila, ciclo-alquila, heterociclo-alquila; grupos arila ou heteroarila são tal
10 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 nitrogênio.

"Sulfonila" significa um grupo $R-S(=O)_2-$, no qual o grupo R pode ser OH, alquila, ciclo-alquila, heterociclo-alquila; grupos arila ou heteroarila são tal como aqui
15 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.
20

"Sulfonyl-amino" 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 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 uma
25 mistura de isômeros E e Z. É também entendido que algumas formas isoméricas, tais como diastereoisômeros, enantiômeros e isômeros geométricos podem ser separadas
30 através de métodos físicos e/ou químicos e por peritos na especialidade.

Alguns dos compostos das formas de modalidade divulgadas podem existir como estereoisômeros únicos, racematos e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Todos esses estereoisômeros únicos,
5 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
10 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
15 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 .

20 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 tritium, isto é ^3H , e carbono-14, isto é ^{14}C ,
25 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 em uma maior estabilidade
30 metabólica, por exemplo, de meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidade reduzida de dose, 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
5 podem ser geralmente preparados através de técnicas 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
10 lugar dos reagentes não marcados previamente utilizados.

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
15 como as não hidratadas.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" se refere 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 farmacêuticamente
20 aceitáveis. Sais de adição de ácido farmacêuticamente 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
25 orgânicos apropriados 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,
30 fumárico, maleico, alquil-sulfônico, aril-sulfônico. Informação adicional em sais farmacêuticamente aceitáveis pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. No caso de

agentes que são sólidos, deve ser entendido pelo perito 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
5 do âmbito da presente invenção e fórmulas especificadas.

"Pró-fármaco" 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
10 exemplo, uma pró-fármaco 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,
15 tartratos, malonatos, oxalatos, salicicatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidróxi-naftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluil-tartratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, ciclo-hexil-sulfamatos e quinatos. Como
20 outro exemplo, uma pró-fármaco de um composto de fórmula (I) do tipo éster contendo um grupo carboxila pode ser convertido na molécula parental através de hidrólise *in vivo*. (Exemplos de pró-fármacos do tipo éster são descritas por F. J. Leinweber, Drug. Metab. Res., 18:379, 1987). De
25 forma análoga, uma pró-fármaco 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-fármacos para esses e outros grupos funcionais, incluindo aminas, são descritos em
30 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 modalidade de variáveis dos compostos de Fórmula (I) são particularmente úteis na sua aplicação final.

5 Nos compostos da invenção, Y é um grupo de fórmula $-(CR^9R^{10})_n-$. Em uma forma de modalidade dos compostos adequados, n é igual a 1 e Y $-(CR^9R^{10})-$. Em outra forma de modalidade n é igual a 2 e Y é $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$.

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

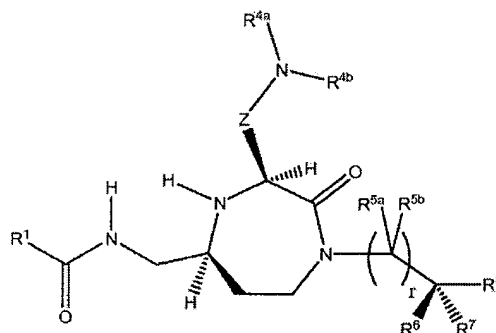
15 Em uma forma de modalidade da invenção, R^2 é H ou alquila C_1-C_6 . Em uma forma de modalidade específica, R^2 é H.

20 Em uma forma de modalidade da invenção, R^3 é H ou alquila C_1-C_6 . Em uma forma de modalidade específica, R^3 é H.

25 Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, X é selecionado do grupo consistindo em $-C(=O)-$ e $-(CR^{11}R^{12})_s-$. Em uma forma de modalidade específica X é $-C(=O)-$. Em uma forma de modalidade da invenção, em que X é $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s é igual a 1. Em outra forma de modalidade da invenção, em que X é $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s é igual a 2. Em uma variante de cada uma dessas formas de modalidade, R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H e alquila C_1-C_6 . Em uma forma de modalidade específica, ambos R^{11} e R^{12} são H, e s é igual a 30 1, tal que X é $-CH_2-$.

Em uma forma de modalidade 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).



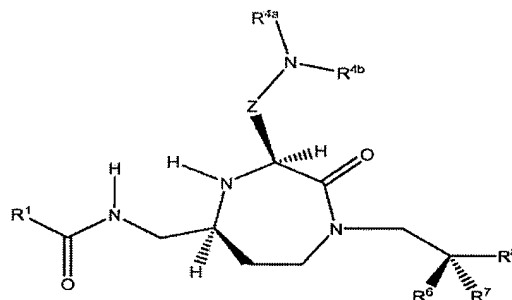
Fórmula II

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

Em uma forma de modalidade 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. Em uma forma de modalidade específica, r é igual a
10 1. Em outra forma de modalidade específica, r é igual a 2.
Em outra forma de modalidade mais específica, r é igual a 3.
Em outra forma de modalidade ainda mais específica, r é
igual a 4.

Em uma forma de modalidade dos compostos da
15 invenção e em particular dos compostos de fórmula (I) e
fórmula (II), R^{5a} e R^{5b} são independentemente selecionados
de H e alquila C_1 - C_6 . Em uma forma de modalidade, R^{5a} e R^{5b}
são, cada um, independentemente selecionados de H e CH_3 . Em
uma forma de modalidade específica, R^{5a} e R^{5b} são ambos H.
20 Em outra forma de modalidade, 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
ciclo-alquila opcionalmente substituído. Em uma forma de
modalidade específica, pelo menos um de R^{5a} e R^{5b} , quando
25 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 ciclo-
hexila.

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, Y é CH₂, R² é H, R³ 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):

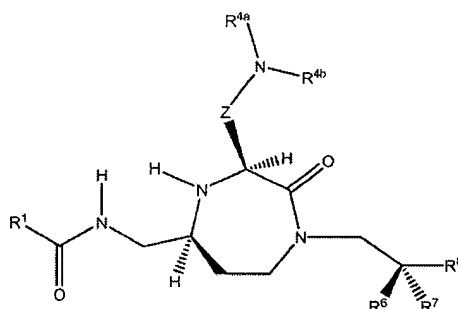


Fórmula III

em que R¹, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, R⁷, R⁸ e Z são tal como definido para a fórmula (I).

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II) e (III), R⁷ é H.

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, Y é CH₂, R² é H, R³ é H, R^{5a} e R^{5b} são H, R⁷ é H, X é -C(=O)- e r é igual a 1. Isso fornece compostos de fórmula (IV).



Fórmula (IV)

em que R¹, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, R⁸ e Z são tal como definido para a fórmula (I).

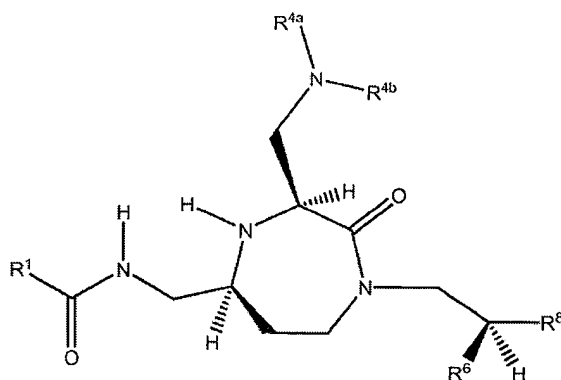
Nos compostos da invenção, Z é um grupo de fórmula -(CR¹³R¹⁴)_q-. Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e em particular os compostos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) e fórmula (IV),

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de H e C_1-C_6 alquila. Em uma forma de modalidade, R^{13} e R^{14} são, cada um, independentemente selecionados de H e CH_3 . Em uma forma de modalidade específica, R^{13} e R^{14} são ambos H. Assim, em uma

5 forma de modalidade específica, Z é um grupo $-(CH_2)_q-$. Ainda em outra forma de modalidade, pelo menos um de R^{13} e R^{14} , quando tomados conjuntamente com pelo menos um de R^{4a} e R^{4b} e os átomos aos quais eles estão ligados, forma um grupo heterociclo-alquila opcionalmente substituído.

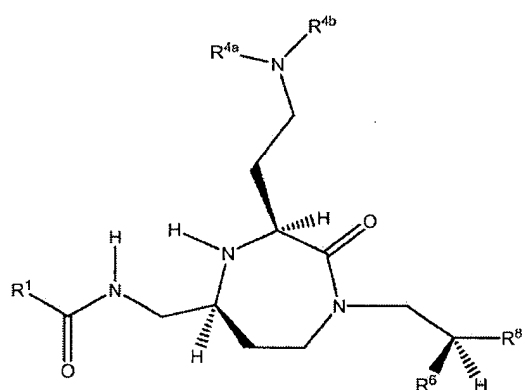
10 Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e em particular dos compostos de fórmula (IV), q é um número inteiro, selecionado do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4 e 5. Em uma forma de modalidade específica, q é igual a 1. Em outra forma de modalidade específica, q é

15 igual a 2, em outra forma de modalidade mais específica, q é igual a 3 e em uma forma de modalidade ainda mais específica, q é igual a 4. Em circunstância em que R^{13} e R^{14} são ambos H, isto fornece compostos de fórmula (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), respectivamente.



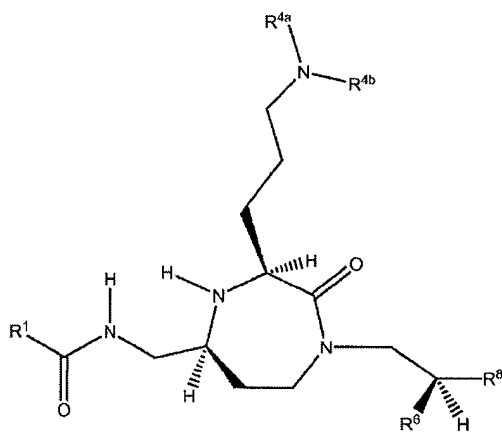
Fórmula (IVa)

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



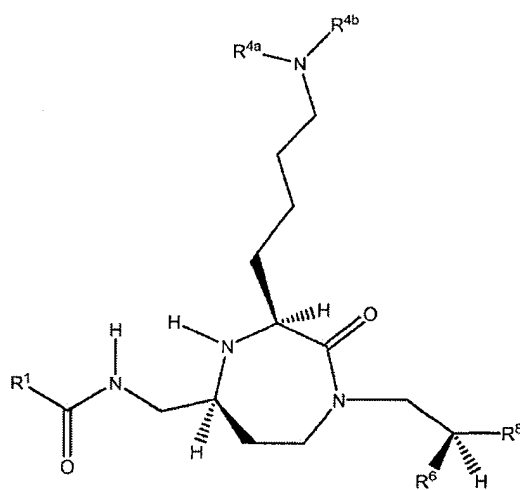
Fórmula (IVb)

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



Fórmula (IVc)

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



Fórmula (IVd)

em que R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^6 e R^8 são tal como definido

para a fórmula (I).

Em uma forma de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶ e R⁸ são, cada um,
 5 independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁-C₁₂ alquila opcionalmente substituído, C₂-C₁₂ alquenila opcionalmente substituído, C₆-C₁₈ arila opcionalmente substituído e C₁-C₁₈ heteroarila opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e
 10 especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁-C₁₂ alquila opcionalmente substituído, C₂-C₁₂ alquenila opcionalmente substituído, C₆-C₁₈ arila opcionalmente
 15 substituído e C₁-C₁₈ heteroarila opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em C₂-
 20 C₁₂ alquila opcionalmente substituído, C₂-C₁₂ alquenila opcionalmente substituído, C₆-C₁₈ arila opcionalmente substituído e C₁-C₁₈ heteroarila opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III),
 25 (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶ é selecionado do grupo consistindo em etila, 2,2,2-triflúor-etila, isopropila, isopropenila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, 2-metil-butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila,
 30 pentila, 2-metil-pentila, fenila opcionalmente substituído, e C₁-C₅ heteroarila opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I),

(II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶ é fenila opcionalmente substituído, e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e
 5 especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁸ é selecionado do grupo consistindo em etila, 2,2,2-trifluór-etila, isopropila, isopropenila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, 2-metil-
 10 butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila, fenila opcionalmente substituído, e heteroarila C₁-C₅ opcionalmente substituído.

Em uma forma específica de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I),
 15 (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁸ é metila, etila, fenila ou heteroarila C₁-C₅ opcionalmente substituído.

Em uma forma específica de modalidade dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de
 20 fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo selecionado do grupo consistindo em alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, ciclo-alquila C₃-C₁₂
 25 opcionalmente substituído, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído.

Em uma forma específica de modalidade dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de
 30 fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C₆-C₁₈ arila opcionalmente substituído.

Em uma forma específica de modalidade dos compostos da invenção e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), 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. Em uma forma de modalidade, 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 particularmente adequados incluem, mas não estão limitados a, F, Br, Cl, metila, triflúor-metila, etila, 2,2,2-triflúor-etila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila, pent-4-ila, hexila, heptila, octila, fenila, NH_2 , ciano, fenóxi, hidroxila, metóxi, etóxi, metilenodióxi, pirrol-1-ila e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila. Em uma forma de modalidade específica, o grupo fenila dissustituído é 3,5-dissustituído-fen-1-ila.

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)N(CH_3)_2$, $C(=NH)NHCH_3$, $C(=NH)N$ -hisopropila, $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ ciclo-hexila, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado dos mesmos.

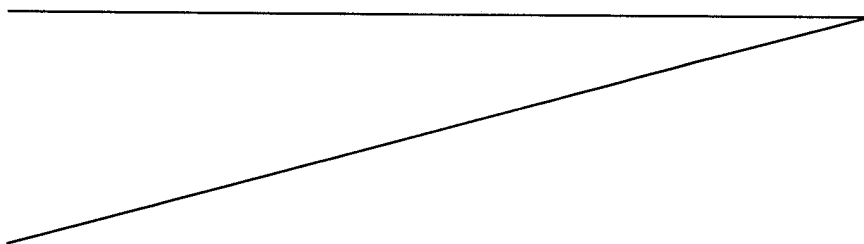
Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R^{4b} é selecionado do grupo consistindo em H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$,

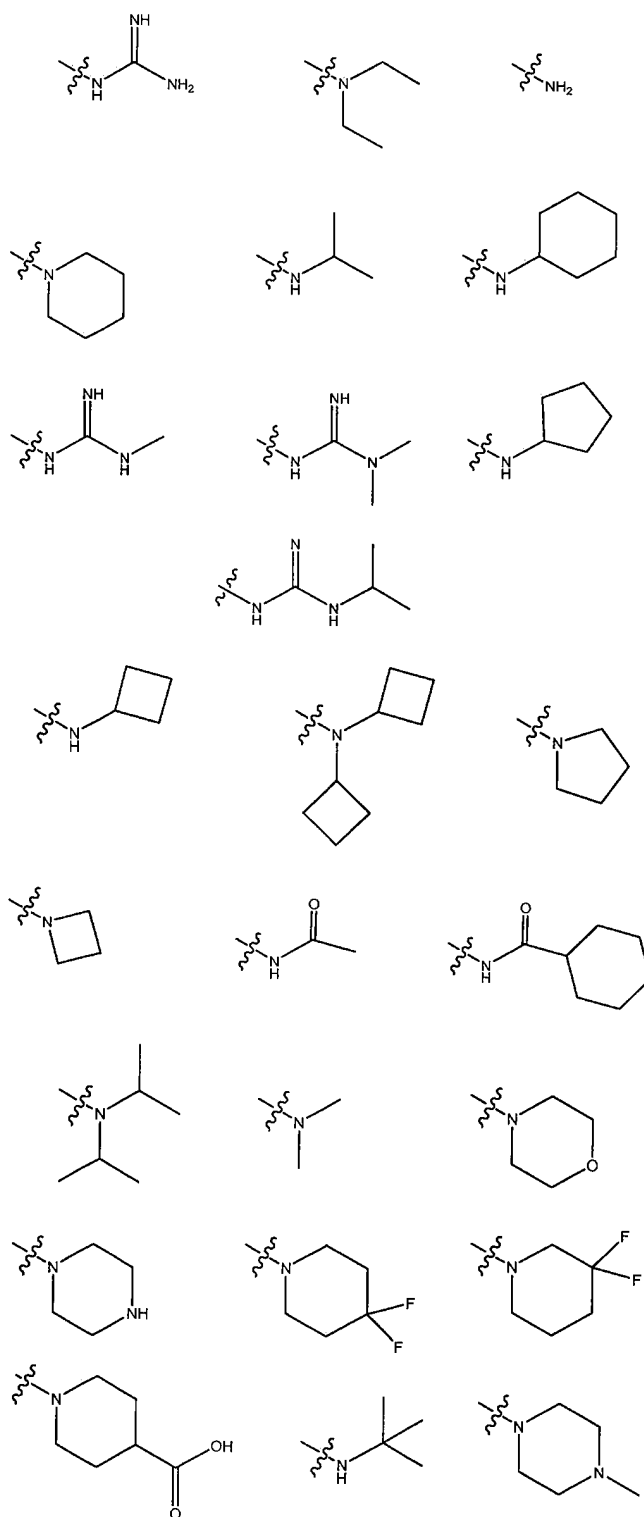
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado dos mesmos.

Em uma forma de modalidade dos compostos
 5 invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (IV),
 (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R^{4a} e R^{4b} , quando tomados
 conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão
 ligados, formam um grupo cíclico opcionalmente substituído.
 O grupo cíclico opcionalmente substituído pode ser um grupo
 10 heterociclo-alquila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ opcionalmente substituído,
 heterociclo-alquenila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente substituído ou um
 grupo heteroarila $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente substituído. Em uma
 forma de modalidade específica, R^{4a} e R^{4b} , quando tomados
 conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão
 15 ligados, formam um grupo heterociclo-alquila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$
 opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e
 especificamente dos compostos de fórmula (IV), (IVa),
 (IVb), (IVc) e (IVd), R^{4a} e R^{4b} , quando tomados
 20 conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão
 ligados, formam um grupo heterociclo-alquila opcionalmente
 substituído, selecionado do grupo consistindo em
 piperidina-1-ila, pirrolidina-1-ila, azetidina-1-ila,
 morfolina-4-ila, piperazina-1-ila e azepan-1-ila.

25 Exemplos específicos de $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ incluem:



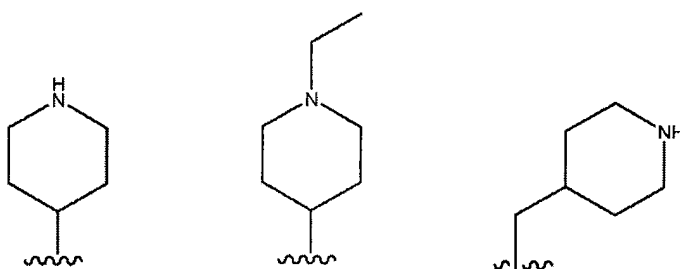


Em uma forma de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (IV), um de R^{4a} e
 5 R^{4b} quando tomado conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados e um de R^{13} e R^{14} e o átomo de

carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C₂-C₁₂ heterociclo-alquila opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (IV), um de R^{4a} e R^{4b} quando tomado conjuntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados e um de R¹³ e R¹⁴ e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo C₂-C₁₂ heterociclo-alquila opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo em piperidinila, pirrolidinila, azetidinila, morfolinila, piperazinila e azepanila.

Exemplos específicos destas cadeias laterais ZN(R^{4a})(R^{4b}) em que existe uma ciclização entre um de R^{4a} e R^{4b} e um de R¹³ e R¹⁴ incluem:



Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R¹ é selecionado do grupo consistindo em alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído.

Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R¹ é arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído. O arila C₆-C₁₈ pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou policíclico. Em certas formas de modalidade, arila C₆-C₁₈ é um grupo monocíclico. Em certas formas de modalidade, arila C₆-C₁₈ é um grupo bicíclico.

Em uma forma de modalidade específica R^1 é um arila C_6-C_{18} selecionado do grupo consistindo em fenila opcionalmente substituído, bifenila e naftila 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 utilizada, como definido anteriormente. Exemplos de substituintes opcionais particularmente adequados incluem, mas não estão limitados a, F, Br, Cl, metila, triflúor-
 5 metila, etila, 2,2,2-triflúor-etila, 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 , ciano, fenóxi, hidroxila, metóxi, etóxi, pirrol-1-ila
 10 e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila.
 15

Os substituintes podem estar localizados em qualquer posição adequada à volta do anel arila, disponível para substituição, como seria evidente para o perito na especialidade. Exemplos de compostos fenila opcionalmente substituídos adequados incluem, mas não estão limitados a,
 20 2-metóxi-fenila, 3-metóxi-fenila, 4-metóxi-fenila, 2-triflúor-metil-fenila, 3-triflúor-metil-fenila, 4-triflúor-metil-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 4-bromo-fenila, 2-flúor-fenila, 3-flúor-fenila, 4-
 25 flúor-fenila, 4-hidróxi-fenila, 4-fenil-fenila, 4-metil-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 3-flúor-4-cloro-fenila, 3-metil-4-cloro-fenila, 3-cloro-4-flúor-fenila, 3-cloro-4-metil-
 30 fenila, 2-hidróxi-fenila, 3-hidróxi-fenila, 4-hidróxi-fenila, 4-etóxi-fenila, 3-fenóxi-fenila, 4-fenóxi-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-dimetóxi-fenila e 3,4-metilenodióxi-fenila.

Quando R^1 é bifenila opcionalmente substituído, o ponto de ligação de R^1 à restante molécula pode ser na
 5 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 opcionalmente substituído, ou um bifen-4-ila opcionalmente substituído. Em geral, o grupo bifenila opcionalmente
 10 substituído é um bifen-4-ila opcionalmente substituído. O grupo bifenila opcionalmente substituído pode ser substituído em qualquer posição adequada.

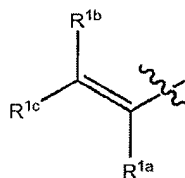
Quando R^1 é naftila opcionalmente substituído, o ponto de ligação de R^1 à restante molécula pode ser na
 15 posição 1 ou 2. Neste caso, a naftila pode ser um naft-1-ila opcionalmente substituído, ou um naft-2-ila opcionalmente substituído. Em geral, o grupo naftila opcionalmente substituído é um naft-2-ila opcionalmente substituído. O grupo naftila opcionalmente substituído pode
 20 ser substituído em qualquer posição adequada. Exemplos de naft-2-ilas opcionalmente substituídos adequados incluem, mas não são limitados a, 6-flúor-naft-2-ila, 6-bromo-naft-2-ila, 6-cloro-naft-2-ila, 1-metóxi-naft-2-ila, 3-metóxi-naft-2-ila, 6-metóxi-naftil-
 25 2-ila, 1-hidróxi-naft-2-ila e 6-amino-naft-2-ila.

Em uma forma de modalidade específica dos compostos invenção, e especificamente dos compostos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R^1 é heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituído. O
 30 heteroarila C_1-C_{18} pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou policíclico. Em certas formas de modalidade, o heteroarila C_1-C_{18} é um grupo monocíclico. Em certas formas de modalidade, o heteroarila- C_1-C_{18} 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 5-ila, tiazol-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.

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

Em uma variação específica desta forma de modalidade, R^1 é um alquenila C_2-C_{12} opcionalmente
 20 substituído da fórmula:

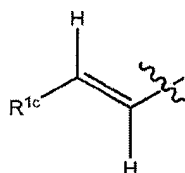


R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, halogênio e alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituído;

R^{1b} e R^{1c} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, alquila
 25 C_1-C_{12} opcionalmente substituído, alquenila C_2-C_{12} opcionalmente substituído, alquinila C_2-C_{12} opcionalmente substituído, heteroalquila C_1-C_{12} opcionalmente substituído, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituído, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituído, arila C_6-C_{18}

opcionalmente substituído e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituído.

Em uma variação desta forma de modalidade, R^{1a} é H. Em uma variação desta forma de modalidade, R^{1b} é H. Isso
5 fornece compostos, em que R¹ tem a fórmula:



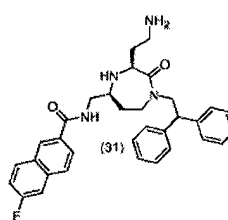
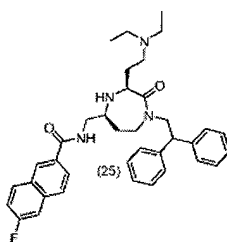
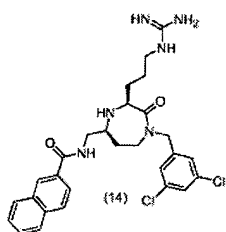
Em uma forma de modalidade dos compostos da invenção, R^{1c} é arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído. O arila C₆-C₁₈ pode ser um grupo monocíclico, bicíclico ou policíclico. Em certas formas de modalidade, arila C₆-C₁₈ é
10 um grupo monocíclico. Em certas formas de modalidade, arila C₆-C₁₈ é um grupo bicíclico.

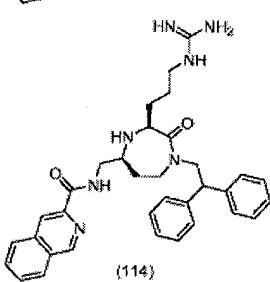
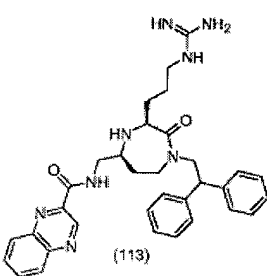
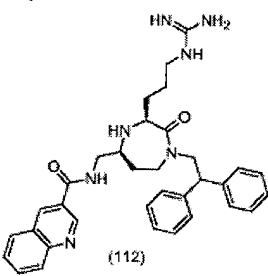
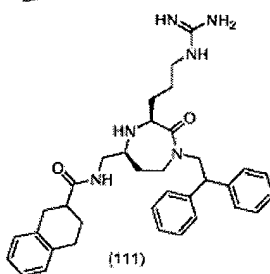
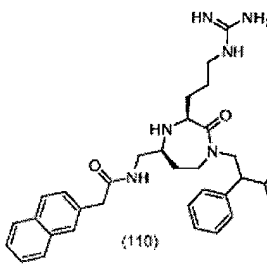
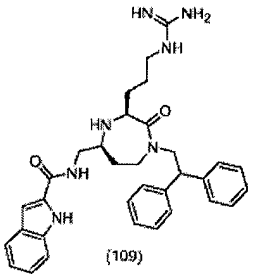
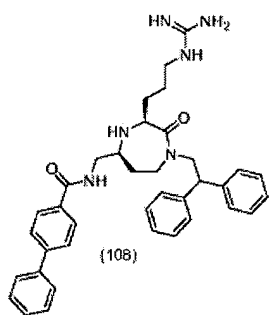
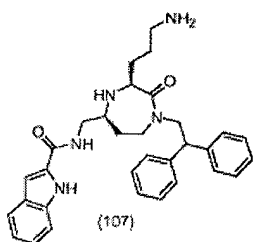
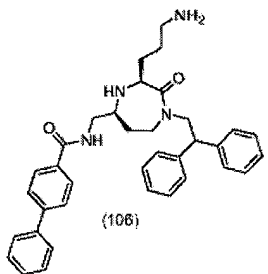
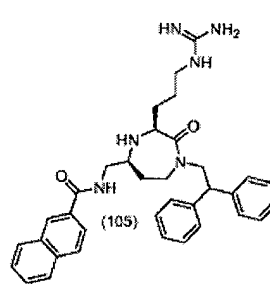
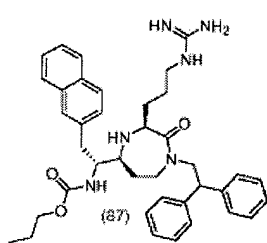
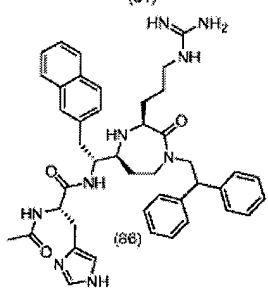
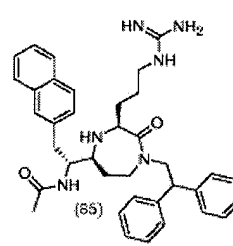
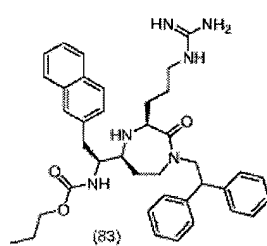
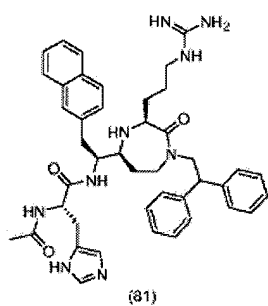
Em uma forma de modalidade específica, R^{1c} é um arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo em fenila opcionalmente substituído e naftila
15 opcionalmente substituído. Os grupos podem ser insubstituídos ou podem ser substituídos com um ou mais substituintes opcionais. Uma grande variedade de substituintes opcionais pode ser usada, como definido anteriormente. Exemplos de substituintes opcionais
20 particularmente adequados incluem, mas não estão limitados a, F, Br, Cl, metila, triflúor-metila, etila, 2,2,2-triflúor-etila, 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,
25 hexila, heptila, octila, fenila, NH₂, ciano, fenóxi, hidroxila, metóxi, etóxi, metilenodióxi, pirrol-1-ila e 3,5-dimetil-pirazol-1-ila.

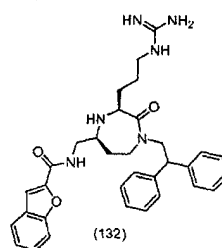
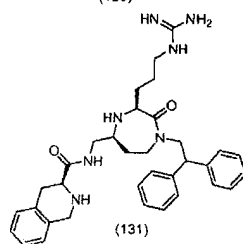
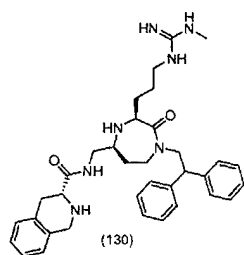
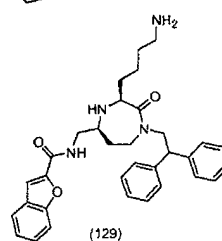
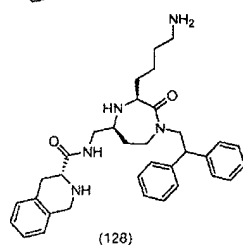
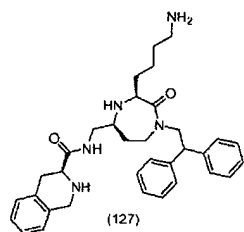
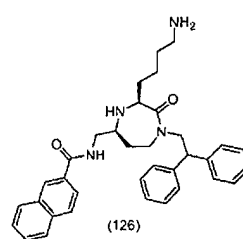
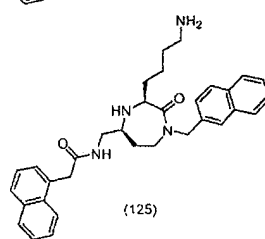
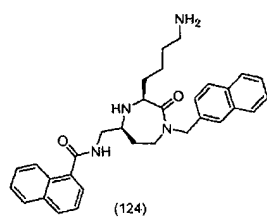
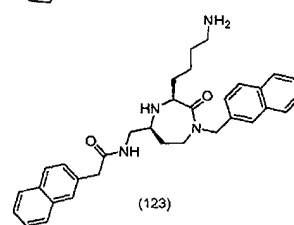
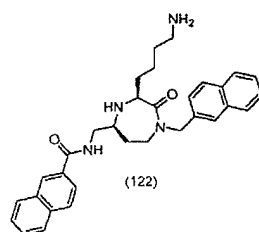
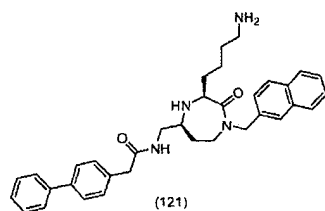
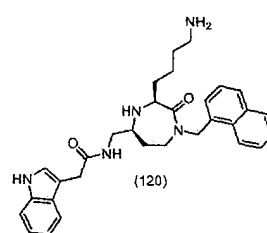
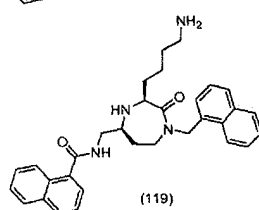
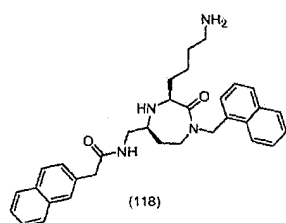
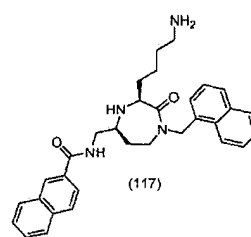
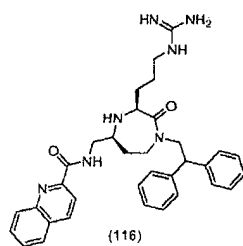
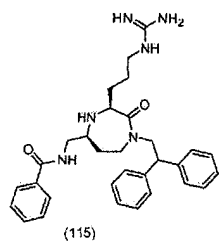
Os substituintes podem estar localizados em qualquer posição substituível à volta do anel arilo

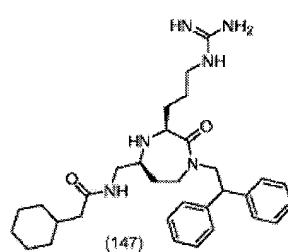
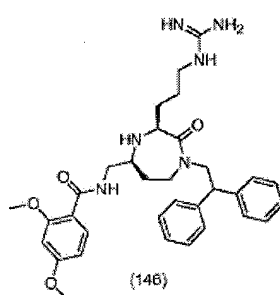
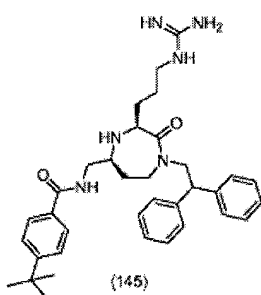
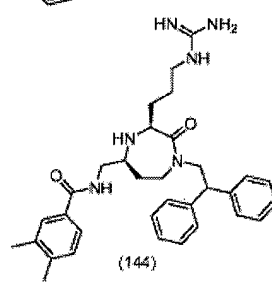
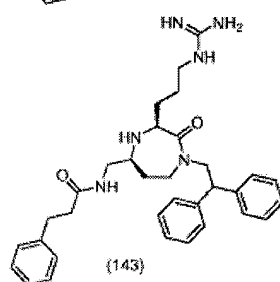
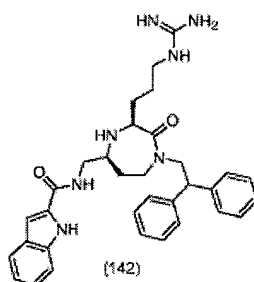
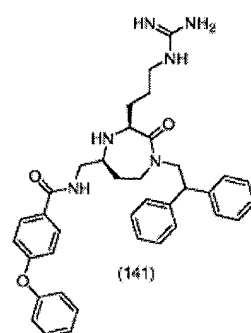
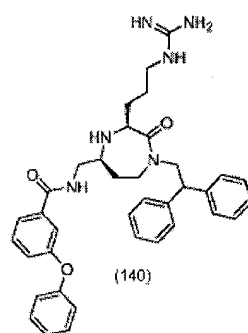
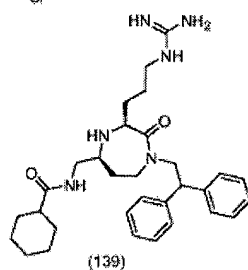
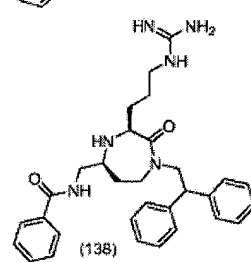
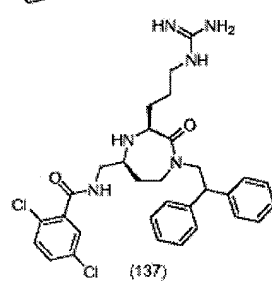
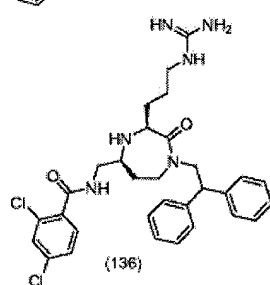
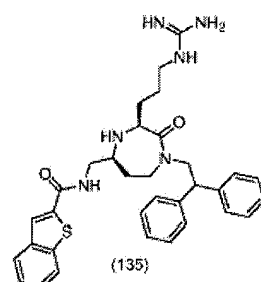
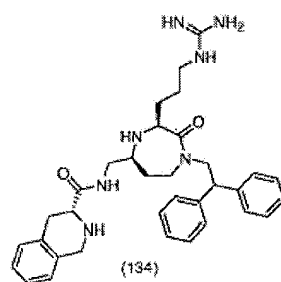
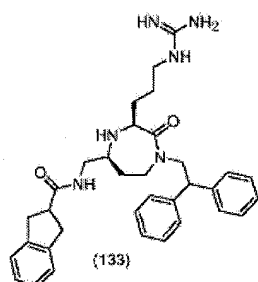
disponível para substituição, como seria evidente para o perito na especialidade. Exemplos de compostos fenila opcionalmente substituídos adequados incluem, mas não estão limitados a, 2-metóxi-fenila, 3-metóxi-fenila, 4-metóxi-fenila, 2-triflúor-metil-fenila, 3-triflúor-metil-fenila, 4-triflúor-metil-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 4-bromo-fenila, 2-flúor-fenila, 3-flúor-fenila, 4-flúor-fenila, 4-hidróxi-fenila, 4-fenil-fenila, 4-metil-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 3-flúor-4-cloro-fenila, 3-metil-4-cloro-fenila, 3-cloro-4-flúor-fenila, 3-cloro-4-metil-fenila, 2-hidróxi-fenila, 3-hidróxi-fenila, 4-hidróxi-fenila, 4-etóxi-fenila, 3-fenóxi-fenila, 4-fenóxi-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-dimetóxi-fenila e 3,4-metilenodióxi-fenila.

Compostos específicos da invenção incluem os seguintes:

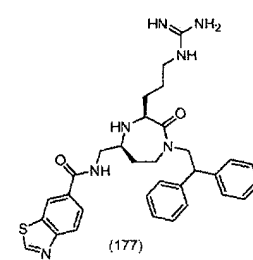
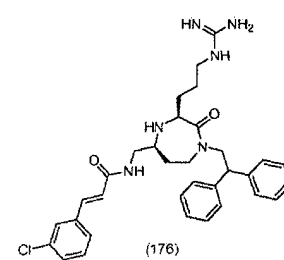
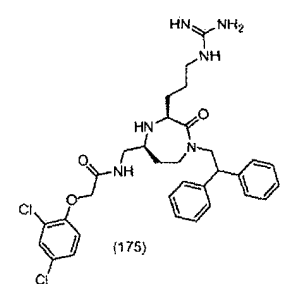
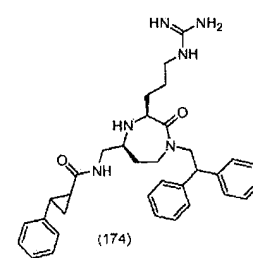
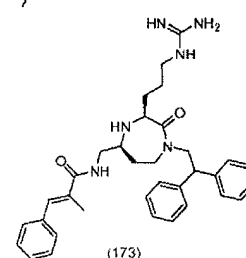
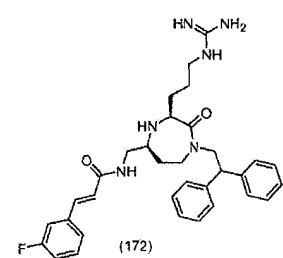
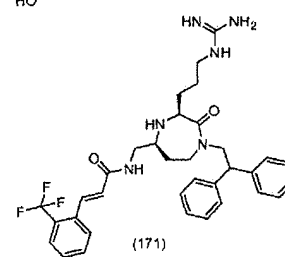
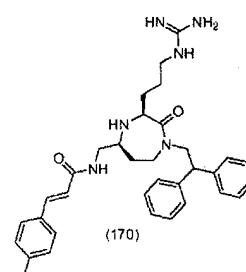
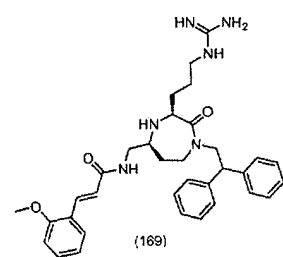
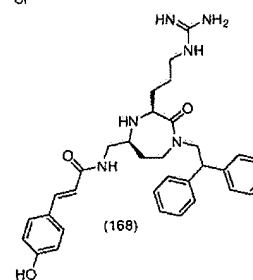
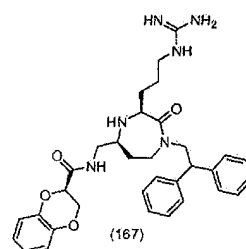
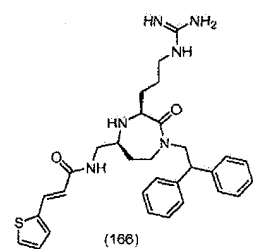
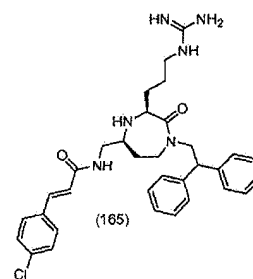
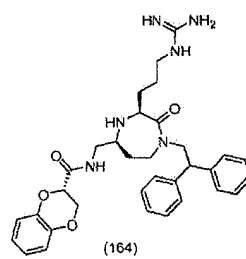
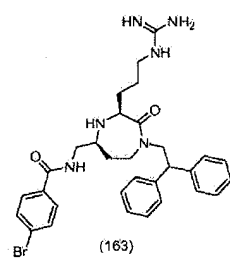


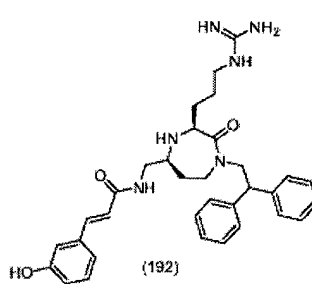
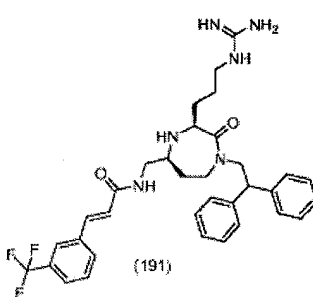
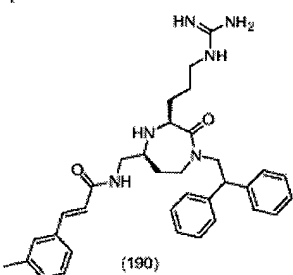
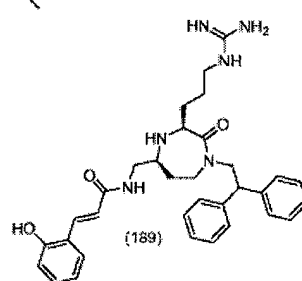
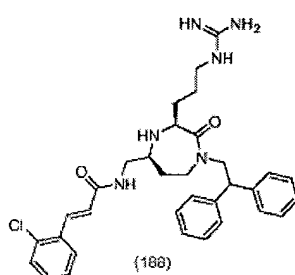
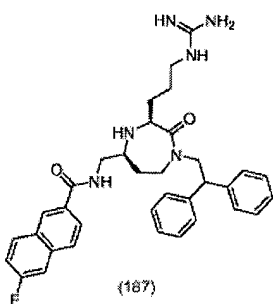
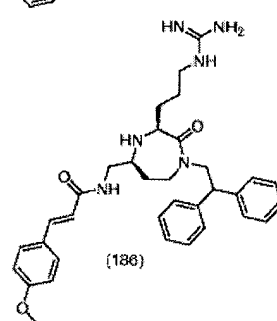
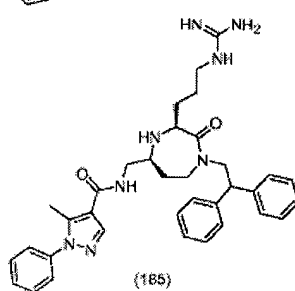
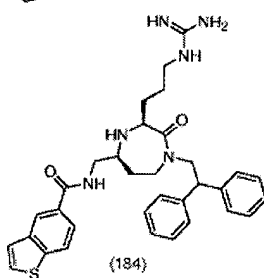
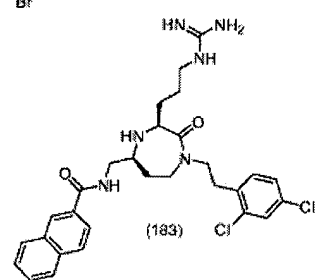
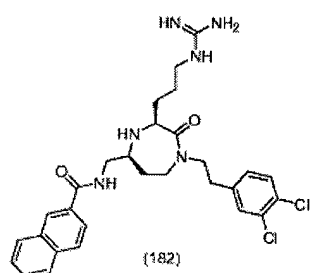
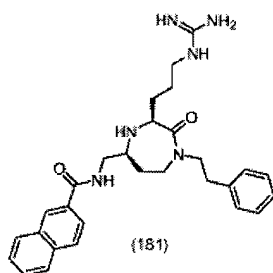
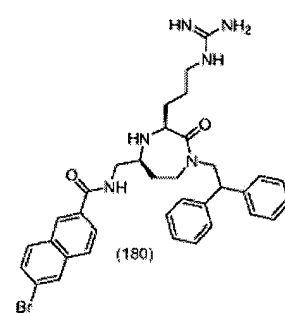
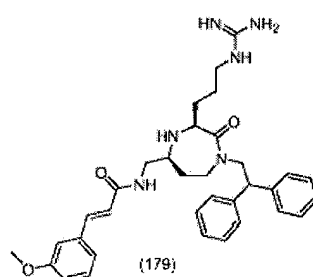
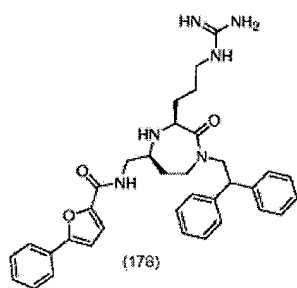


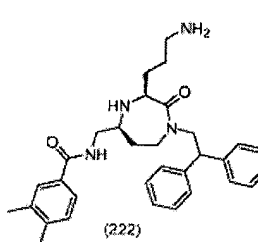
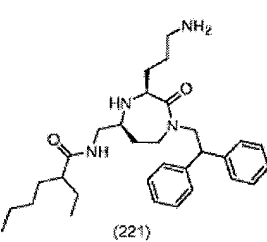
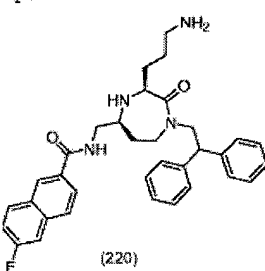
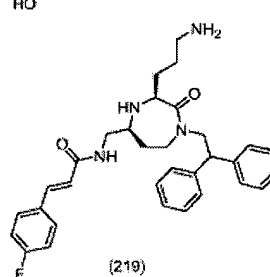
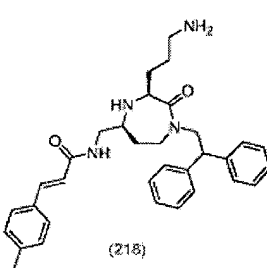
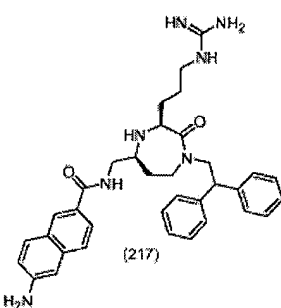
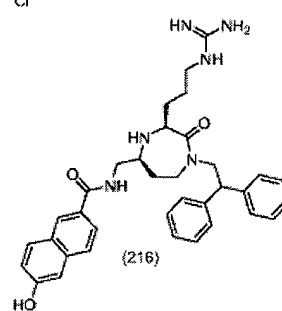
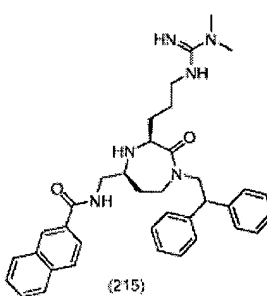
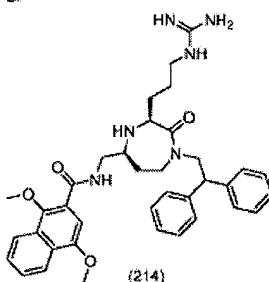
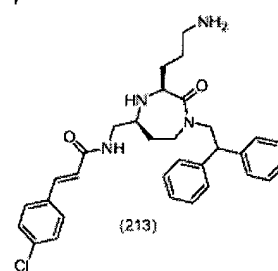
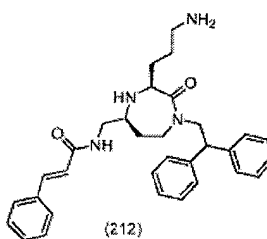
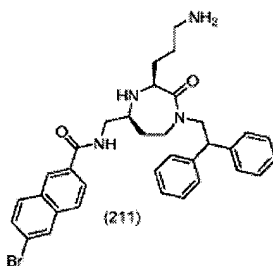
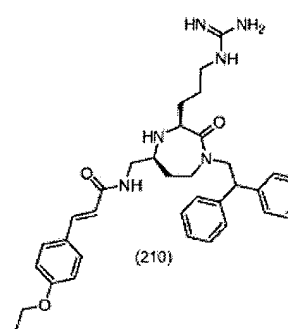
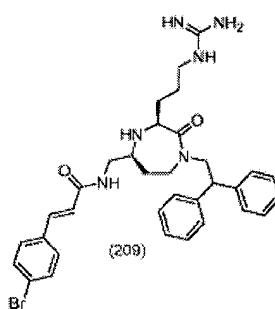
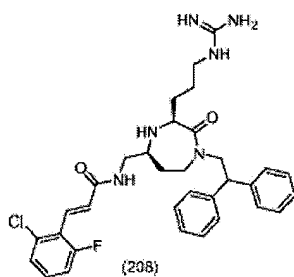


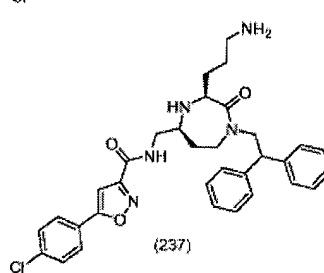
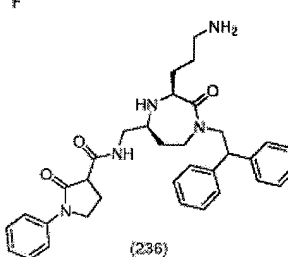
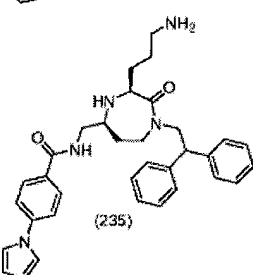
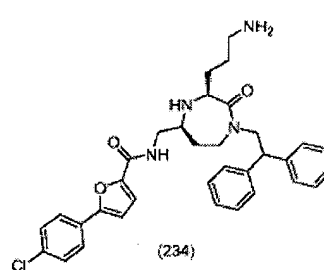
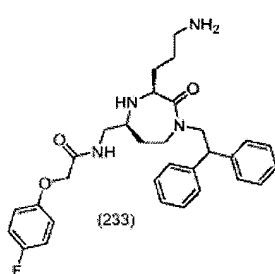
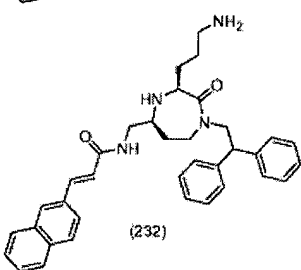
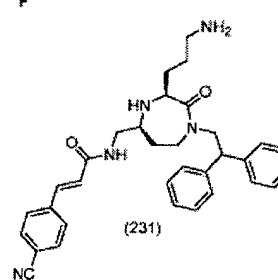
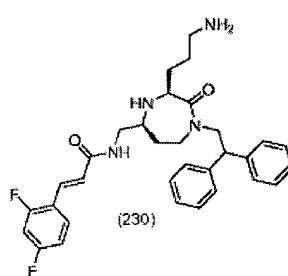
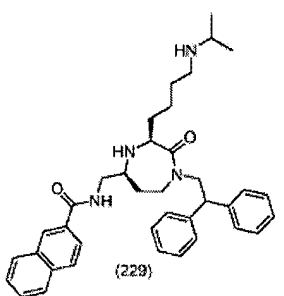
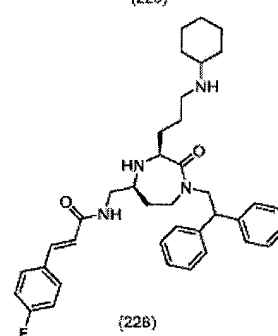
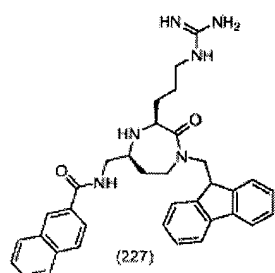
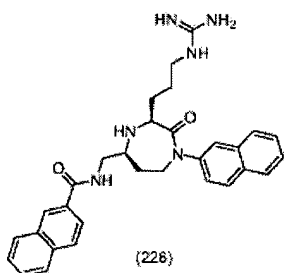
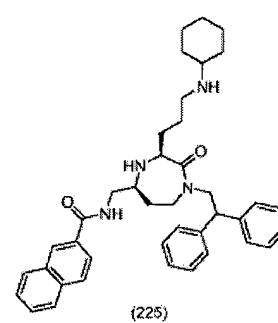
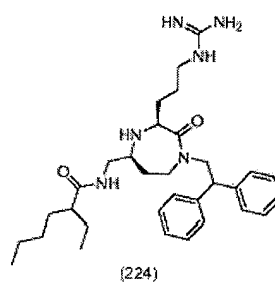
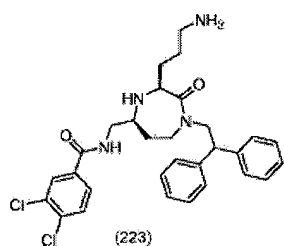


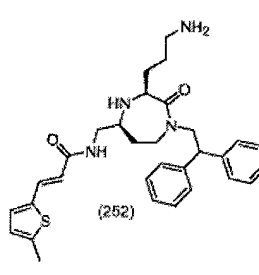
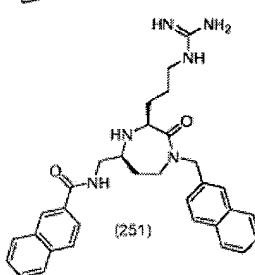
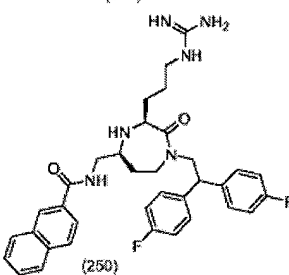
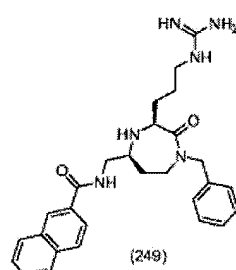
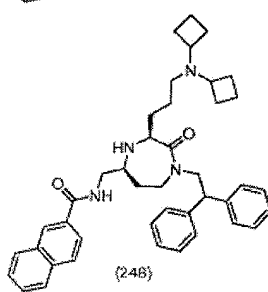
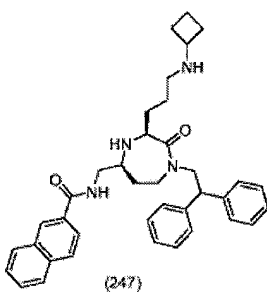
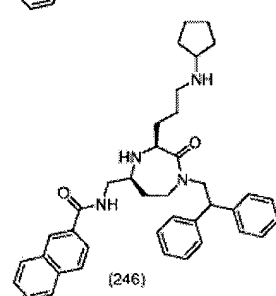
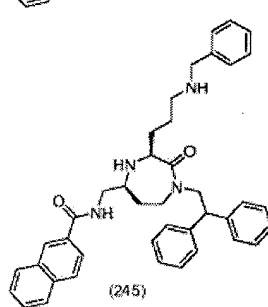
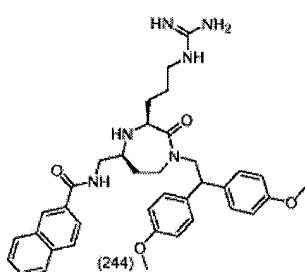
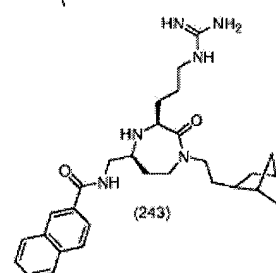
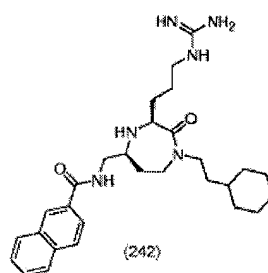
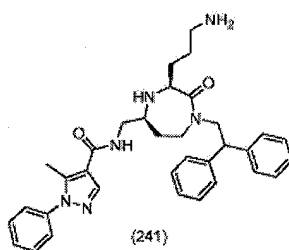
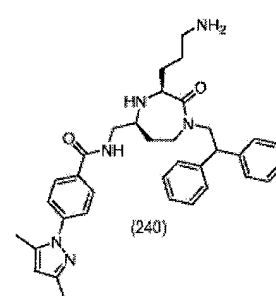
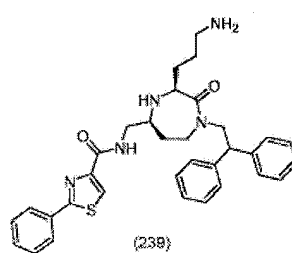
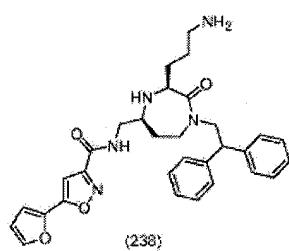


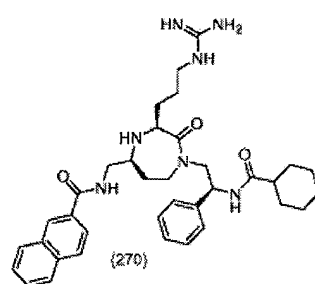
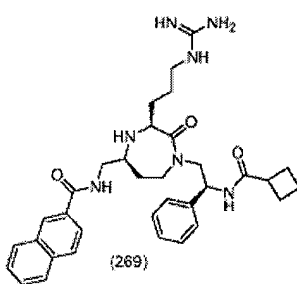
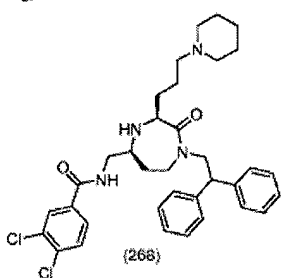
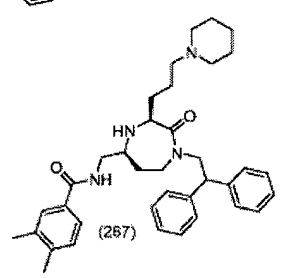
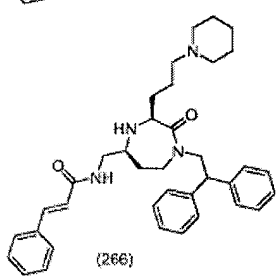
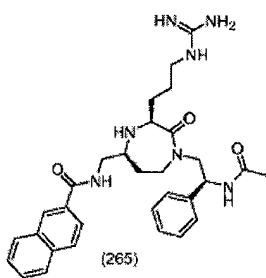
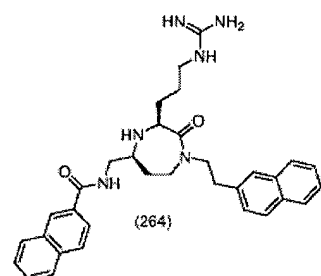
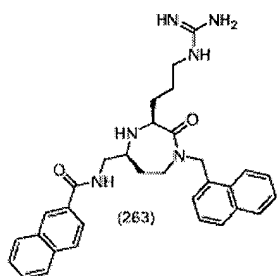
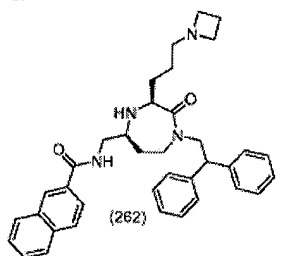
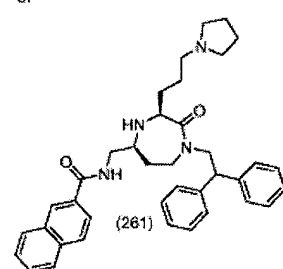
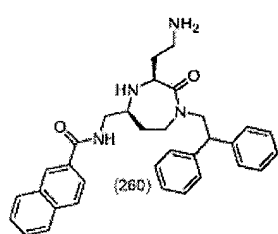
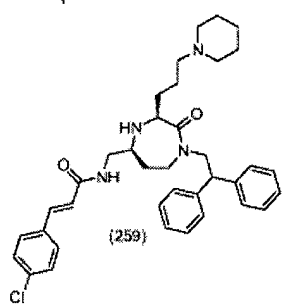
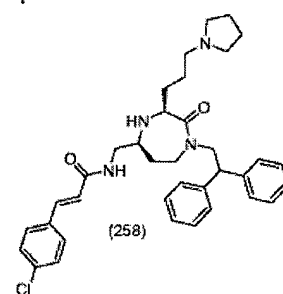
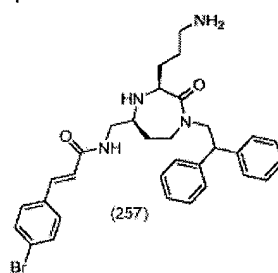
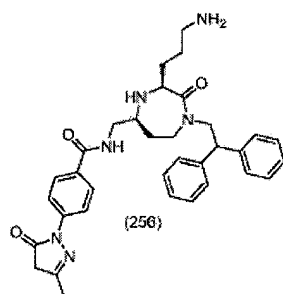
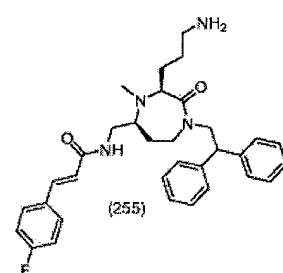
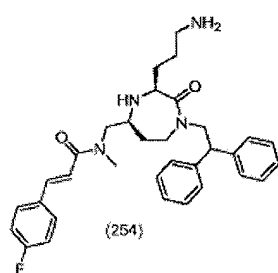
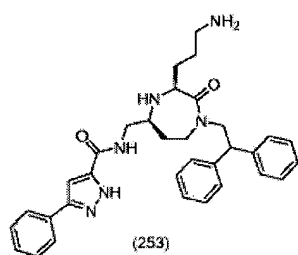


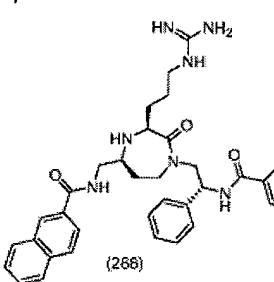
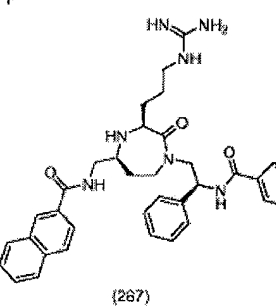
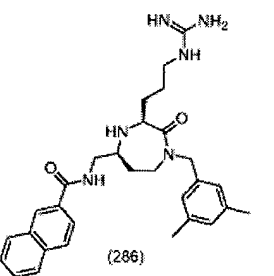
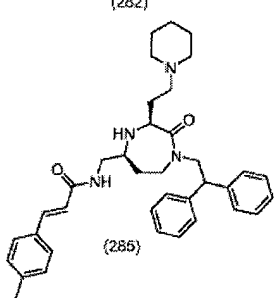
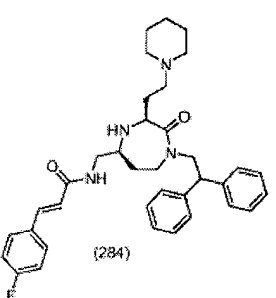
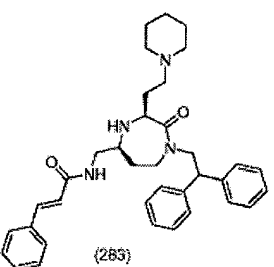
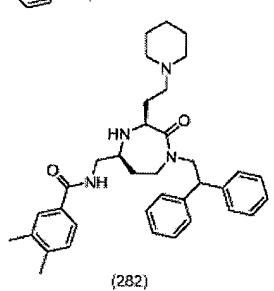
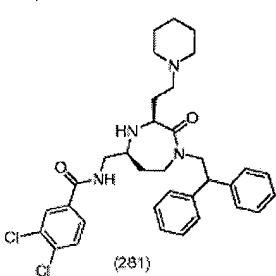
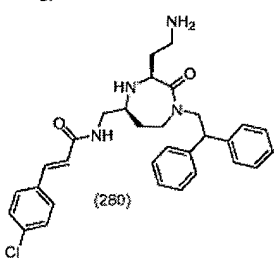
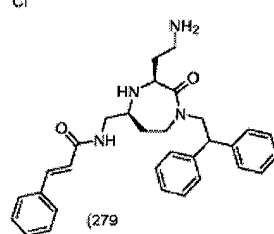
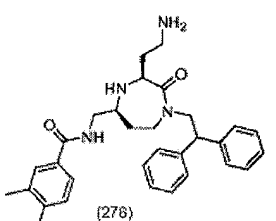
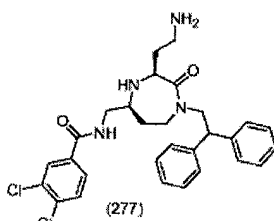
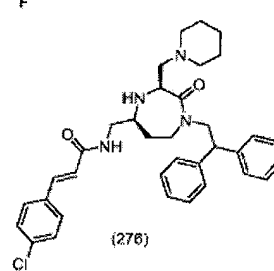
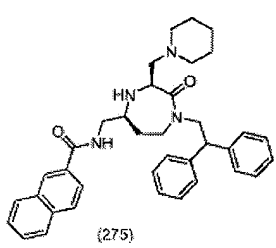
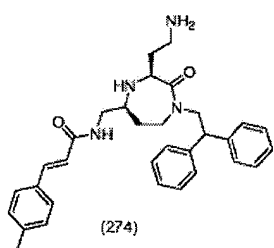
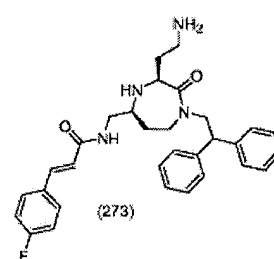
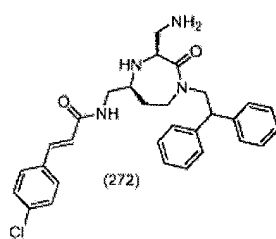
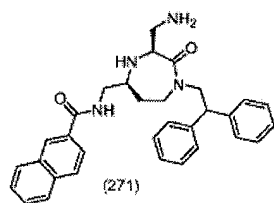


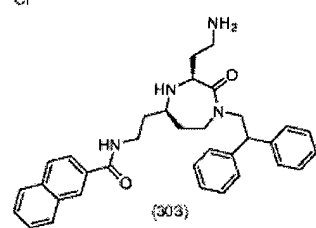
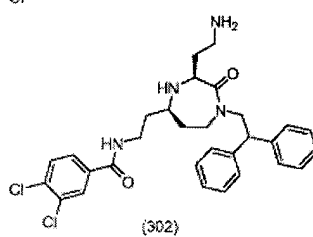
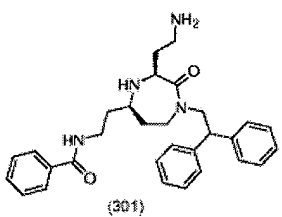
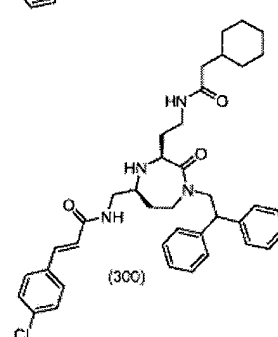
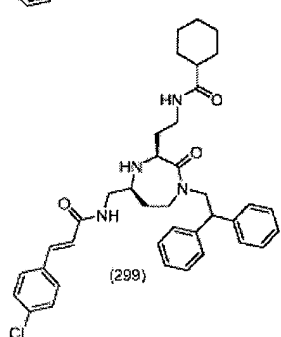
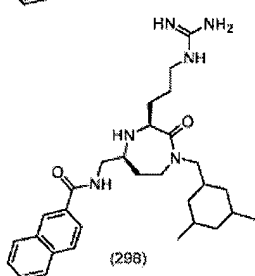
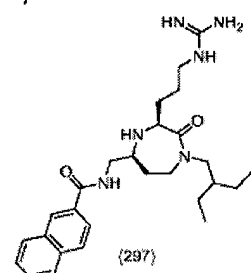
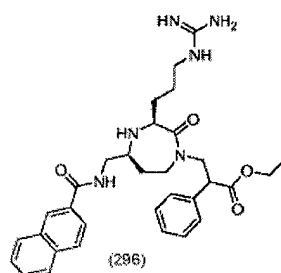
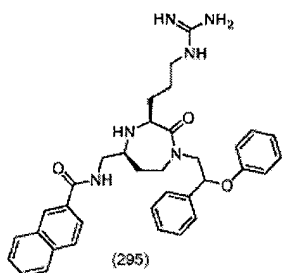
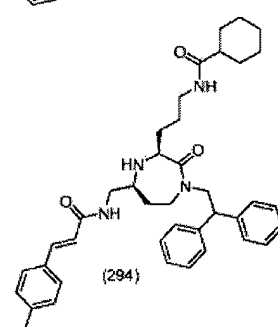
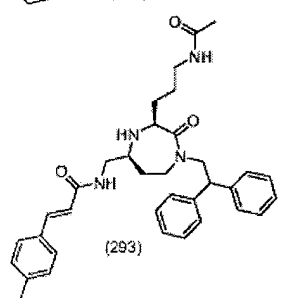
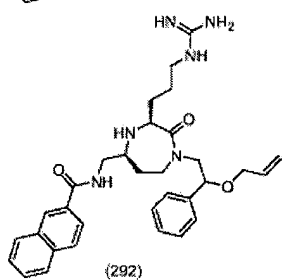
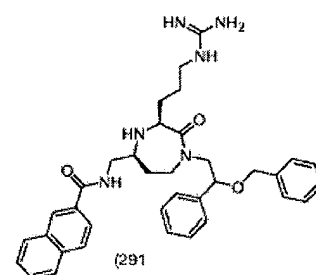
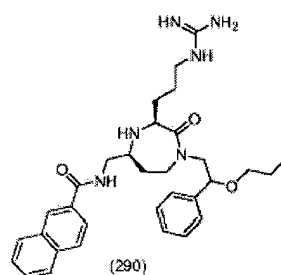
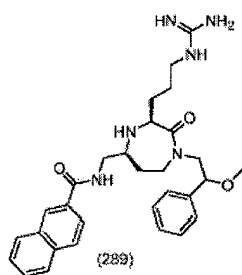


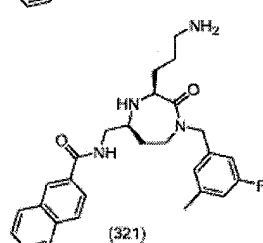
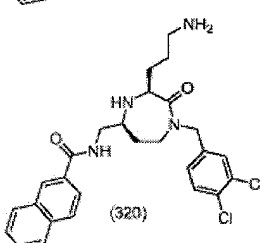
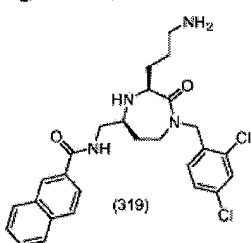
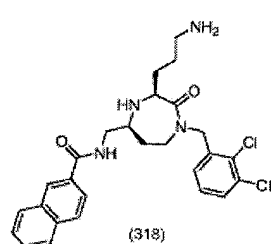
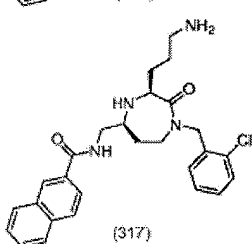
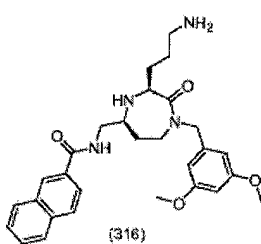
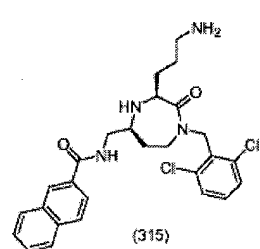
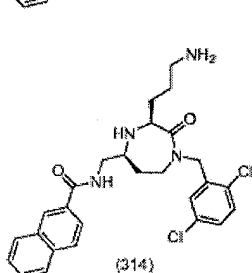
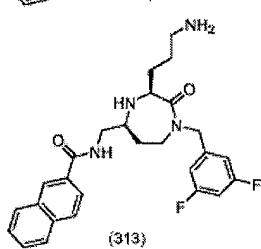
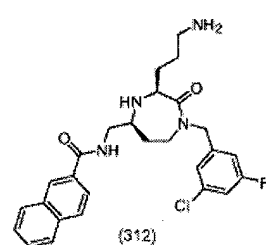
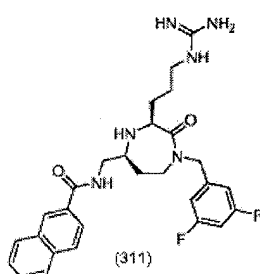
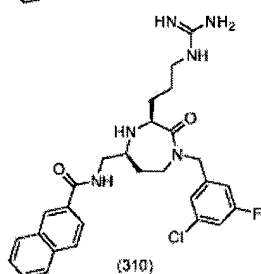
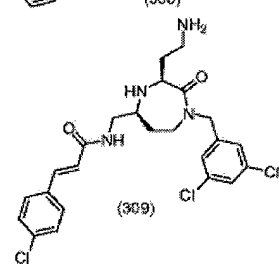
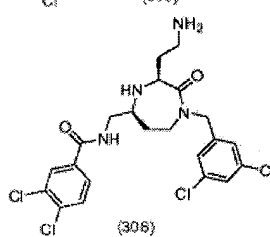
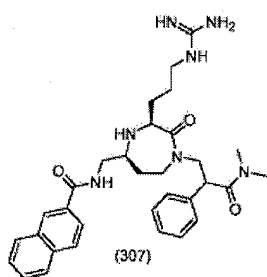
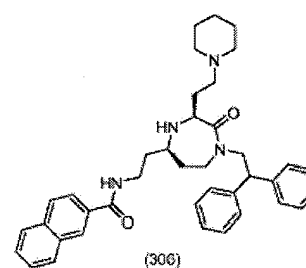
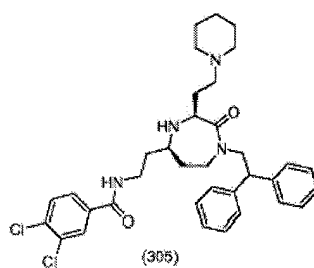
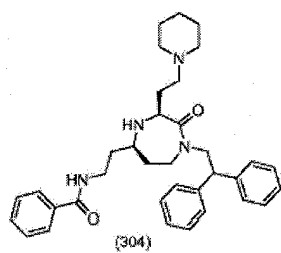


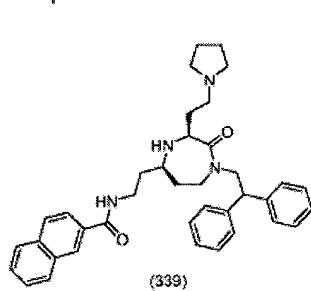
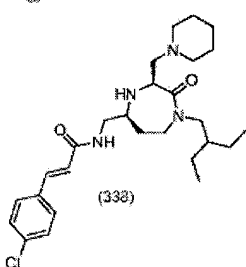
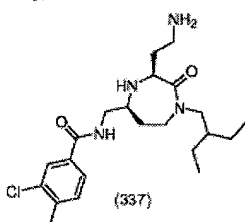
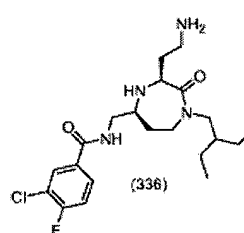
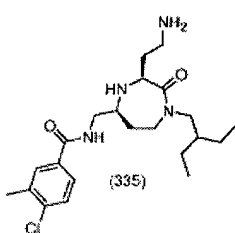
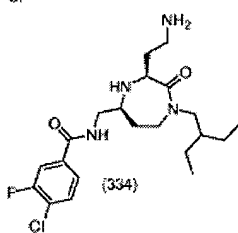
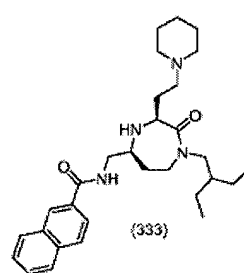
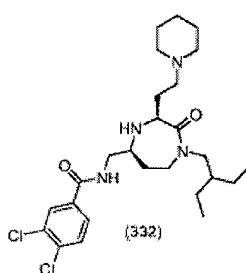
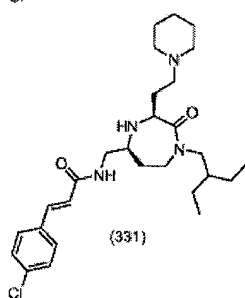
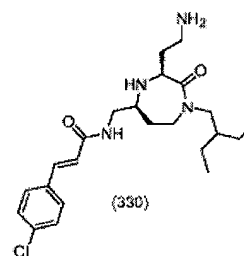
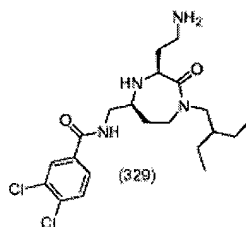
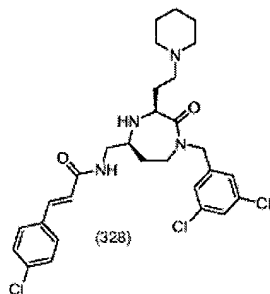
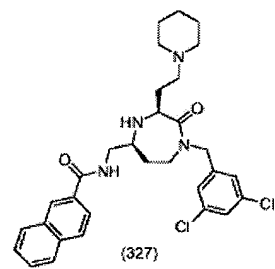
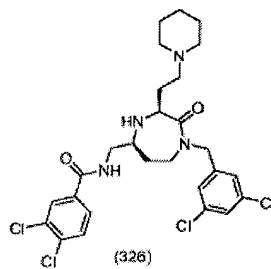
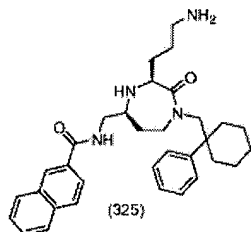
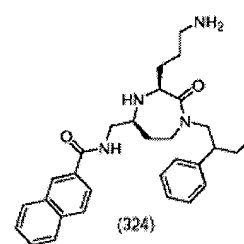
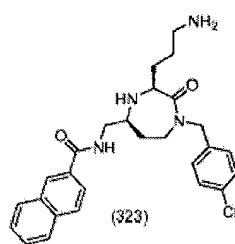
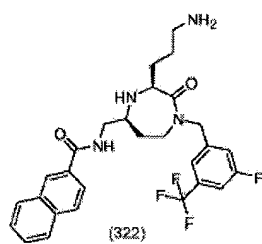


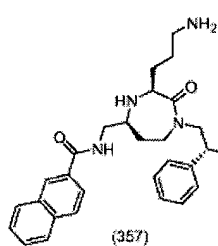
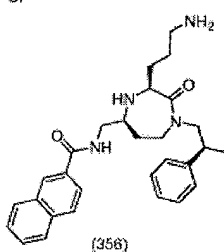
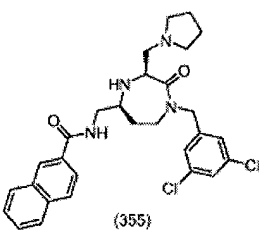
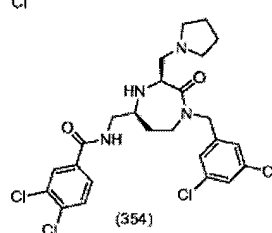
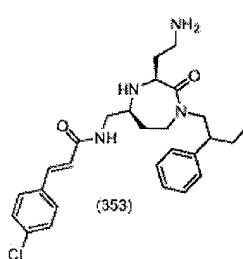
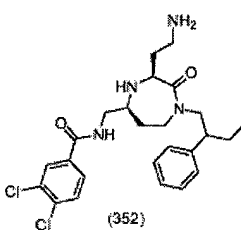
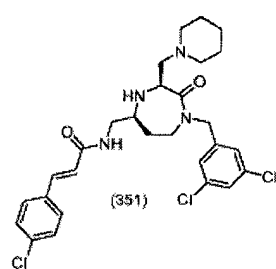
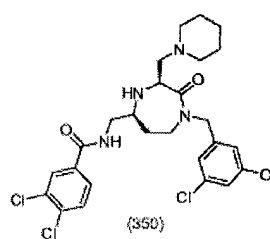
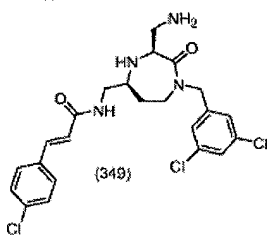
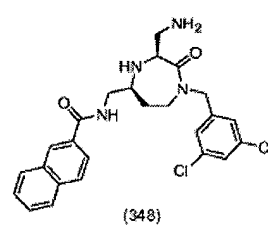
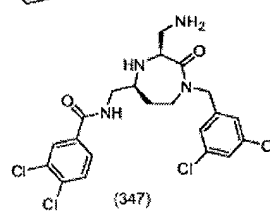
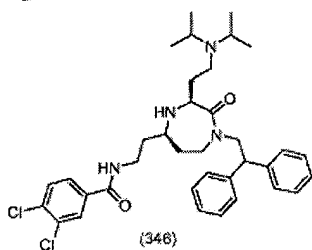
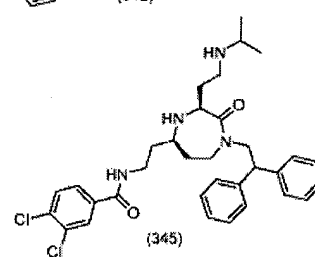
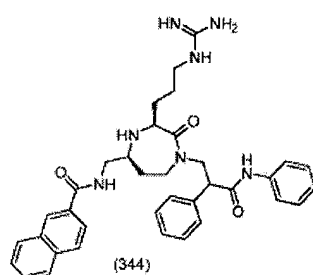
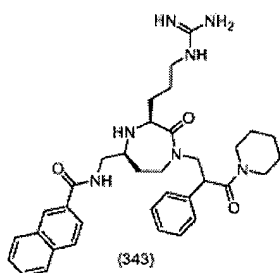
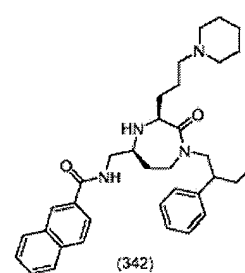
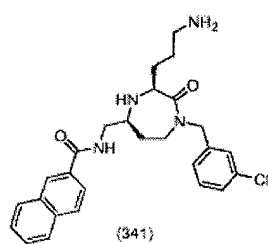
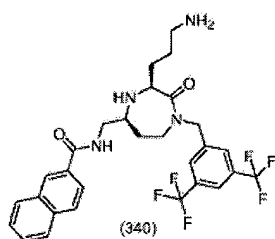


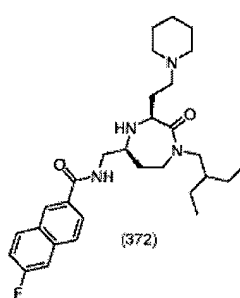
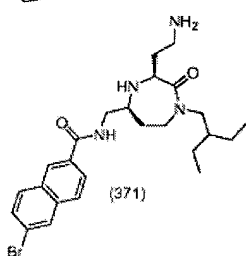
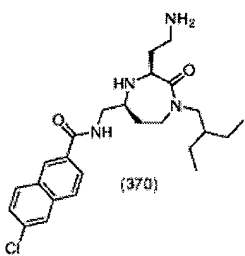
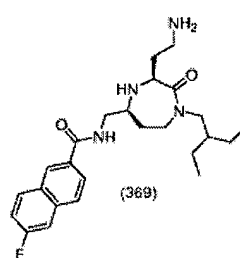
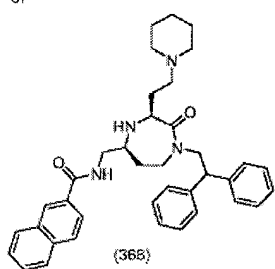
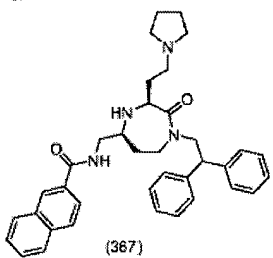
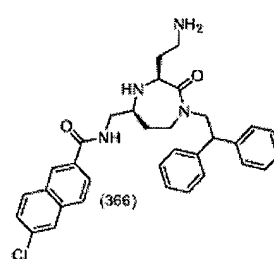
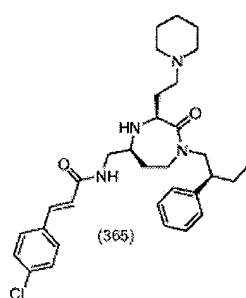
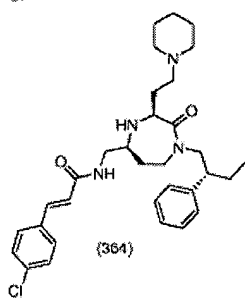
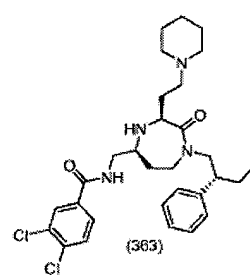
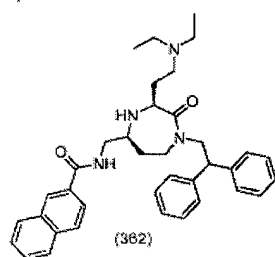
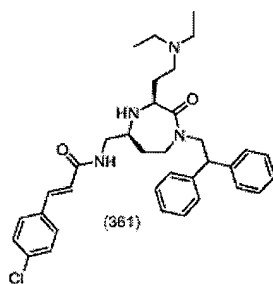
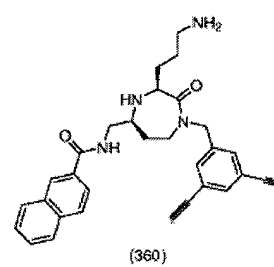
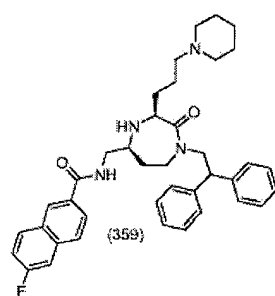
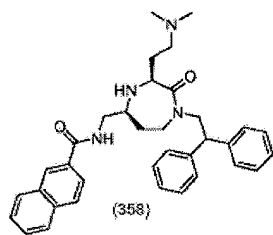


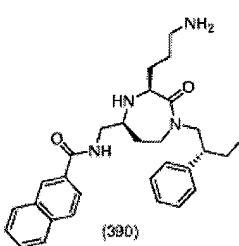
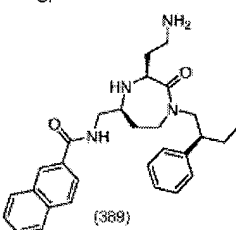
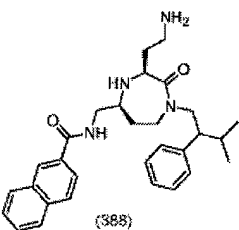
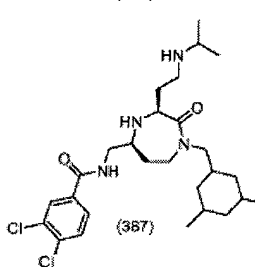
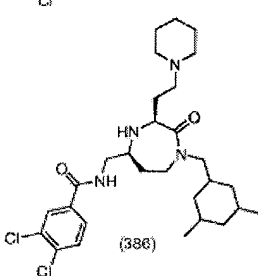
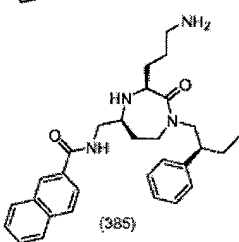
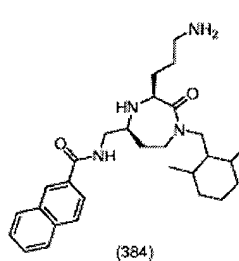
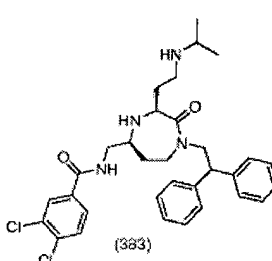
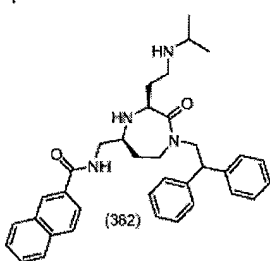
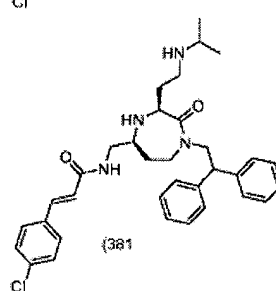
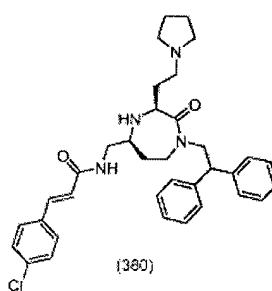
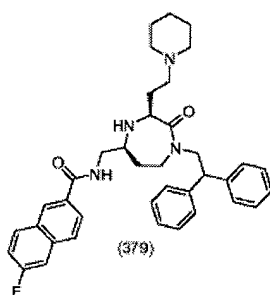
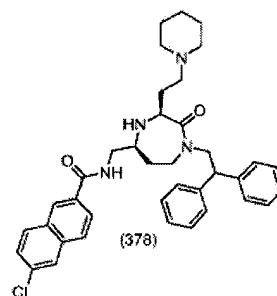
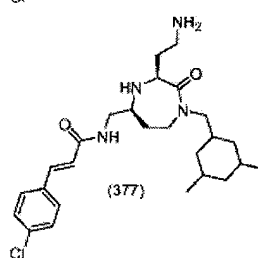
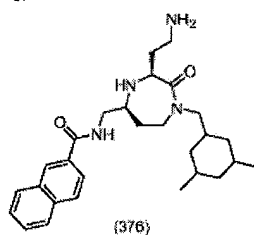
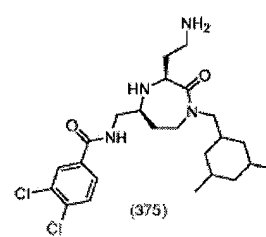
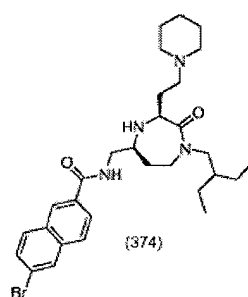
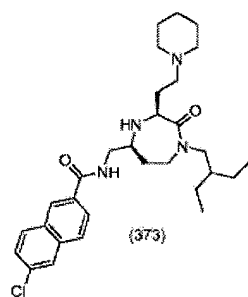


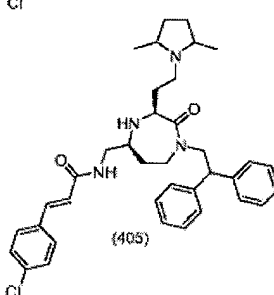
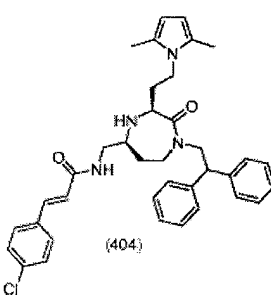
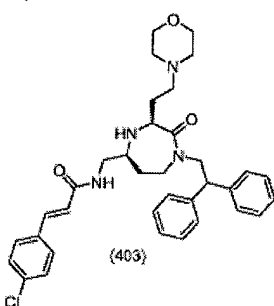
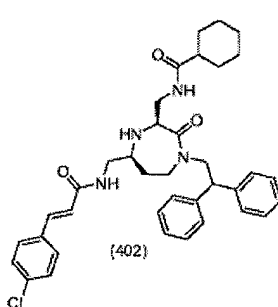
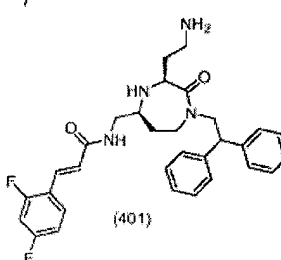
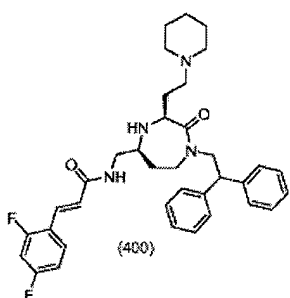
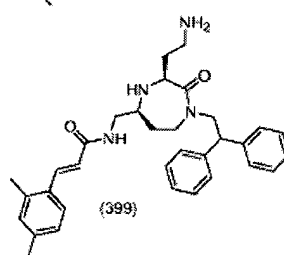
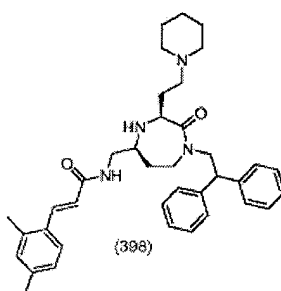
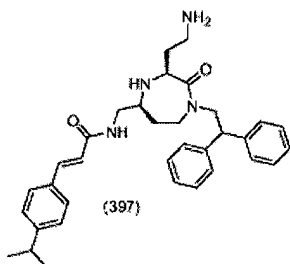
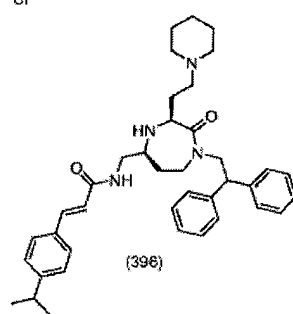
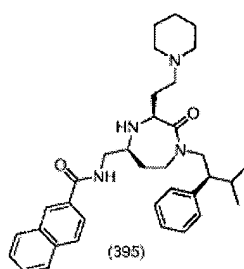
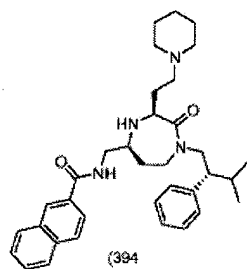
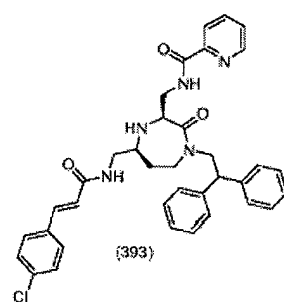
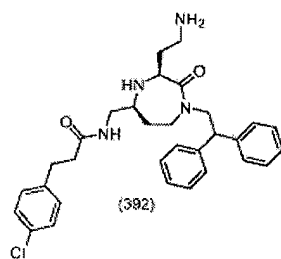
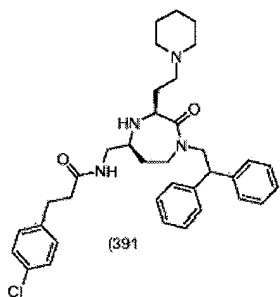


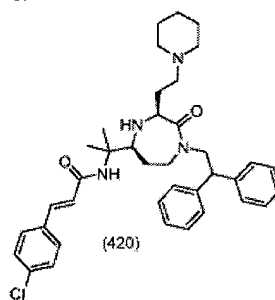
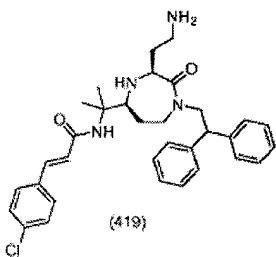
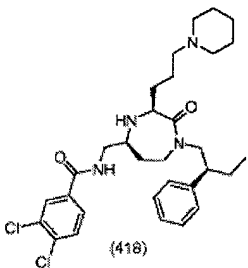
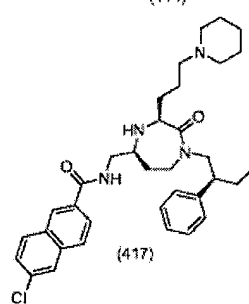
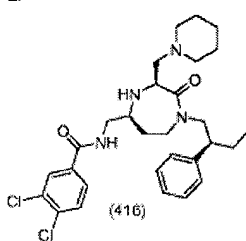
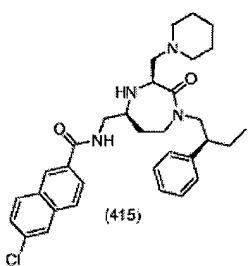
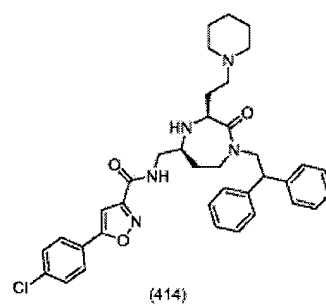
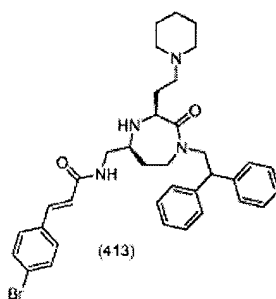
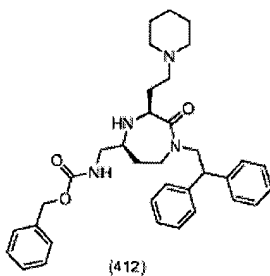
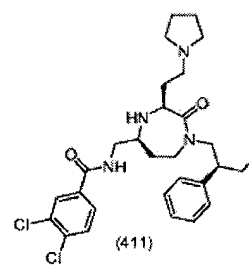
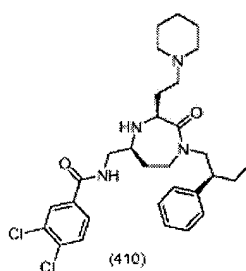
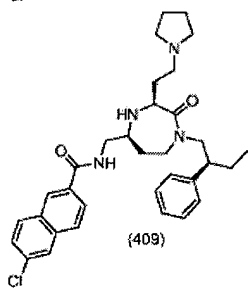
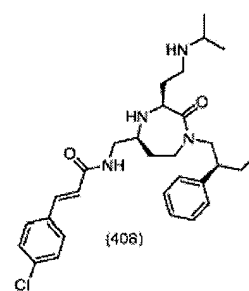
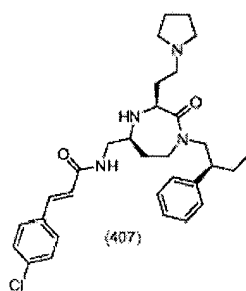
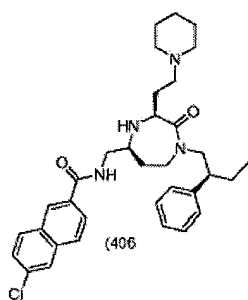


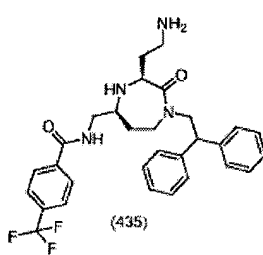
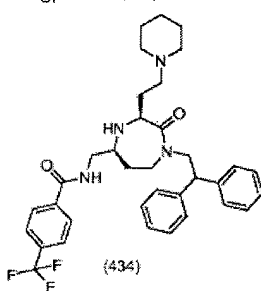
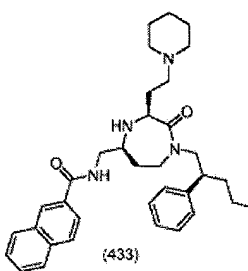
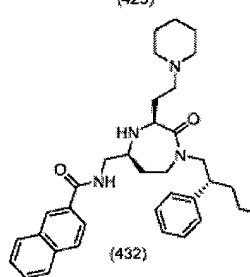
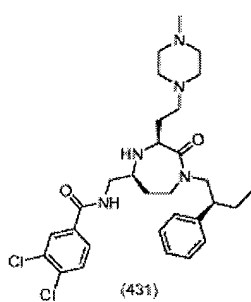
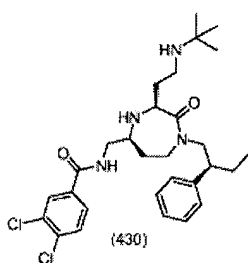
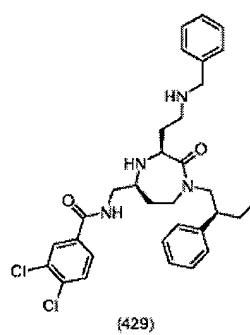
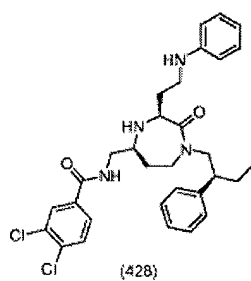
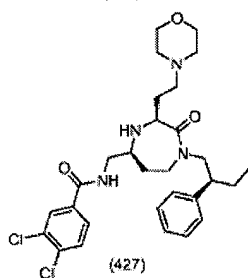
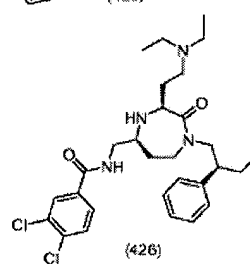
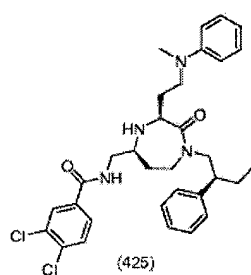
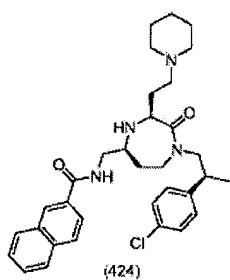
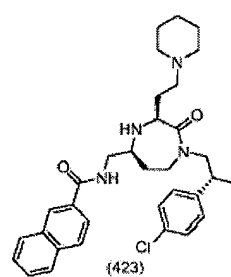
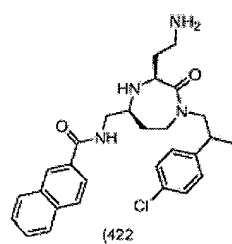
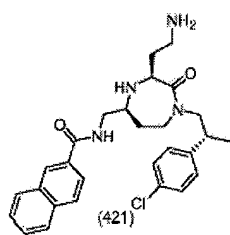


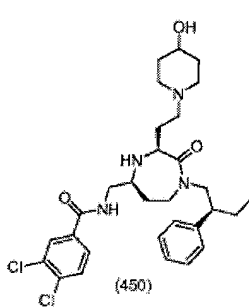
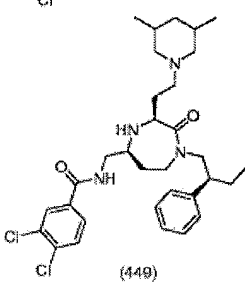
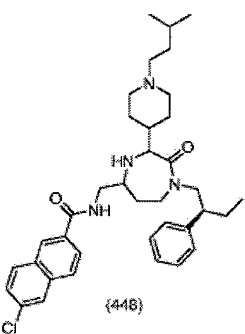
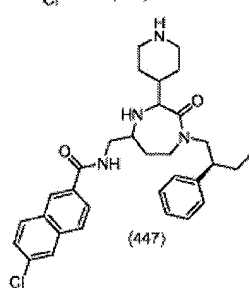
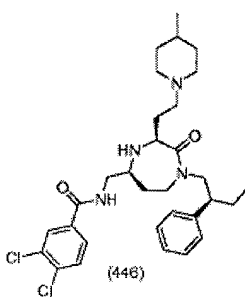
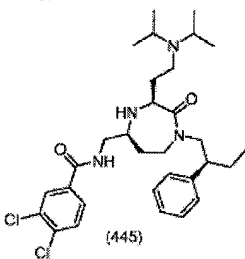
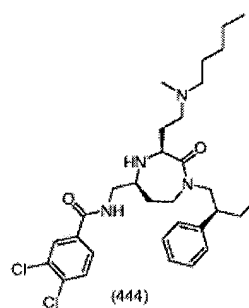
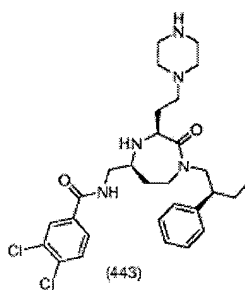
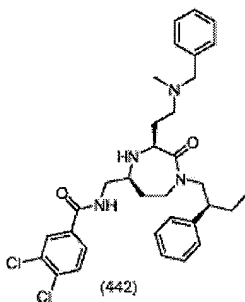
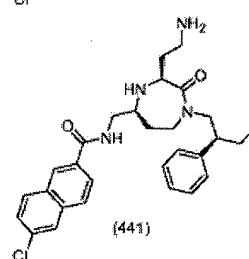
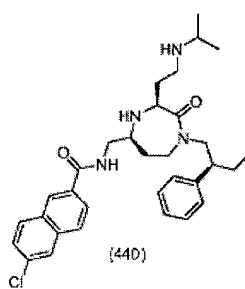
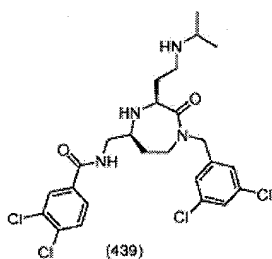
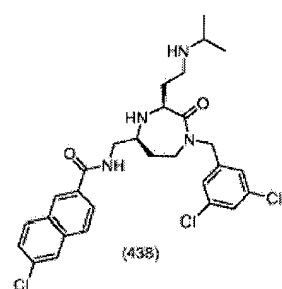
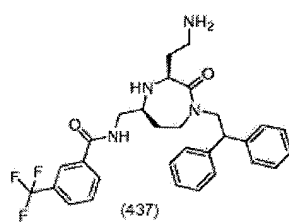
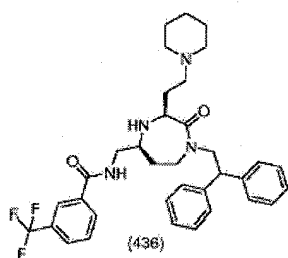


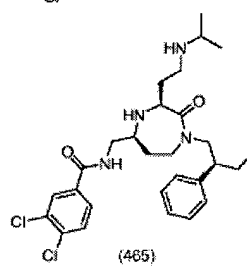
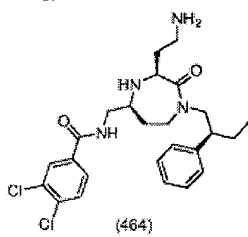
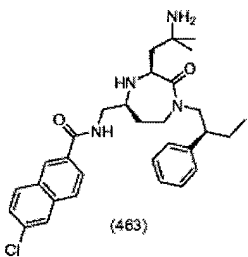
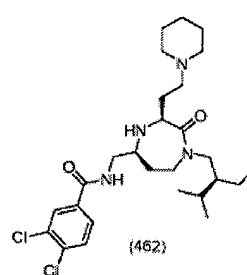
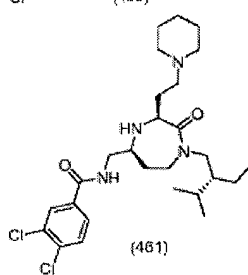
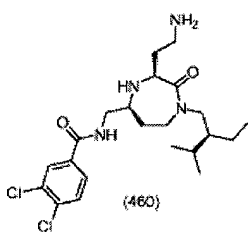
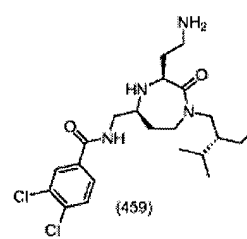
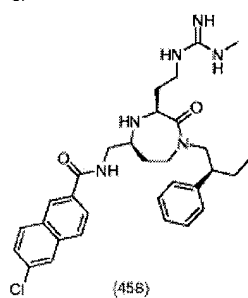
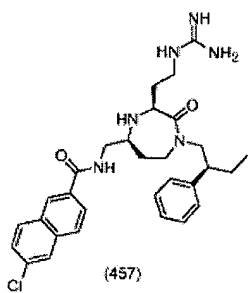
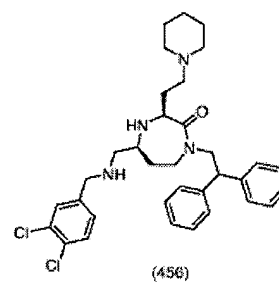
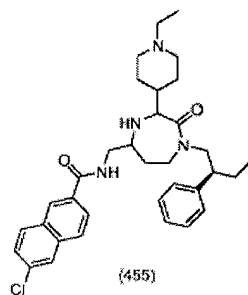
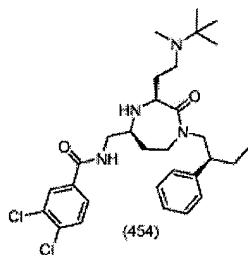
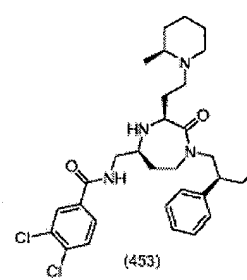
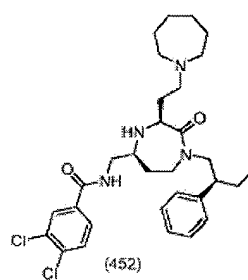
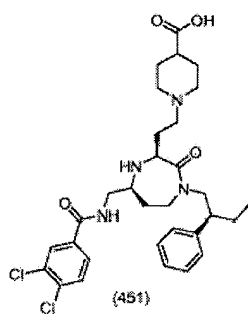


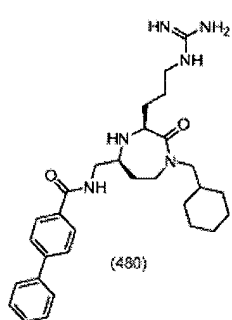
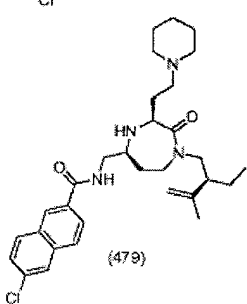
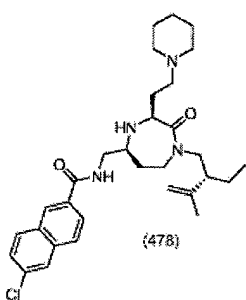
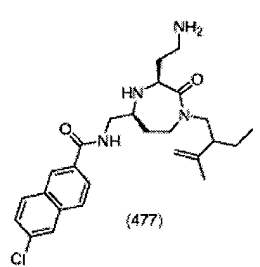
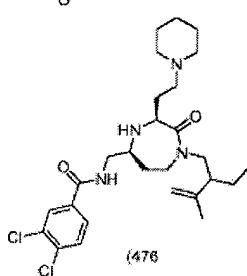
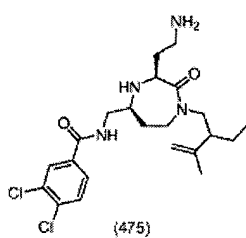
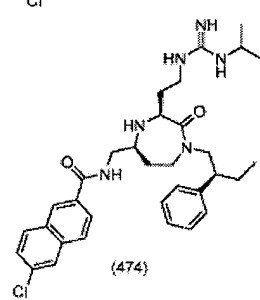
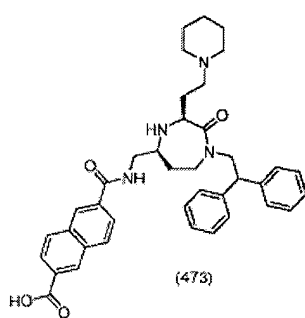
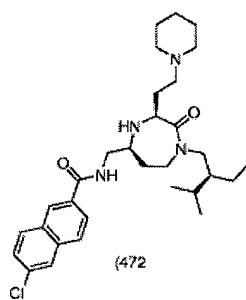
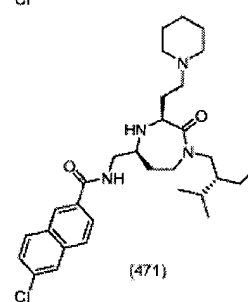
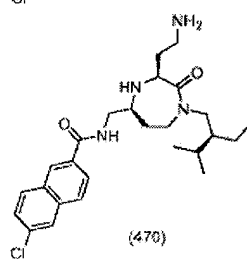
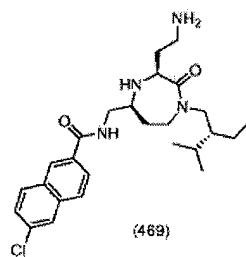
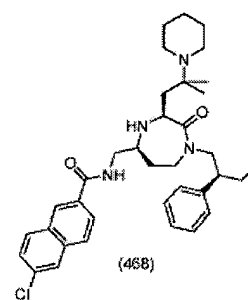
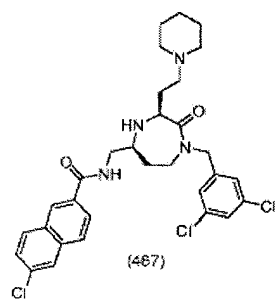
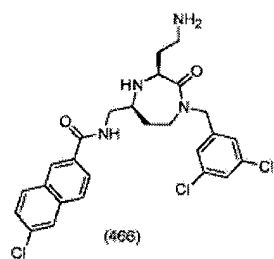


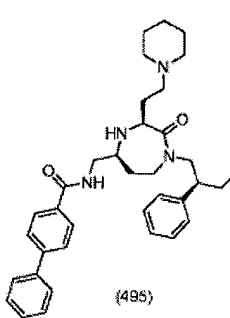
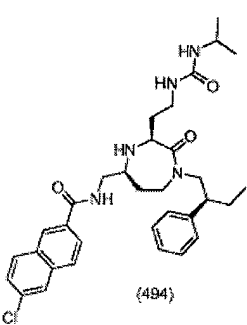
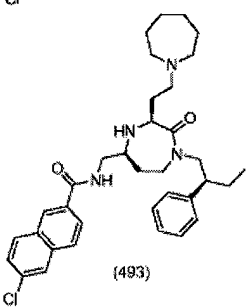
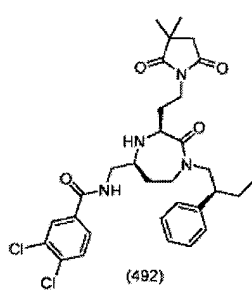
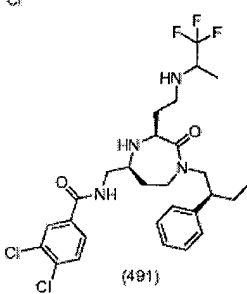
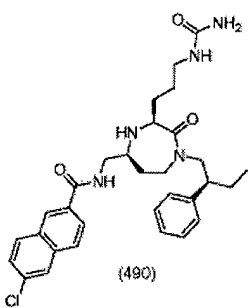
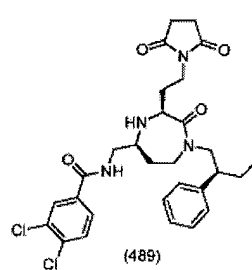
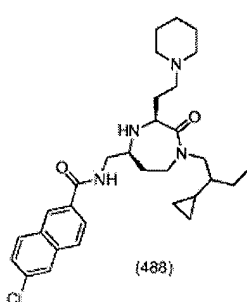
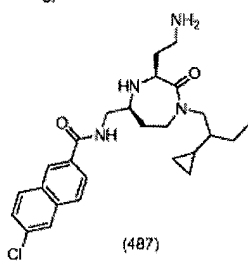
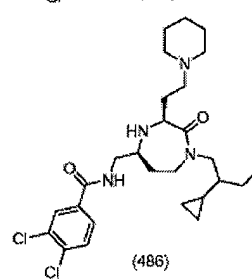
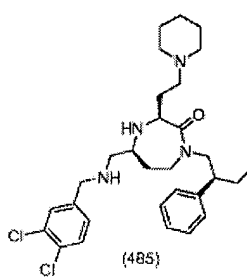
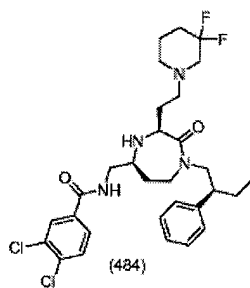
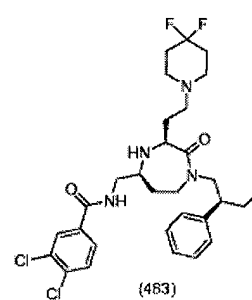
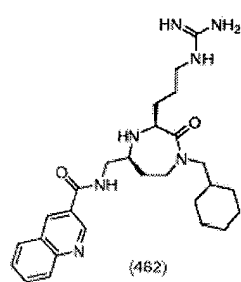
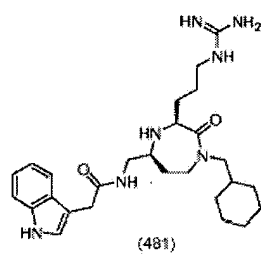


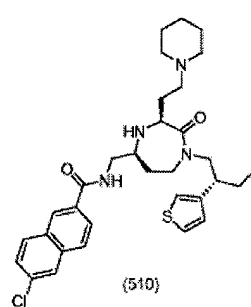
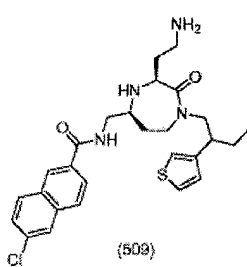
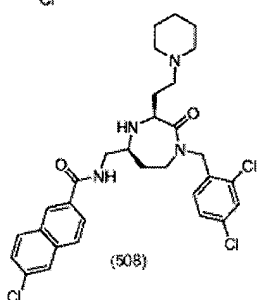
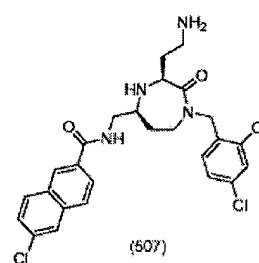
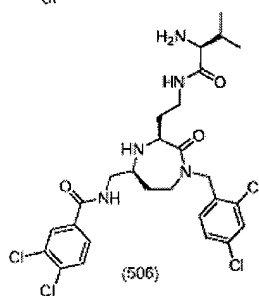
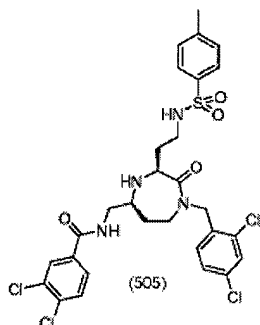
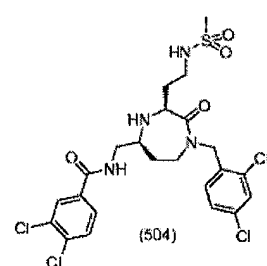
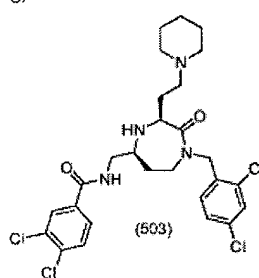
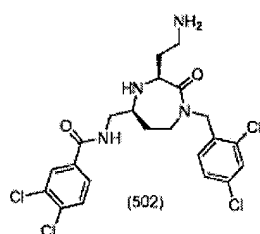
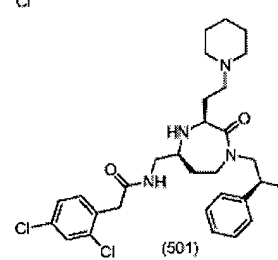
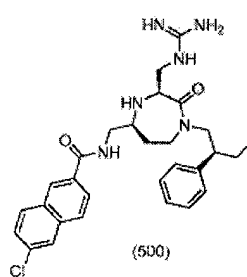
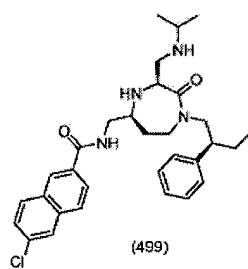
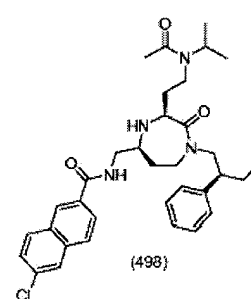
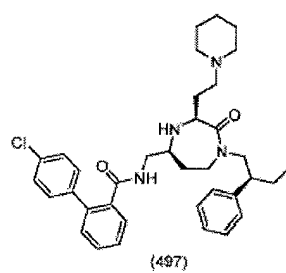
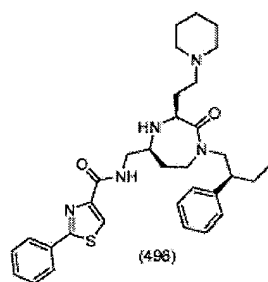


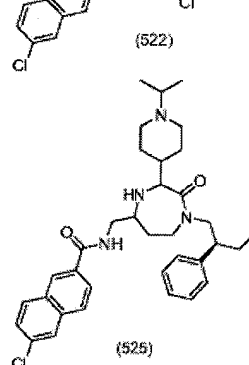
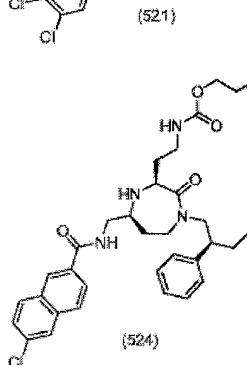
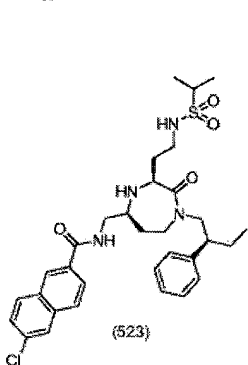
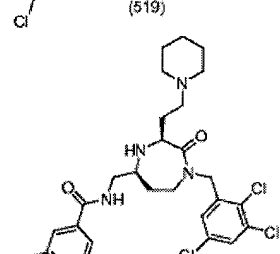
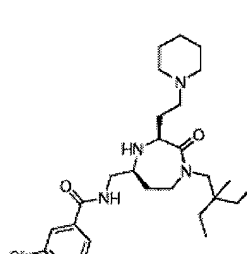
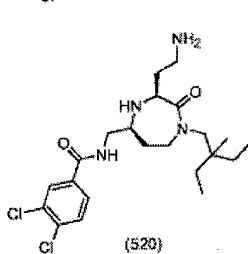
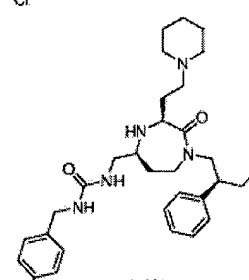
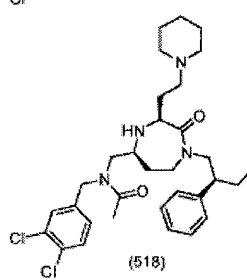
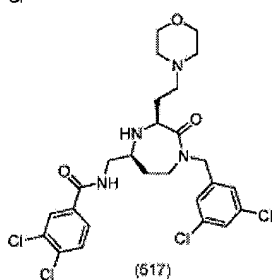
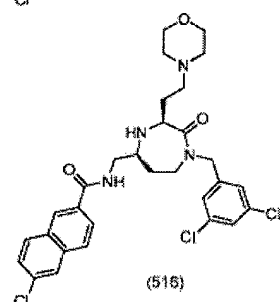
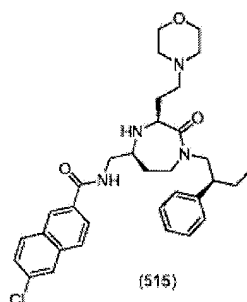
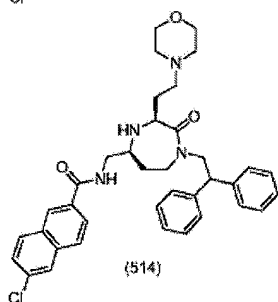
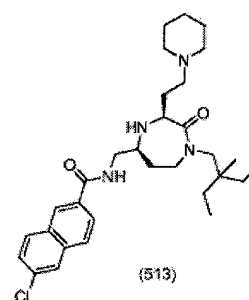
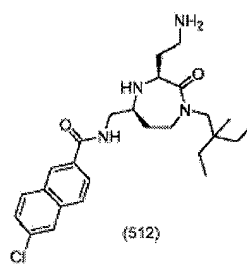
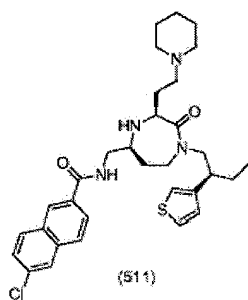


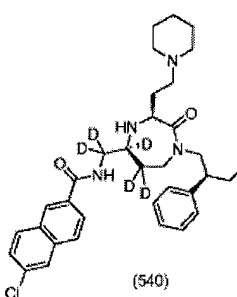
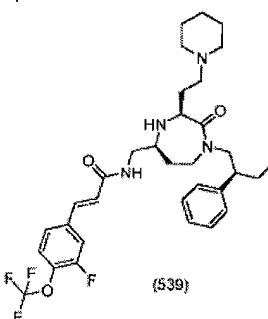
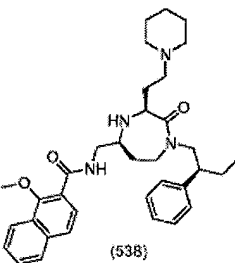
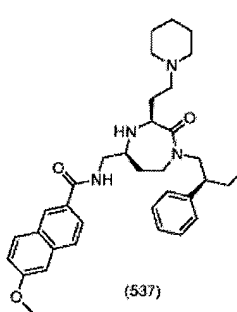
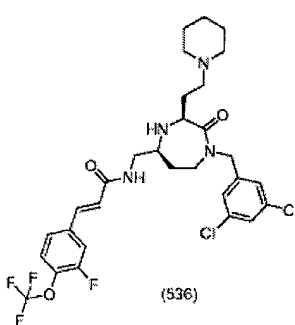
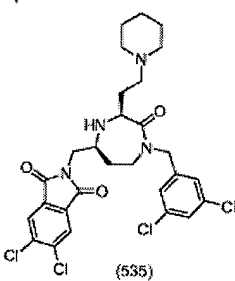
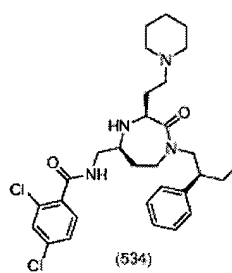
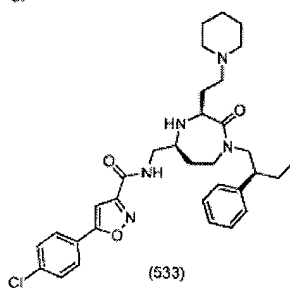
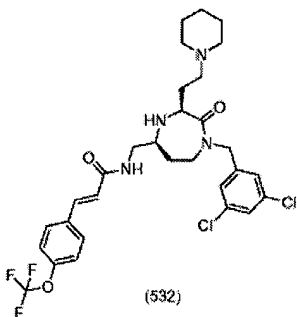
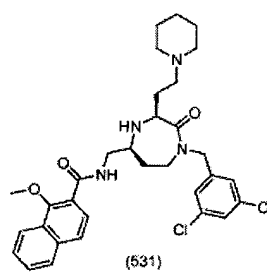
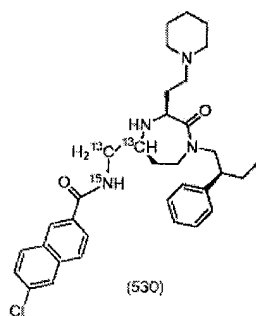
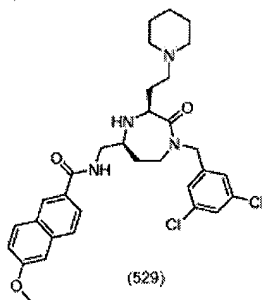
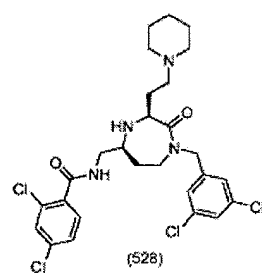
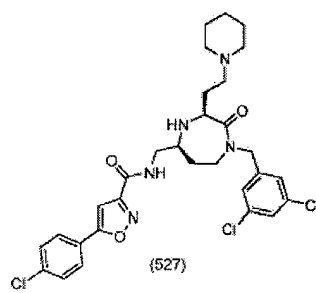
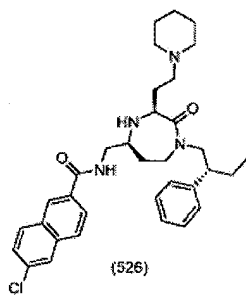












ou um sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável.

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

(14) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(25) N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
10

(31) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

(33) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
15

(37) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(38) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
20

(39) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(49) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
25

(50) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida

(54) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
30

- (60) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida
- (62) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- (63) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (64) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (65) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(isopropil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (67) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (71) (E)-N-(((3S,5S)-3-butyl-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- (79) N-((S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida
- (81) (S)-2-acetamido-N-((S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida
- (83) propil (S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato
- (85) N-((R)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida

- (86) (S)-2-acetamido-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
- (87) propil (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato
- (105) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (106) N-((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (107) N-((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- 15 (108) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (109) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- 20 (110) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- 25 (111) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-carboxamida
- (112) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida
- 30 (113) N-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalina-2-carboxamida

- (114) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)isoquinolina-3-carboxamida
- (115) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (116) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-2-carboxamida
- (117) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (118) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- (119) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- (120) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida
- (121) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(bifenil-4-il)acetamida
- (122) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (123) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- (124) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- (125) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-1-il)acetamida
- (126) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(127) (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butyl)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida

(128) (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butyl)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida

(129) N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butyl)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida

(130) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida

(131) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida

(132) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida

(133) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidro-1H-indene-2-carboxamida

(134) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida

(135) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

(136) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(137) 2,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (138) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (139) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclo-
- 5 hexano-carboxamida
- (140) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenóxi-benzamida
- (141) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-fenóxi-
- 10 benzamida
- (142) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indol-2-carboxamida
- 15 (143) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-propanamida
- (144) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-
- 20 dimetil-benzamida
- (145) 4-terc-butil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (146) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,4-
- 25 dimetóxi-benzamida
- (147) 2-ciclo-hexil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- 30 (148) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamida

- (149) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamida
- (150) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carboxamida
- (151) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclopentano carboxamida
- 10 (152) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (153) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- 15 (154) 3,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (155) 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- 20 (156) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metóxi-2-naftamida
- (157) 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- 25 (158) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metóxi-2-naftamida
- 30 (159) (E)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (160) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-

guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-
adamantano-1-carboxamida

(161) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-
5 fenóxiacetamida

(162) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-metóxi-
2-naftamida

(163) 4-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-
10 (3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)benzamida

(164) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-
hidrobenzo[b][1,4]dióxina-2-carboxamida

(165) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-
15 difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)acrilamida

(166) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(tiofen-
20 2-il)acrilamida

(167) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-
hidrobenzo[b][1,4]dióxina-2-carboxamida

(168) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
25 guanidinino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-
hidróxi-fenil)acrilamida

(169) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-
metóxi-fenil)acrilamida

(170) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-
30 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-
acrilamida

- (171) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-triflúor-metil)fenil)acrilamida
- (172) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-flúor-fenil)acrilamida
- (173) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-metil-3-fenil-acrilamida
- (174) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenil-ciclo-propano-carboxamida
- (175) 2-(2,4-dicloro-fenóxi)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- (176) (E)-3-(3-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (177) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d]tiazole-6-carboxamida
- (178) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenil-furano-2-carboxamida
- (179) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-metóxi-fenil)acrilamida
- (180) 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (181) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(182) N-(((3S,5S)-1-(3,4-dicloro-fenetil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

5 (183) N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-fenetil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(184) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofene-5-carboxamida

10 (185) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxamida

(186) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-metóxi-fenil)acrilamida

(187) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

20 (188) (E)-3-(2-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(189) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-hidróxi-fenil)acrilamida

25 (190) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-m-tolil-acrilamida

(191) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-(triflúor-metil)fenil)acrilamida

(192) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-hidróxi-fenil)acrilamida

- (193) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-flúor-fenil)acrilamida
- (194) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-o-tolil-acrilamida
- (195) (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-flúor-3-fenil-acrilamida
- 10 (196) N-((1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (197) N-((1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (198) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il(metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- 15 (199) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(triflúor-metil)fenil)acrilamida
- 20 (200) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-propil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (201) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 25 (202) N-(((3S,5S)-1-(1-adamantil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (203) N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 30

- (204) N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naft amida
- 5 (205) N-(((3S,5S)-1-ciclo-hexil-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (206) N-(((3S,5S)-1-((R)-1-flúor-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (207) (E)-3-(2,6-diflúor-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (208) (E)-3-(2-cloro-6-flúor-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 15 (209) (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (210) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-etóxi-fenil)acrilamida
- 20 (211) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- (212) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- 25 (213) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- (214) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,4-dimetóxi-2-naftamida
- 30

- (215) N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-dimetil-guanidino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (216) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-hidróxi-2-naftamida
- (217) 6-amino-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (218) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- (219) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-15 fenil)acrilamida
- (220) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- (221) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-20 hexanamida
- (222) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- 25 (223) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (224) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-30 hexanamida
- (225) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (226) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (227) N-(((3S,5S)-1-((9H-fluoren-9-il)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (228) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (229) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(4-(isopropil-amino)butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (230) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-diflúor-fenil)acrilamida
- 15 (231) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cianofenil)acrilamida
- (232) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)acrilamida
- 20 (233) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(4-flúor-fenóxi)acetamida
- (234) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-cloro-fenil)furan-2-carboxamida
- 25 (235) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(1 H-pirrol-1-il)benzamida
- 30 (236) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-oxo-1-fenil-pirrolidina-3-carboxamida

- (237) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida
- (238) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida
- (239) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
- (240) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida
- (241) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1 H-pirazol-4-carboxamida
- (242) N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-hexil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (243) N-(((3S,5S)-1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (244) N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-metóxi-fenil)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (245) N-(((3S,5S)-3-(3-(benzil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (246) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-pentil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (247) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-butil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(248) N-(((3S,5S)-3-(3-(diciclo-butil-amino)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(249) N-(((3S,5S)-1-benzil-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(250) N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-flúor-fenil)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(251) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(252) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(5-metil-tiofen-2-il)acrilamida

(253) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida

(254) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)-N-metil-acrilamida

(255) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida

(256) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il)benzamida

(257) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromofenil)acrilamida

(258) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (259) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (260) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (261) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (262) N-(((3S,5S)-3-(3-(azetidin-1-il)propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (263) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (264) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(2-(naftalen-2-il)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 15 (265) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-acetamido-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 (266) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (267) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- 25 (268) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (269) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclo-butano-carboxamido)-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 30

- (270) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclo-hexano-carboxamido)-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (271) N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (272) (E)-N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- 10 (273) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (274) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- 15 (275) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (276) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 20 (277) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (278) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-
- 25 benzamida
- (279) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (280) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-
- 30 fenil)acrilamida
- (281) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (282) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- (283) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (284) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (285) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- (286) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dimetil-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (287) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-benzamido-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (288) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-benzamido-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (289) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(2-metóxi-2-fenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (290) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(2-fenil-2-propóxi-etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (291) N-(((3S,5S)-1-(2-(benzilóxi)-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (292) N-(((3S,5S)-1-(2-(alilóxi)-2-fenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(293) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-acetamidopropil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida

(294) N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-7-
5 ((E)-3-p-tolil-acrilamido)metil)-1,4-diazepan-2-il)propil)ciclo-hexano-carboxamida

(295) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(2-fenóxi-2-fenil-etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 (296) etil 3-((3S,5S)-5-((2-naftamido)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-fenil-propanoato

(297) N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-
15 naftamida

(298) N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(299) N-(2-((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)etil)ciclo-hexano-carboxamida

(300) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-ciclo-hexil-acetamido)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

25 (301) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(302) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

30 (303) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida

(304) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(305) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(306) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida

(307) N-(((3S,5S)-1-(3-(dimetil-amino)-3-oxo-2-fenil-propil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(308) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(309) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

(310) N-(((3S,5S)-1-(3-cloro-5-flúor-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(311) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diflúor-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(312) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3-cloro-5-flúor-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(313) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3,5-diflúor-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(314) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(315) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,6-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(316) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3,5-dimetóxi-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(317) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2-cloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (318) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,3-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (319) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (320) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (321) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3-flúor-5-metil-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (322) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3-flúor-10 5-(triflúor-metil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (323) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(4-cloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (324) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-(2-15 fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (325) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-(1-fenil-ciclo-hexil)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (326) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-20 benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (327) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 25 (328) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (329) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 30 (330) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

- (331) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-
etil-butyl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-
5-il)metil)acrilamida
- (332) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butyl)-2-
5 oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-
il)metil)benzamida
- (333) N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butyl)-2-oxo-3-(2-
(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (334) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-
10 butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-flúor-
benzamida
- (335) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-
butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-metil-
benzamida
- (336) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-
15 butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-flúor-
benzamida
- (337) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-
butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-metil-
20 benzamida
- (338) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-
etil-butyl)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-
il)metil)acrilamida
- (339) N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-
25 (2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-
naftamida
- (340) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3,5-
bis(triflúor-metil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-
2-naftamida
- (341) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3-cloro-
30 benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(342) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(343) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(344) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(fenil-amino)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(345) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(346) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(diisopropil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(347) N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(348) N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(349) (E)-N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

(350) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(351) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(352) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(353) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

(354) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(355) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 (356) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(357) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(358) N-(((3S,5S)-3-(2-(dimetil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(359) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

20 (360) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(3,5-dietinil-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(361) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

25 (362) N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(363) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(364) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(365) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(366) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(367) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(368) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(369) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

(370) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(371) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida

(372) N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

(373) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(374) 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(375) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(376) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (377) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- (378) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (379) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- (380) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (381) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (382) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (383) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (384) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-((2,6-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (385) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (386) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (387) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (388) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3-metil-2-fenil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (389) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (390) N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (391) 3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)propanamida
- 10 (392) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)propanamida
- (393) N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)metil)picolinamida
- 15 (394) N-(((3S,5S)-1-((R)-3-metil-2-fenil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (395) N-(((3S,5S)-1-((S)-3-metil-2-fenil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 (396) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropil-fenil)acrilamida
- 25 (397) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropil-fenil)acrilamida
- (398) (E)-3-(2,4-dimetil-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 30 (399) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-dimetil-fenil)acrilamida

- (400) (E)-3-(2,4-diflúor-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (401) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-diflúor-fenil)acrilamida
- (402) N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)metil)ciclo-hexano-carboxamida
- 10 (403) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (404) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 15 (405) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (406) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 (407) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 25 (408) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (409) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 30 (410) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(411) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(412) benzil ((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil-carbamato

(413) (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(414) 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazole-3-carboxamida

(415) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(416) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(piperidin-1-il metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(417) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(418) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(419) (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

(420) (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)acrilamida

(421) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (422) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (423) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 (424) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (425) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(fenil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 10 (426) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (427) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 15 (428) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(fenil-amino)etil)-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 20 (429) N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (430) N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 25 (431) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metil-piperazin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (432) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-pentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 30

(433) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-pentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(434) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(triflúor-metil)benzamida

(435) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(triflúor-metil)benzamida

(436) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(triflúor-metil)benzamida

(437) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(triflúor-metil)benzamida

(438) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(439) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(440) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(441) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(442) N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(443) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (444) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(pentil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (445) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(di-isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (446) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (447) (S)-6-cloro-N-(2-oxo-1-(2-fenil-butil)-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (448) (S)-6-cloro-N-(3-(1-isopentil-piperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (449) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (450) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (451) ácido 1 -(2-((2S,7S)-7-((3,4-dicloro-benzamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico
- (452) N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (453) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-metil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (454) N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(455) 6-cloro-N-((3-(1-etil-piperidin-4-il)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(456) (3S,5S)-5-((3,4-dicloro-benzil-amino)metil)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona

(457) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-guanidinino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 (458) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-metil-guanidino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(459) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-
15 benzamida

(460) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

(461) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(462) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

25 (463) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-2-metil-propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(464) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-
30 benzamida

(465) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (466) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (467) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (468) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (469) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (470) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (471) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (472) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (473) 6-cloro-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-carbamoil)-2-naftóico
- (474) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropil-guanidino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (475) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (476) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (477) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (478) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (479) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (480) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (481) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-
- 15 indol-3-il)acetamida
- (482) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida
- (483) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 20 (484) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-diflúor-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 25 (485) (3S,5S)-5-((3,4-dicloro-benzil-amino)metil)-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- (486) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-propil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-
- 30 il(metil)benzamida
- (487) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-ciclo-propil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

- (488) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-propil-butyl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (489) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (490) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(3-ureidopropil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (491) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(1,1,1-triflúor-propan-2-il-amino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (492) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 15 (493) N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (494) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropilureido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 (495) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (496) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
- 25 (497) 4'-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-2-carboxamida
- 30 (498) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-isopropilacetamido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (499) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-((isopropil-amino)metil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (500) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(guanidino-metil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (501) 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- (502) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (503) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (504) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-3-(2-(metil-sulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (505) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-3-(2-(4-metil-fenil-sulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (506) N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-amino-3-metil-butanamido)etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (507) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (508) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (509) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

- (510) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((R)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (511) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((S)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (512) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (513) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (514) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (515) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (516) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (517) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (518) N-(3,4-dicloro-benzil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- (519) 1-(4-cloro-benzil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)urea
- (520) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- (521) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (522) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-(2,3,5-tricloro-benzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (523) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-metil-etil-sulfonamido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (524) butil 2-((2S,7S)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-il)etil-carbamato
- (525) (S)-6-cloro-N-((3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (526) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (527) 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida
- (528) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (529) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metóxi-2-naftamida
- (530) 6-cloro-N-([5-¹³C, 4-¹⁵N] (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) [¹³C]metil)-2-naftamida
- (531) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metóxi-2-naftamida

(532) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(triflúor-metóxi-)fenil)acrilamida

(533) 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

(534) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(535) 5,6-dicloro-2-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoindoline-1,3-diona

(536) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-(triflúor-metóxi-)fenil)acrilamida

(537) 6-metóxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(538) 1-metóxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(539) (E)-3-(3-flúor-4-(triflúor-metóxi)fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(540) 6-cloro-N-([5,6,6-²H₃](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[²H₂]metil)-2-naftamida

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco dos mesmos.

30 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
5 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
10 controle de uma condição associada direta ou indiretamente com a atividade de MC5R ou um fragmento ou análogo ou equivalente funcional do mesmo em um mamífero, em que uma quantidade moduladora de MC5R de composto da invenção é administrada ao mamífero. Uma condição associada com a
15 atividade de MC5R é a secreção excessiva de sebo e condições com ela relacionadas. Em uma forma de modalidade do método, a condição é selecionada do grupo consistindo em acne, seborréia e dermatite seborreica. Em uma forma de modalidade, a acne é selecionada do grupo consistindo em
20 acne vulgaris, acne, acne conglobata e acne fulminans. Em uma forma de modalidade específica, a condição é acne vulgaris.

Por exemplo, a regulação negativa de MC5R resulta em uma redução da secreção de sebo e pode por isso ser
25 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.

Os compostos da invenção também podem ser úteis para o tratamento, prevenção, ou controle de um número de
30 condições associadas com processos biológicos controlados por MC5R, tais como doenças relacionadas com inflamação. Os compostos também podem ser úteis para o tratamento e 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 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).

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 via subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser em bolus ou via infusão constante ou intermitente. O composto ativo é tipicamente incluído em um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e em uma quantidade suficiente para liberar no doente uma dose terapeuticamente eficaz.

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

Os compostos podem ser administrados isoladamente ou na forma de uma composição farmacêutica com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos, enquanto eficazes eles próprios, são tipicamente

formulados e administrados na forma dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, uma vez que essas formas são tipicamente mais estáveis, são mais facilmente cristalizadas e possuem solubilidade aumentada.

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

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados ou administrados em combinação com uma ou mais drogas. Os
15 compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais compostos farmaceuticamente ativos, tais como outros tratamentos antiacne. Em uma forma de modalidade, o outro agente farmaceuticamente ativo é selecionado do grupo consistindo em antibióticos,
20 retinóides, antiandrógenos e esteróides. Exemplos de outros compostos farmaceuticamente ativos que podem ser combinados com um composto de fórmula (I) e administrados aqui em combinação concorrente ou sequencial podem incluir, mas não estão limitadas a, outros agentes antiacne tais como
25 retinóides orais (por exemplo, isotretinoína), retinóides tópicos (por exemplo, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno), antibióticos orais ou tópicos (por exemplo, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoíla) ou terapias hormonais (por exemplo,
30 drospirenona, norgestimato-etinil estradiol, acetato de ciproterona). Como afirmado, esses componentes podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas. Se administrados em formulações separadas, os

compostos da invenção podem ser administrados sequencialmente ou em simultâneo com outra(s) droga(s).

O composto da invenção é habitualmente combinado com um portador para produzir uma dose adequada para um
5 paciente com um tratamento em particular e o modo particular como é efectuada a administração. Por exemplo, a formulação utilizada para humanos por administração oral pode conter entre cerca de 0.5 mg até cerca de 5 g do composto apresentado nesta invenção, misturada com uma
10 quantidade conveniente e apropriada de material portador que pode variar entre cerca de 5 até cerca de 99,95 por cento da composição total. Formas de dose representativas contêm entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg do composto desta invenção, tipicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,
15 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, ou 1000 mg. Os compostos apresentados nesta invenção podem ser formuladas para entrega tópica em formulações tais como soluções, unguentos, loções, gel, cremes, microemulsões ou penso transdérmico. Por exemplo, estas formulações tópicas podem
20 conter entre 0,005 e 5% (peso/peso ou peso/volume) do composto apresentado nesta invenção.

Composições farmacêuticas da invenção para injeção parenteral compreendem soluções aquosas e não aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões estéreis
25 farmacêuticamente aceitáveis, assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis imediatamente antes de serem usadas. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como
30 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.

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 em água estéril ou outros meios estéreis injetáveis, imediatamente antes da sua utilização.

Formas de dose sólidas para administração oral incluem cápsulas, pastilhas, comprimidos, pós e grânulos. Nessas formas de dose sólidas, o composto ativo é misturado
30 com pelo menos um excipiente ou veículo 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, sacarose, glicose,

manitol e ácido silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carbóxi-metilc-elulose, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarose e acácia, c) absorventes de umidade tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais
5 como carbonato de cálcio, batata ou 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
10 e monoestearato 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
15 comprimidos, a forma de dose 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
20 excipientes como lactose ou açúcar de leite, assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular a afins.

As formas de dose sólidas de pastilhas, drágeas, cápsulas, comprimidos e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e conchas, tais como revestimentos entéricos
25 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 em uma certa parte do trato intestinal,
30 opcionalmente de uma forma retardada. Exemplos de composições de incorporação 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, lipossomas e microesferas.

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

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

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

25 As suspensões, em adição ao composto ativo, podem conter agentes de suspensão, como por exemplo, alcoóis isoestearílicos etoxilados, polióxi-etileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e adragante e
30 misturas dos mesmos.

Composições para administração retal e vaginal são preferencialmente supositórios, os quais podem ser preparados através da mistura dos compostos desta invenção

com excipientes ou veículos 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
5 cavidade 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
10 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 veículos ou diluentes. Para ser
15 administrada na forma de um sistema de entrega transdérmica, a administração da dose 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 estado da técnica.

20 As composições usadas para a administração tópica contêm tipicamente um veículo farmacologicamente aceitável, o qual pode ser qualquer veículo que é aceitável tóxicologicamente e farmacologicamente. Veículos farmacologicamente aceitáveis típicos que podem ser usados
25 em composições da presente invenção incluem água, etanol, acetona, álcool isopropílico, álcool de estearila, freons, polivinil-pirrolidona, propilenoglicol, polietilenoglicol, fragrâncias, materiais produtores de gel, óleo mineral, ácido esteárico, espermacete, sorbitano, monoleato,
30 polisorbatos, "Tweens", sorbitol, metilc-elulose, 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, 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 pêssego, 5 óleo de semente de papoula, óleo de pinheiro, óleo de rícino, óleo de soja, óleo de cártamo, 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 10 como óleo de baleia, óleo de foca, óleo de savelha, óleo de fígado de alabote, 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, 15 dimetil-polisiloxano; ésteres de ácido graxo de alquila e de alquenila, tais 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, spermacete, 20 manteiga de cacau, manteiga de karitê, ceras de silicone, óleos 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 25 microcristalina; alcoóis graxos tais como alcoóis de laurila, cetila, miristila, estearila, palmitila e oleíla; alcoóis graxos polióxi-etilados; e ésteres de cera, lanolina e seus derivados, peridroesqualeno e ésteres saturados, palmitato de etila, miristatos de alquila tais 30 como miristato de 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, etóxi-éter sulfonatos de alquila, sulfatos de alquila e amônio, sabões de ácidos
5 graxos e poli-isobuteno hidrogenado, e misturas de ceras e óleos.

As composições para administração tópica podem ser formuladas em inúmeras formas. Contudo, a composição pode frequentemente tomar a forma de uma solução, aquosa ou
10 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
15 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, ciclo-meticone ou
20 cetildimeticone; e) ésteres de ácidos graxos tais como palmitato de isopropila, miristato de isopropila, dioctilmaleato, oleato de glicerila e isononanoato de cetosteárida; f) alcoóis graxos tais como álcool de cetila ou álcool de estearila e misturas destes (por exemplo,
25 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
30 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, cetoestearil 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 metilglicose tais como diestearato de metil-glicose-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 veículo líquido e a viscosidade necessária, e esses são enumerados doravante. Um espessante particularmente adequado é um copolímero de ácido táurico acrilóil-dimetila (ou um sal do mesmo), preferencialmente um copolímero desse monômero com outro monômero vinílico. Por exemplo, o agente espessante é um 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 espessantes adequados são: i) copolímero acrilóil dimetil 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 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 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 sequestro (sequestrantes), abrasivos, antioxidantes, estabilizantes, agentes de ajuste do pH, surfactantes, espessantes, diluentes, perfumes e corantes.

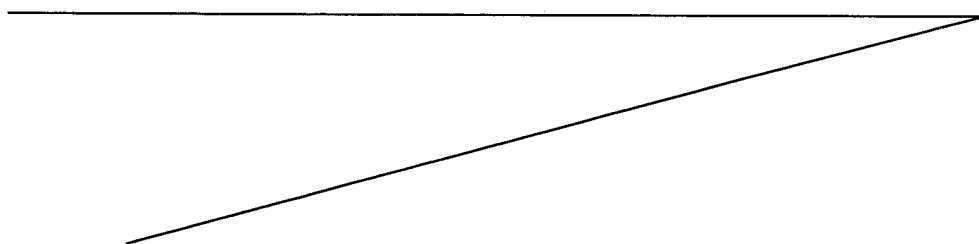
As formulações tópicas podem incluir, desejavelmente, um composto que aumente a absorção ou

penetração do ingrediente ativo através da pele, ou outras áreas afetadas. Exemplos de potenciadores de penetração dérmica incluem dimetil-sulfóxido e análogos relacionados.

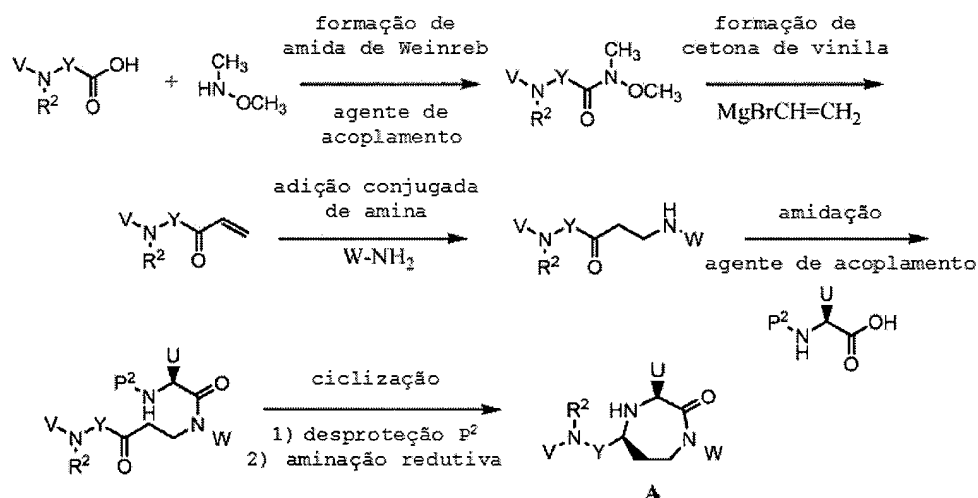
SÍNTESE DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

5 A via sintética geral para os produtos reivindicados procede através do intermediário-chave A, produzido como indicado nos esquemas 1 ou 2.

No Esquema 1, um derivado de aminoácido $V-N(R^2)-Y-CO_2H$ ($V = R^1X$ ou um grupo protetor amina P^1) é convertido
 10 em uma amida de Weinreb, através da ativação do grupo carboxila e amidação com N-metil metóxi-amina. A adição de um reagente vinila de Grignard produz uma amino-alquil vinil cetona, a qual sofre adição conjugada pelo componente amina $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH_2$ (apresentado como WNH_2 para
 15 simplificação). A amina secundária resultante é acilada em condições padrão de acoplamento de peptídeo com o aminoácido protegido, $P^2-NHCH(U)-CO_2H$, onde U representa quer a cadeia lateral $ZNR^{4a}R^{4b}$ final, uma cadeia lateral final protegida, quer um precursor que requiere modificação
 20 química para formar a cadeia lateral $ZNR^{4a}R^{4b}$ final. Desproteção do grupo protetor P^2 é seguida por aminação redutiva intramolecular da cetona, usando condições de redução padrão, tais como catalisador H_2/Pd , $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OAc)_3$, formando o intermediário chave **A**. Se $Y = CH_2$
 25 ou CH_2CH_2 , **A** é formado como o diastereômero predominante. Se $V = R^1X$ e $U = ZNR^{4a}R^{4b}$, **A** é o produto final.

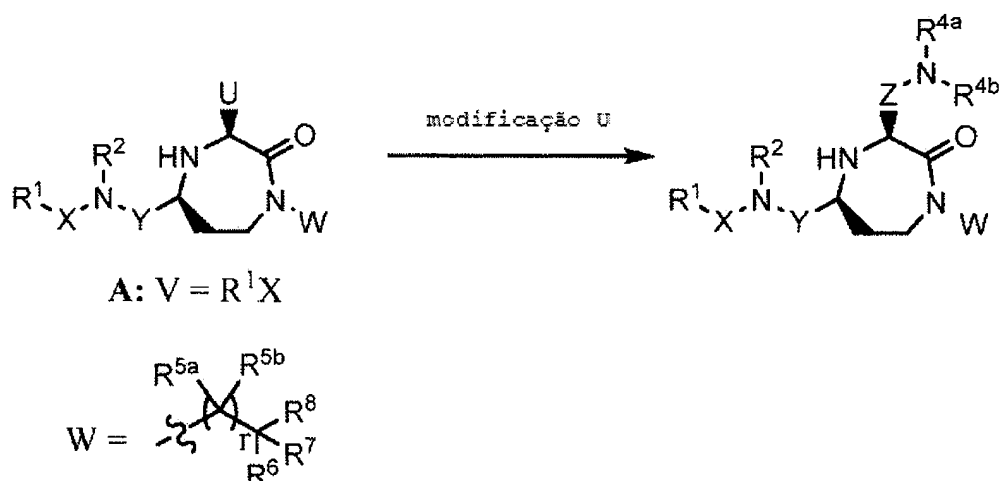


Esquema 1: Síntese do intermediário A através de aminação redutiva intramolecular



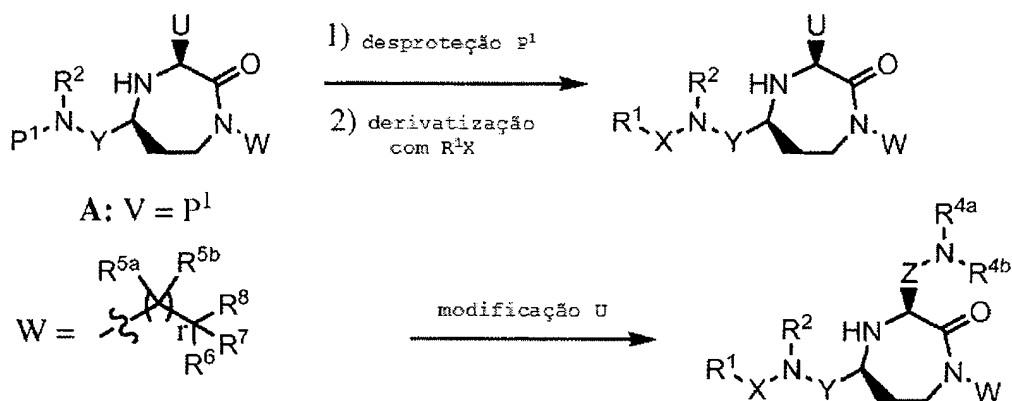
em que $U = \text{ZNR}^{4a}\text{R}^{4b}$, uma forma protegida deste ou um precursor deste, $V = \text{P}^1$ ou R^1X , e $W = \text{R}^6\text{R}^7\text{R}^8\text{C}(\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b})_x$ -
 5 produto final se $V = \text{R}^1\text{X}$, $U = \text{ZNR}^{4a}\text{R}^{4b}$

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
 10 protegida com um grupo protetor de amina P^4 . A cetona é depois aminada em condições redutoras com um aminoéster protegido, $\text{H}_2\text{NCH(U)-CO}_2\text{P}^5$, produzindo uma mistura de diastereômeros que são transportados para os próximos passos da reação. O sistema de anel é gerado através de
 15 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
 20 ciclização produz uma mistura de dois diastereômeros, A e B, dos quais os diastereômeros **A** preferidos podem ser separados por cromatografia.



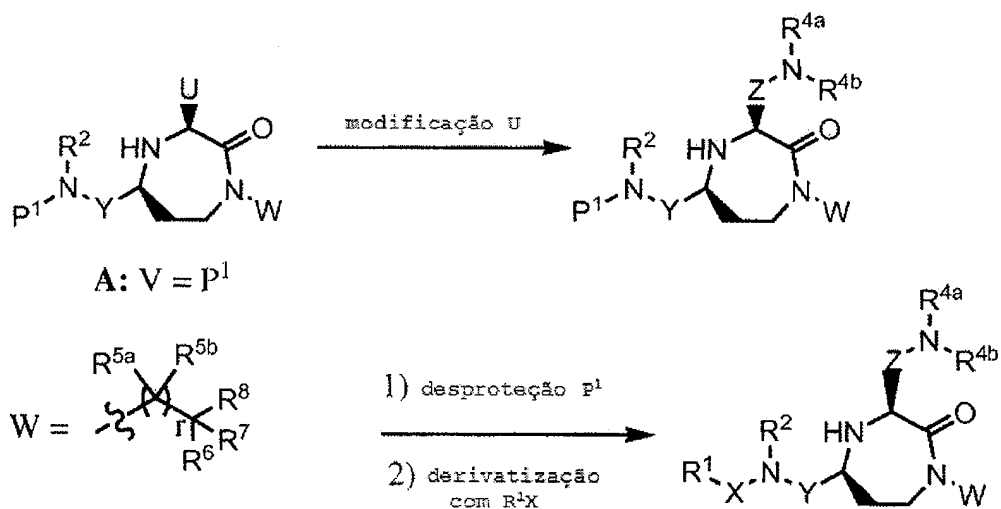
No Esquema 4, onde $V = P^1$, o produto final é obtido através da remoção do grupo protetor P^1 seguida da introdução do substituinte R^1X . Se $U = ZNR^{4a}R^{4b}$, isto produz um produto final. Alternativamente, a cadeia lateral de U é depois modificada para produzir o grupo $ZNR^{4a}R^{4b}$ final,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

Esquema 4: $V = P^1$



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 $ZNR^{4a}R^{4b}$ 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 sequências de reação.

Exemplos

Os seguintes exemplos devem ilustrar as formas de modalidade 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.

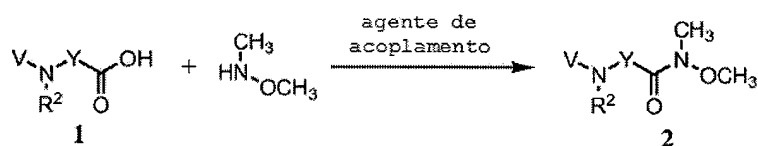
Instrumentação

As análises de HPLC foram realizadas em um 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 trifluoracético (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 em um 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
5 realizado em um 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
10 (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).

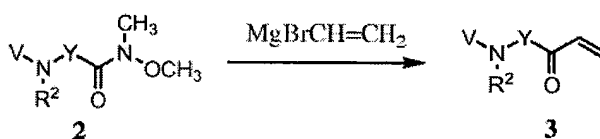
Os seguintes Exemplos 1 a 7 fornecem
15 procedimentos sintéticos gerais que podem ser seguidos para realizar as transformações descritas nos Esquemas 1 a 5. Com o intuito de fazer produtos finais diferentes usando esses procedimentos, é necessário variar um grupo de variáveis no material de partida ou variar um grupo de
20 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
25 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.

30 **Exemplo 1 - Procedimento geral - Formação de Amida de Weinreb**



O reagente BOP (100 mmol) e di-isopropil-etil-
 amina (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
 5 durante 10 min, antes da adição de uma solução pré-
 misturada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxil-amina (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
 10 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
 15 um sólido branco ou de um óleo.

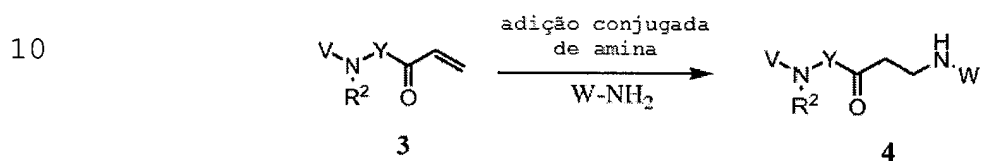
**Exemplo 2 - Procedimento geral - Adição de Vinila
 Grignard à Amida de Weinreb para formar cetonas α,β-
 insaturadas de fórmula (3)**



À amida de Weinreb (**2**) (15 mmol) em DCM (10 mL) a
 20 0°C é adicionado brometo de vinil-magnésio (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
 25 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-

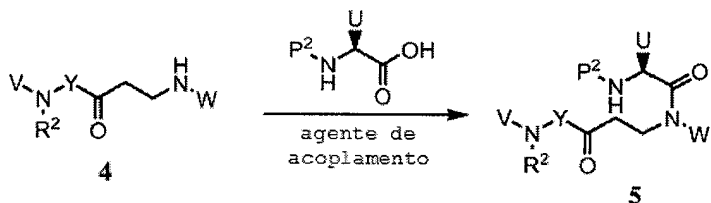
insaturada **(3)** pode ser isolada por evaporação rotativa ou pode ser usada em solução sem purificação adicional. Se a intenção é usar a cetona α,β -insaturada **(3)** em solução, o volume é reduzido para 100 mL por evaporação rotativa, e
5 armazenado para usar mais tarde.

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



À amina $\text{W}-\text{NH}_2$ (7,4 mmol) em DMC (10 mL), é
15 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
20 subsequente.

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



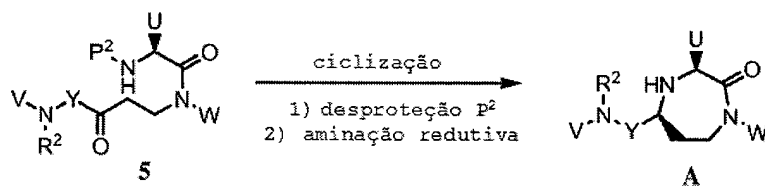
O aminoácido $\text{P}^2-\text{NHCH}(\text{U})-\text{CO}_2\text{H}$ (15 mmol) e DIC (15 mmol) é adicionado a uma solução de DCM contendo 10 mmol do aduto de ligação conjugada **4**. A reação é agitada à
25 temperatura ambiente durante a noite. O DCM é removido por evaporação rotativa e o resíduo é então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

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).

5 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 sujeito a cromatografia em

10 coluna em sílica gel usando éter de petróleo:EtOAc para dar 5.

Exemplo 5 - Procedimento geral - Desproteção de P² e Ciclização



O procedimento adotado para a remoção do grupo

15 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

20 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.

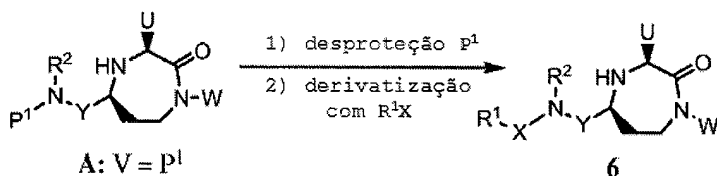
25 P² = Fmoc: Ao composto 5 (2 mmol) em DCM (3 mL), é adicionado dietil-amina (20 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietil-amina são então removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (3 mmol) são então

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 gerar o produto **A** ciclizado. Esse pode ser
 5 purificado por cromatografia flash em sílica gel ou usado sem purificação.

$\text{P}^2 = \text{Boc}$: 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
 10 por evaporação rotativa. O DCM (5 mL) e triacetóxi-boro-hidreto 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
 15 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
 20 horas. A mistura é depois filtrada através de um bloco de Celite e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para resultar em um produto bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (100% EtOAc) pode ser usada para gerar **A**.

25 **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
5 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
10 dos grupos protetores mais comuns.

Desproteção, $P^1 = \text{Cbz}$:

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
15 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
20 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, $P^1 = \text{Alloc}$:

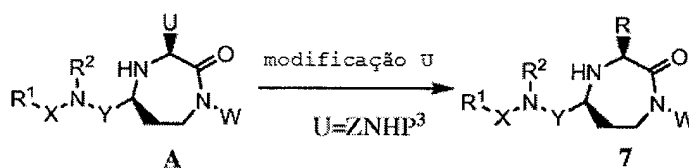
25 Ao produto **A** ciclizado (1 mmol) em DCM (6 mL) é adicionado ácido 1,3-dimetil-barbitúrico (0,2 mmol) e tetrakis trifenil-fosfina paládio (10 mg). A reação é evacuada e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM é removido em condições de pressão reduzida para gerar
30 a amina em forma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

Derivatização com R^1X quando $X = \text{C}(=\text{O})$:

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.

5 **Exemplo 7 - Procedimento geral - Modificação de U via Desproteção de P^3 e Dialquilação com Dibrometo**



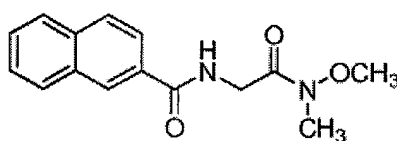
O procedimento adotado para modificação de U via desproteção e derivatização irá depender na natureza exata do grupo U. Tal como será apreciado pelo leitor com
10 conhecimento na especialidade, um grande número de grupos protetores possíveis pode ser usado e o perito na especialidade será facilmente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

P^3 = Boc:

À amina protegida (1 mmol) em DCM (5 mL) é
20 adicionado TFA (5 mL) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. DCM (20 mL) é adicionado e a solução é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), seca ($MgSO_4$) e evaporada para gerar a amina bruta. À amina bruta é adicionado DMF (0,5 mL), carbonato de potássio (50 mg) e 1,5-dibromopentano (5 mmol). A
25 mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas, após o que o DCM (20 mL) é adicionado, a camada orgânica é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e H_2O (20 mL), seca ($MgSO_4$) e evaporada. O

resíduo pode ser purificado por HPLC preparativa para gerar produtos piperidinila. O produto purificado é isolado na forma de sal de TFA, mas é prontamente convertido na base livre via neutralização com NaHCO_3 aquoso e extração em um
 5 solvente orgânico, ou adicionalmente convertido em sal de HCl através de acidificação com HCl 1N.

Exemplo 8 - Síntese do Composto 8 N-(2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida



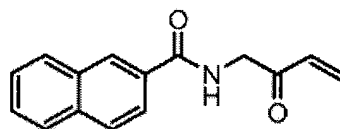
8

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

10

A uma mistura de ácido 2-naftóico (5,8 g, 33,7 mmol), 2-amino-N-metóxi-N-metil-acetamida (amida de Weinreb Gly; preparada a partir de amida de Weinreb Boc-Gly **15** como no Exemplo 44) (3,8 g, 32,1 mmol) e DIPEA (12,0 mL, 68,9
 15 mmol) em DCM (70 mL), foi adicionado BOP (14,9 g, 33,7 mmol) em uma porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora, depois solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada. A camada orgânica foi lavada com solução salina (5 x 60 mL) e HCl 1 N (2 x 30
 20 mL), seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

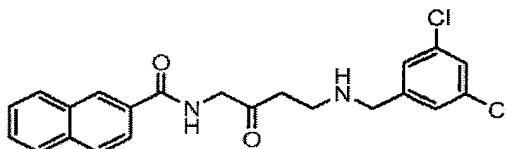
Exemplo 9 - Síntese do Composto 9 N-(2(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida

**9**

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

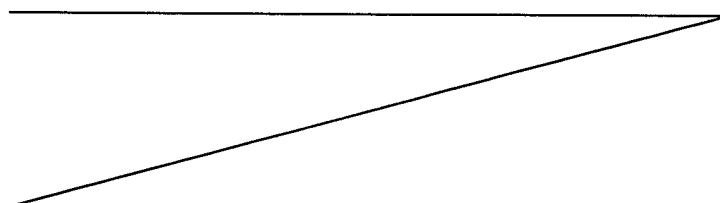
A uma solução **8** (3,5 g, 12,85 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionada uma solução de brometo de vinil-
5 magnésio em THF (1 M, 31 mL), lentamente, a 0°C. Após a
adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura
ambiente durante 1 hora e depois foi vertida em uma solução
de HCl 1 N gelada (50 mL). A camada aquosa foi extraída com
DCM (3 x 80 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram
10 secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de
pressão reduzida para gerar o produto bruto. MS (ESI) 240
(M+1); HPLC *t_R* 5,46 min.

**Exemplo 10 - Síntese do Composto 10 N-(4-(3,5-
dicloro-benzil-amino)-2-oxobutil)-2-naftamida**

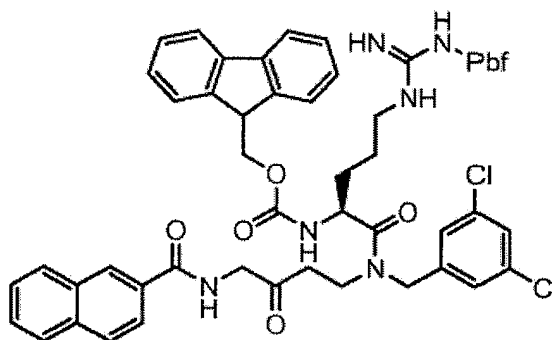
**10**

N-(4-(3,5-dicloro-benzil-amino)-
2-oxobutil)-2-naftamida

A uma solução de 3,5-dicloro-benzil-amina (12 mg, 0,068 mmol) em DCM (0,2 mL), foi adicionada uma solução de
15 **9** (13 mg, 0,054 mmol) em DCM (0,5 mL) à temperatura
ambiente. A mistura resultante foi agitada até todo o **9** ter
20 sido consumido (no espaço de uma hora) e depois usada para
na reação seguinte. MS (ESI) 415 (M+1); HPLC *t_R* 6,00 min.



Exemplo 11 - Síntese do Composto 11 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-(Fmoc-amino)-N-(3,5-dicloro-benzil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

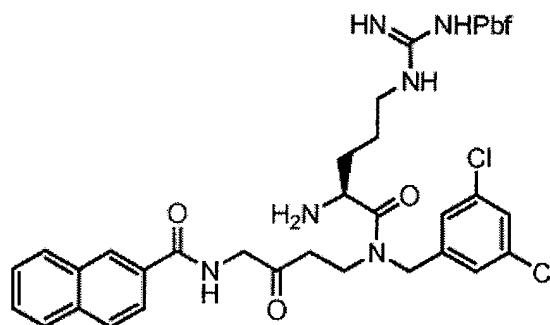


11

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-(Fmoc-amino)-N-(3,5-dicloro-benzil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

A uma solução de aminocetona **10**, acabada de preparar, em DCM (2 mL), foi adicionado Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (53 mg, 0,082 mmol), seguido de DIC (12,5 µL, 0,082 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas e depois o solvente foi removido em condições de pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de sílica gel eluindo com DCM, seguido de EtOAc para gerar o produto desejado **11**, na forma de um sólido branco. Foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 1045 (M+1); HPLC t_R 9,99 min.

Exemplo 12 - Síntese do Composto 12 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-amino-N-(3,5-dicloro-benzil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

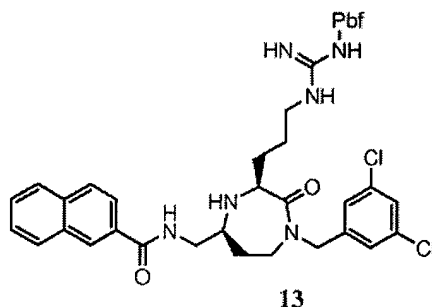


12

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-amino-N-(3,5-dicloro-benzil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

Dietil-amina (0,5 mL) foi adicionada a **11** protegido com Fmoc (56 mg, 0,054 mmol) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. A quantidade em excesso de dietil-amina foi removida em condições de pressão reduzida para gerar a amina livre desejada **12**. Essa foi usada no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 823 (M+1); HPLC t_R 7,49 min.

Exemplo 13 - Síntese do Composto 13 N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-guanidino)propil)-1-(3,5-dicloro-benzil)2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

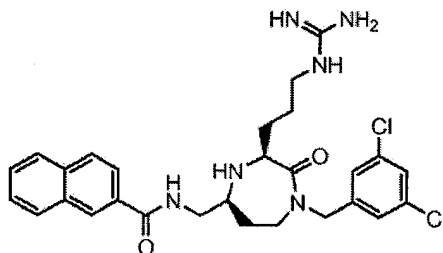


13
N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-guanidino)propil)-1-(3,5-dicloro-benzil)2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

A aminocetona **12** (44 mg, 0,053 mmol) em DCM (2 mL) foi ciclizada através da adição de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (40 mg, 0,18 mmol) em uma porção, à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 3 horas, seguida de adição de solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 3 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de sílica gel eluindo com DCM, seguido de EtOAc, depois EtOAc/IPA (9:1), para gerar o produto desejado **13** na forma de sólido branco. Esse foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 807

(M+1); HPLC t_R 7,75 min.

Exemplo 14 - Síntese do Composto 14 N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)(3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

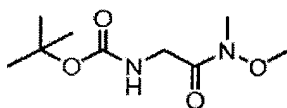


14

5 N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)(3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Uma solução de TFA/DCM (2:1) (1 mL) com 5% de H₂O foi adicionada a **13** à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 4 horas. Os solventes foram removidos em condições de pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC prep (100% H₂O para acetonitrila/água 9:1, gradiente) para gerar **14** (7,6 g) na forma de sólido branco (sal de TFA). O rendimento total (de **9**) foi cerca de 18%. MS (ESI) 556,2 (M+1); HPLC t_R 5,74 min.

15 **Exemplo 15 - Síntese do Composto 15 terc-butil 2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato (amida de Weinreb Boc-Gly)**



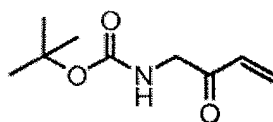
15

terc-butil 2-(metóxi-(metil)amino)
-2-oxoetil-carbamato

20 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-dimetilhidroxil-amina (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
 5 MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar **15** 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.

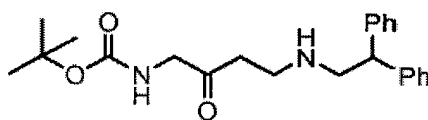
10 **Exemplo 16 - Síntese do Composto 16 terc-butil 2-oxobut-3-enil-carbamato**

**16**

terc-butil 2-oxobut-3-enil-carbamato

A 0°C, uma solução de brometo de vinil-magnésio em THF (184 mL, 1 M) foi adicionada a uma porção de amida de Weinreb **15** (20 g, 91,6 mmol) na presença de nitrogênio,
 15 com agitação. A mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 horas e vertida em uma 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
 20 solução salina (100 mL), depois seca em MgSO₄. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida para gerar a cetona **16** (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.

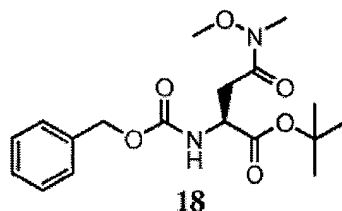
25 **Exemplo 17 - Síntese do Composto 17 terc-butil 4-(2,2-difenil-etil-amino)-2-oxobutil-carbamato**

**17**

terc-butil 4-(2,2-difenil-etil-amino)-
2-oxobutil-carbamato

A uma solução agitada de 2,2-difenil-etil-amina
(0,33 g, 1,66 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona
5 α,β -insaturada **16** (0,31 g, 1,66 mmol) à temperatura
ambiente. A agitação continuou durante 2 horas; a mistura
de reação bruta de **17** foi usada no passo seguinte sem
purificação. MS (ESI) 383 (M+1); HPLC t_R 5,98 min.

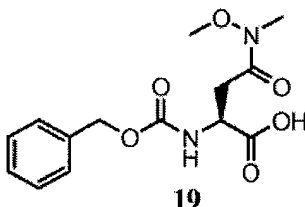
Exemplo 18 - Síntese do Composto 18 (S)-terc-
10 **butil 3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-**
6-carboxilato



(S)-terc-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
15 (10,1 g, 20,0 mmol), N,O-dimetil-hidroxilamina-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) em uma porção, à
temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada
durante 3 horas, depois H₂O (100 mL) foi adicionada. A
20 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
25 sílica gel (éter de PET/EtOAc 1:2) gerou **18** (6,4 g, 87%) na
forma de um óleo incolor. MS (ESI) 367 (M+1); HPLC t_R 6,87
min.

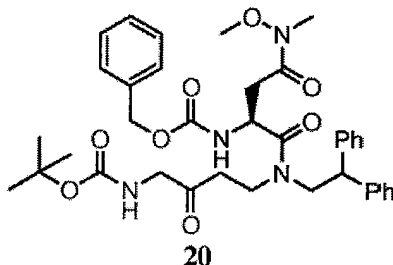
Exemplo 19 - Síntese do Composto 19 ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico



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

O composto **18** (300 mg, 0,82 mmol) foi dissolvido em uma 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 **19** (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 20 - Síntese do Composto 20 (S)-benzil 8-(2,2-difenil-etil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triaza-heptadecano-6-il-carbamato

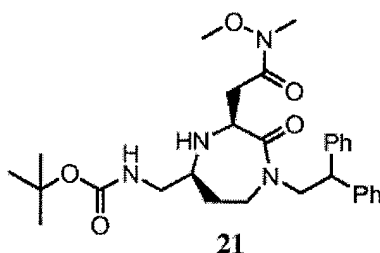


(S)-benzil 8-(2,2-difenil-etil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triaza-heptadecano-6-il-carbamato

O composto **20** foi preparado a partir dos compostos **17** e **19**, seguindo o procedimento do Exemplo 4. MS

(ESI) 675 (M+1); HPLC t_R 8,31 min.

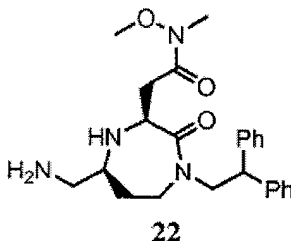
Exemplo 21 - Síntese do Composto 21 *terc-butil ((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil-carbamato*



5 *terc-butil ((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil-carbamato*

Uma mistura de **20** 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 **21**
 10 (175 mg, 65% em 3 passos), na forma de um sólido branco. MS (ESI) 525 (M+1); HPLC t_R 6,24 min.
 15

Exemplo 22 - Síntese do Composto 22 *2-((2S,7S)-7-(amino-metil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metóxi-N-metil-acetamida*

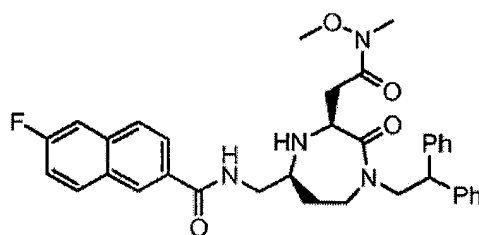


20 *2-((2S,7S)-7-(amino-metil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metóxi-N-metil-acetamida*

O composto **21** (175 mg, 0,333 mmol) foi dissolvido em uma 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
 5 (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 **22** (120 mg, 85%) na forma de um sólido
 10 amarelo, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 425 (M+1); HPLC *t_R* 5,20 min.

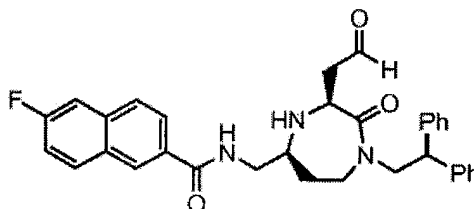
Exemplo 23 - Síntese do Composto 23 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
 15

**23**

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

A uma solução de **22** (50 mg, 0,118 mmol) e ácido
 20 6-flúor-2-naftóico (27 mg, 0,142 mmol) em DMC (4 mL), foi adicionado DIC (22 µL, 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
 25 em sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc (1:1) depois EtOAc) gerou **23** (29 mg, 41%) na forma de um sólido branco. MS (ESI) 597 (M+1); HPLC *t_R* 6,75 min.

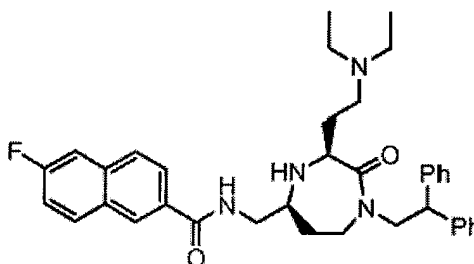
Exemplo 24 - Síntese do Composto 24 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

**24**

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

A uma solução de **23** (29 mg, 0,049 mmol) em THF seco (1 mL) foi adicionado $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (38 mg, 0,145 mmol) em uma porção, à temperatura ambiente e a suspensão resultante foi agitada durante a noite. Essa suspensão foi depois lentamente vertida em uma solução aquosa de KHSO_4 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 NaHCO_3 (1 x 6 mL), e solução salina (1 x 6 mL). A solução orgânica foi então seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **24** (24 mg, 91%), o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 538 (M+1); HPLC t_R 6,41 min.

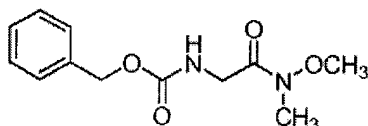
Exemplo 25 - Síntese do Composto 25 N-(((3S,5S)-3-(2-(di-*et*il-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

**25**

N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

A uma solução de **24** (24 mg, 0,044 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado dietil-amina (55 µL, 0,532 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação durante 5 min, NaBH(OAc)₃ (20 mg, 0,090 mmol) foi adicionado à solução anterior em uma porção e a suspensão resultante foi agitada durante 10 min adicionais. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ (4 mL) foi adicionada à suspensão e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 4 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina (10 mL), secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto. Este produto bruto foi purificado por HPLC prep (100% H₂O para acetonitrila:água 90:10 gradiente) para gerar **25** na forma de um sólido branco (sal de TFA). MS (ESI) 595,3 (M+1); HPLC *t_R* 6,22 min.

Exemplo 26 - Síntese do Composto 26 benzil 2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato



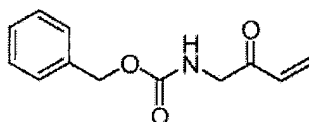
26

benzil 2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato

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-dimetilhidroxil-amina (4,9 g, 50,2 mmol) e DIPEA (6,5 mL, 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 H₂O (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 (MgSO_4) e o EtOAc foi removido para gerar a amida de Weinreb **26**, na forma de um sólido branco (7,78 g, 64%).

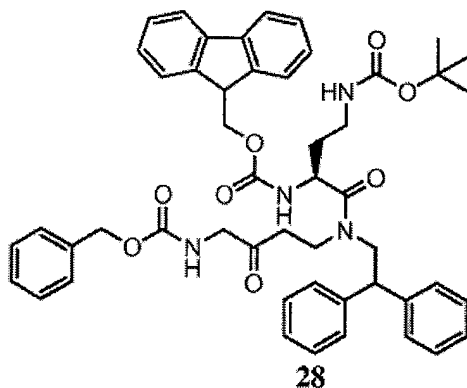
5 **Exemplo 27 - Síntese do Composto 27 benzil 2-oxobut-3-enil-carbamato**

**27**

benzil 2-oxobut-3-enil-carbamato

À amida de Weinreb **26** (3,89 g, 15,42 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C, foi adicionado brometo de vinil-magnésio (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 H_2O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e o volume foi reduzido para 100 mL por evaporação rotativa. A cetona α,β -insaturada **27** foi armazenada e usada em solução sem purificação.

20 **Exemplo 28 - Síntese do Composto 28 (S)-9-fluorenil-metil 10-(2,2-difenil-etil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato**

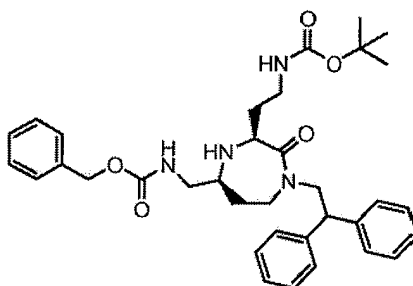
**28**

(S)-9-fluorenil-metil 10-(2,2-difenil-etil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato

A 2,2-difenil-etil-amina (0,95 g, 7,4 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona α,β -insaturada **27** (5,7 mmol) em DCM (75 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, ácido Fmoc-L-2,4-diamino-butírico (Boc)-OH (2,4 g, 8,55 mmol) e DIC (0,87 mL, 5,6 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM 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), para gerar **28** (1,5 g, 31%).

Alternativamente, à 2,2-difenil-etil-amina (0,97 g, 7,4 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada a cetona α,β -insaturada **27** (5,95 mmol) em DCM (40 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, ácido Fmoc-L-2,4-diamino-butírico (Boc)-OH (2,4 g, 8,55 mmol), DIPEA (2,5 mL) e HATU (2,3 g, 6,0 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 camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL), solução saturada de cloreto de amônio (2 x 100 mL) e solução salina (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca e o solvente foi removido em condições de pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna em sílica gel usando éter de petróleo:EtOAc (3:1 a 1:1 a 0:1) para gerar **28** (0,86 g, 17%).

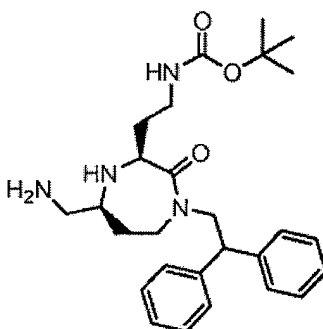
Exemplo 29 - Síntese do Composto 29 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

**29**

(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao composto **28** (1,5 g, 1,8 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado dietil-amina (1,5 mL, 14,5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietil-amina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL), triacetóxi-boro-hidreto de sódio (0,4 g, 1,9 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), seca (MgSO₄) e o DCM foi removido para gerar o produto ciclizado **29**, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 30 - Síntese do Composto 30 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-amino-metil-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

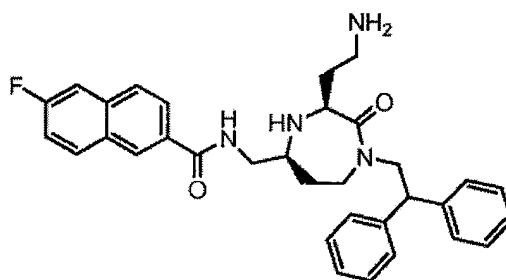
**30**

(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-amino-metil-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **29** em metanol (5 mL) foi

adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada em atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **30** (0,7 g, 83% de **28**).

Exemplo 31 - Síntese do Composto 31 N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

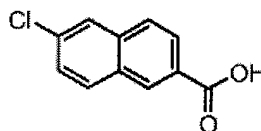


31

N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

À amina **30** (0,08 g, 0,17 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado DIPEA (0,25 mL), reagente BOP (0,08 g, 0,18 mmol) e ácido 6-flúor-2-naftóico (0,06 g, 0,32 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. TFA (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa e HPLC preparativa geraram **31** (0,05 g, 54%). MS (ESI) 539,3 (M+1); HPLC t_R 5,92 min.

Exemplo 32 - Síntese do Composto 32 ácido 6-cloro-2-naftóico



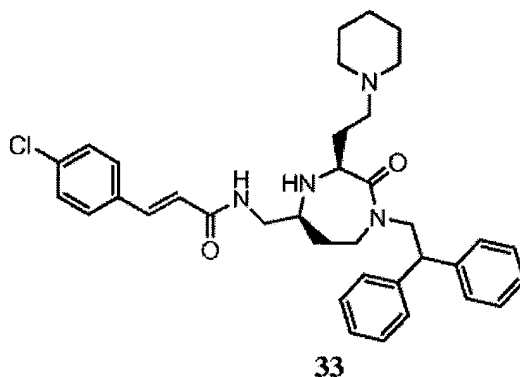
32

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
 5 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
 10 sólido obtido foi então re-cristalizado de EtOAc para gerar o produto puro **32** (2,2 g, 93%) na forma de um sólido quase branco. HPLC *t_R* 6,47 min.

Exemplo 33 - Síntese do Composto 33 (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
 15

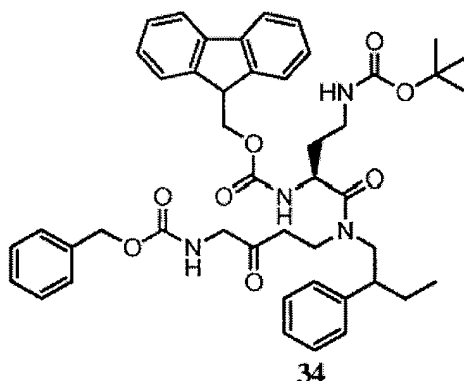


(E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

À amina (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida (21 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,25 mL) foi adicionado K₂CO₃ (5 mg) e 1,5-dibromopentano (0,066 mL, 0,5 mmol). A mistura de reação foi deixada à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido em vácuo
 20 elevado, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 8 mg (aproximadamente 30%) de **33** como sal de
 25

TFA. MS (ESI) 599,4 (M+1); HPLC t_R 6,31 min.

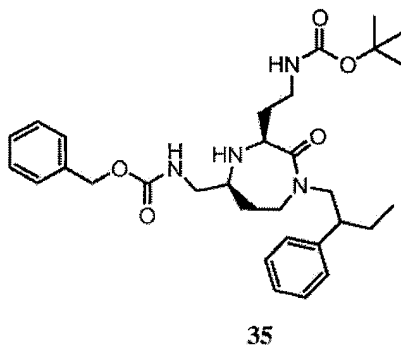
Exemplo 34 - Síntese do Composto 34 (S)-9-fluorenil-metil 10-(2-fenil-butil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato



(S)-9-fluorenil-metil 10-(2-fenil-butil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato

A hidrocloreto de 2-fenil-butil-amina (0,26 g, 1,4 mmol) em DCM (10 mL) e DIPEA (0,25 mL, 1,8 mmol), foi adicionada a cetona α,β -insaturada **27** (1,06 mmol) em DCM (20 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, ácido Fmoc-diamino-butírico (Boc)-OH (0,7 g, 1,56 mmol) e DIC (0,25 mL, 1,61 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM 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), para gerar **34** na forma de uma mistura de diastereômeros (0,17 g, 21%).

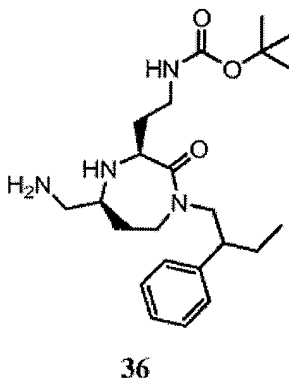
Exemplo 35 - Síntese do Composto 35 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona



(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao composto **34** (0,17 g, 0,2 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado dietil-amina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietil-amina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetóxi-boro-hidreto de sódio (0,1 g, 0,47 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), seca (MgSO₄) e o DCM foi removido para gerar o produto ciclizado **35**, na forma de uma mistura de diastereômeros (0,11 g, 100%).

Exemplo 36 - Síntese do Composto 36 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(amino-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

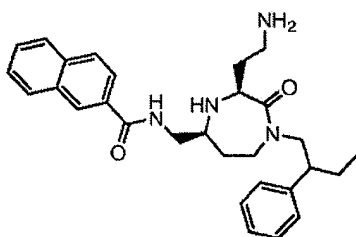


(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(amino-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **35** (0,11 g) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada em

atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **36** na forma de uma mistura de diastereômeros (0,11 g, 100%).

5 **Exemplo 37 - Síntese do Composto 37 (3S,5S)-3-(2-amino-etil)-5-(N-2-naftamido-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona**



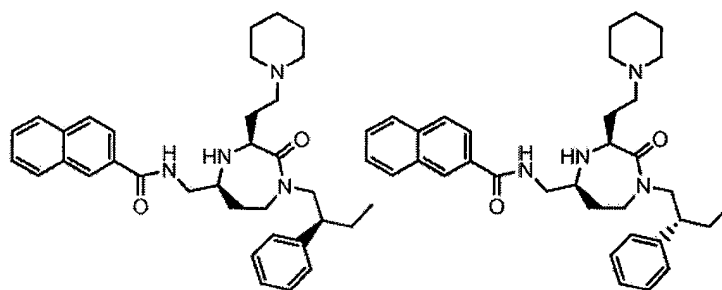
37

(3S,5S)-3-(2-amino-etil)-5-(2-naftamido-metil)-1-(2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

10 À amina **36** (0,02 mg, 0,05 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado DIPEA (0,1 mL, 0,7 mmol), reagente BOP (0,02 mg, 0,045 mmol) e ácido 2-naftóico (0,015 mg, 0,09 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. TFA (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à

15 temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa e HPLC preparativa geraram **37**, na forma de uma mistura de diastereômeros (13,4 mg, 57%). MS (ESI) 473,4 (M+1); HPLC t_R 5,59 min.

20 **Exemplo 38 - Síntese dos Compostos 38-39 N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida e N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida**

**38**

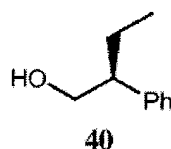
N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-
 fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-
 il)etil)-1,4-diazepan-5-
 il)metil)-2-naftamida

39

N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-
 fenil-butil)-3-(2-
 (piperidin-1-il)etil)-1,4-
 diazepan-5-il)metil)-2-
 naftamida

Preparado a partir do Composto **37** por alquilação,
 tal como no Exemplo 33. Purificação por HPLC preparativa
 separou os dois diastereômeros. A configuração correta foi
 5 atribuída através da re-síntese dos compostos usando (S)-2-
 fenil-butil-amina **43** ou (R)-2-fenil-butil-amina. **38**: MS
 (ESI) 541,3 (M+1); HPLC t_R 5,78 min; **39**: MS (ESI) 541,3
 (M+1); HPLC t_R 5,67 min.

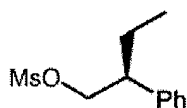
Exemplo 39 - Síntese do Composto 40 (S)-2-fenil-
 10 **butanol**

**40**

A uma solução de boro-hidreto de sódio (2,36 g,
 62,4 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de
 ácido (S)-2-fenil-butírico (4,27 g, 26,0 mmol) em THF (40
 mL), lentamente, a 0°C. A mistura foi agitada até parar a
 15 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 em uma solução de HCl 1
 20 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 NaHCO_3 saturado (aq.), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 M (aq) e solução salina. A solução orgânica foi seca em MgSO_4 , 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 **40**, na forma de um óleo incolor, em rendimento quantitativo. HPLC t_R 5,24 min.

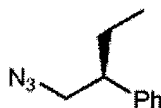
Exemplo 40 - Síntese do Composto 41 (S)-1-mesilóxi-2-fenil-butano



41

A uma mistura de **40** (3,9 g, 26,0 mmol) e trietilamina (5,5 mL, 39,5 mmol) em DCM (90 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de metanossulfonila (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 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 MgSO_4 , filtradas e concentradas em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **41**, na forma de um óleo incolor. Este produto bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. HPLC t_R 6,48 min.

Exemplo 41 - Síntese do Composto 42 (S)-1-azido-2-fenil-butano

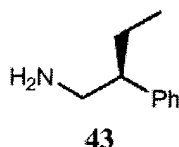


42

Uma suspensão de **41** (5,93 g, 26,0 mmol) e azida de sódio (5,7 g, 78,0 mmol) em DMF (60 mL), foi aquecida a

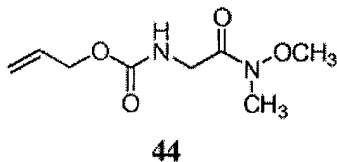
85°C durante 3 horas. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com H₂O (200 mL) e extraída com EtOAc (250 mL). A camada orgânica foi então lavada com H₂O (4 x 150 mL), seguida de solução salina (150 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto. Purificação por cromatografia flash em sílica gel (100% éter de petróleo como eluente) gerou o produto **42** puro (4,03 g, 88%) na forma de um óleo incolor. HPLC *t_R* 7,67 min.

10 **Exemplo 42 - Síntese do Composto 43 (S)-2-fenil-butil-amina**



Uma mistura de **42** (4,0 g, 22,8 mmol) e catalisador de Lindlar (1,5 g) em EtOAc (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente em H₂ (40 psi) durante a noite. 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 **43** (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 min.

20 **Exemplo 43 - Síntese do Composto 44 2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato de alila**



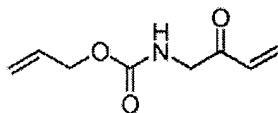
2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato de alila

A 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-dimetilhidroxil-amina (0,8 g, 8,2 mmol) e DIPEA (1,5 g, 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 **44**, na forma de um sólido branco (0,43 g, 23%).

Alternativamente, o terc-butil 2-(metóxi-(metil)amino)-2-oxoetil-carbamato **16** (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 se tornar básico. A solução foi arrefecida para 0°C e cloro-formato 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 **44** (0,86 g, 66%).

Exemplo 44 - Síntese do Composto 45 2-oxobut-3-enil-carbamato de alila



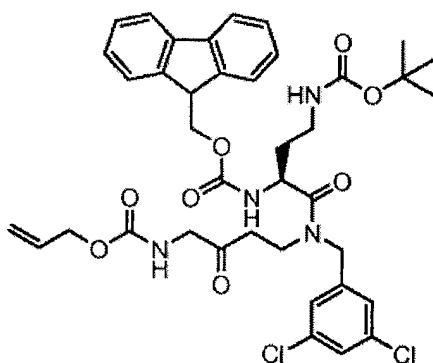
45

2-oxobut-3-enil-carbamato de alila

À amida de Weinreb **44** (0,43 g, 2,1 mmol) em DCM (5 mL) a 0°C, foi adicionado brometo de vinil-magnésio (10

mmol) em THF (10 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 (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 -insaturada **45** foi armazenada e usada em solução sem purificação adicional.

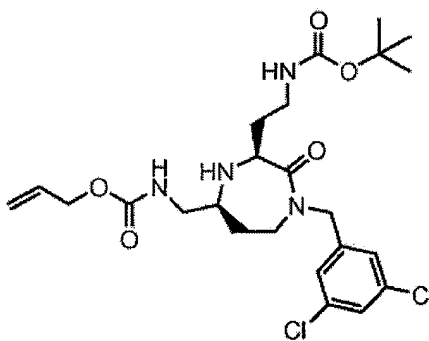
Exemplo 45 - Síntese do Composto 46 (S)-9-fluorenil-metil 10-(3,5-dicloro-benzil)-2,2-dimetil-4,9-13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-il-carbamato

**46**

(S)-9-fluorenil-metil 10-(3,5-dicloro-benzil)-2,2-dimetil-4,9-13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-il-carbamato

A 3,5-dicloro-benzil-amina (0,49 g, 2,8 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada a cetona α,β -insaturada **45** (2,12 mmol) em DCM (10 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, ácido Fmoc-diamino-butírico (Boc)-OH (1,35 g, 3,1 mmol) e DIC (0,5 mL, 3,2 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM 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), para gerar **46** (0,48 g, 22%).

Exemplo 46 - Síntese do Composto 47 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(alilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona

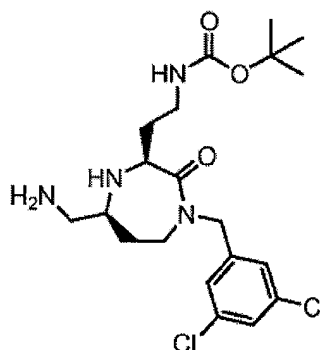


47

(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(alilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao composto **46** (0,48 g, 0,63 mmol) em DCM (3 mL), foi adicionado dietil-amina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietil-amina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetóxi-boro-hidreto 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), seca (MgSO₄) e o DCM foi removido para gerar o produto ciclizado **47** (0,24 g, 72%).

Exemplo 47 - Síntese do Composto 48 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-amino-metil-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona

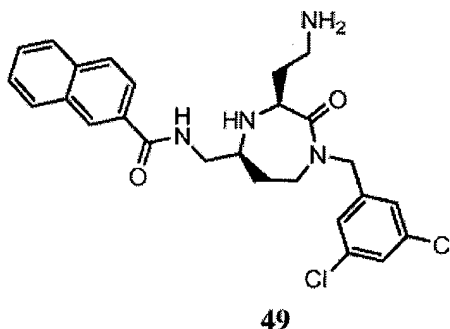


48

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxi-carbonil-amino-etil)-5-amino-metil-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **47** (0,24 g, 0,45 mmol) em DCM (3 mL), foi adicionado ácido 1,3-dimetil-barbitúrico (13 mg, 0,08 mmol) e tetrakis trifenil-fosfina paládio (5 mg). A reação foi evacuada e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM foi removido em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto **48** (0,15 g, 75%), o qual foi usado na reação seguinte sem purificação.

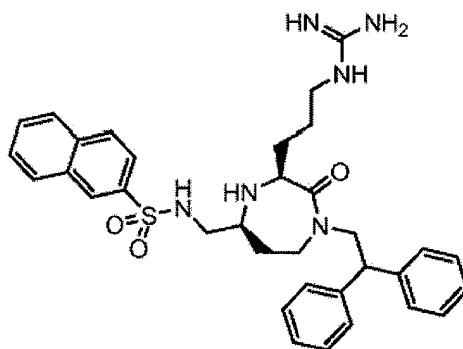
Exemplo 48 - Síntese do Composto 49 (3S,5S)-3-(2-amino-etil)-5-(2-naftoil-amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona



(3S,5S)-3-(2-amino-etil)-5-(2-naftoil-amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-1,4-diazepan-2-ona

À amina **48** (0,05 mg, 0,11 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado DIPEA (0,1 mL, 0,7 mmol), reagente BOP (0,05 mg, 0,11 mmol) e ácido 2-naftóico (0,04 mg, 0,23 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. TFA (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa e cromatografia HPLC preparativa geraram **49** (48 mg, 90%). MS (ESI) 499,3 (M+1); HPLC t_R 5,77 min.

Exemplo 49 - Síntese do Composto 50 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftaleno-2-sulfonamida

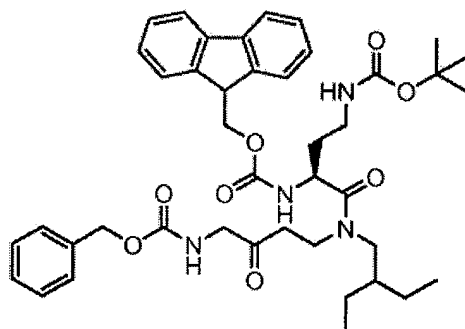


50

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida

Preparado a partir de 2-oxobut-3-enil-carbamato de alila **45**, Boc-L-Arg(Fmoc)₂-OH e 2,2-difenil-etil-amina de acordo com os procedimentos dos Exemplos 46-48, com a seguinte modificação: o grupo Boc foi removido com TFA durante o procedimento de desproteção/ciclicização do Exemplo 47, em vez de usar dietil-amina para a remoção de Fmoc. A seguir à desproteção de Alloc pelo procedimento do Exemplo 48, a amina livre foi dissolvida em DCM, ao qual foi adicionado cloreto de naftaleno-2-sulfonila (10 mg) e DIPEA (20 µL), e a reação foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Dietil-amina (1 mL) foi adicionada e agitada durante a noite para remover a proteção Fmoc, e a reação foi evaporada até completamente seca. HPLC preparativa gerou o composto do título **50** (13 mg). MS (ESI) 613,5 (M+1); HPLC *t_R* 5,89 min.

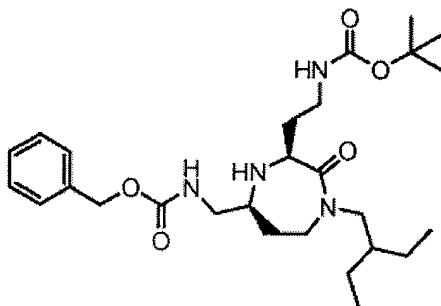
Exemplo 50 - Síntese do Composto 51 (S)-9-fluorenil-metil 10-(2-etil-butil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato

**51**

5 (S)-9-fluorenil-metil 10-(2-etil-butil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato

A 2-etil-butil-amina (0,15 g, 1,48 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona α,β -insaturada (**27**) (1,47 mmol) em DCM (30 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 min, ácido Fmoc-diamino-butírico (Boc)-OH (0,95 g, 2,16 mmol) e DIC (0,34 mL, 2,19 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM 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 o Composto **51** (0,5 g, 46%).

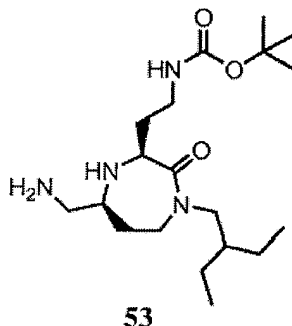
Exemplo 51 - Síntese do Composto 52 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

**52**

(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao composto **51** (0,5 g, 0,67 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado dietil-amina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM e a dietil-amina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetóxi-boro-hidreto 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), seca (MgSO₄) e o DCM foi removido para gerar o produto ciclizado bruto **52** (0,4 g).

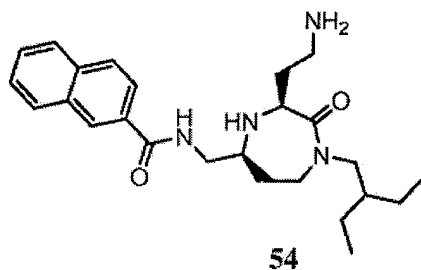
Exemplo 52 - Síntese do Composto 53 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona



(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **52** (0,4 g) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada em atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **53** (0,17 g, 68% de **51**).

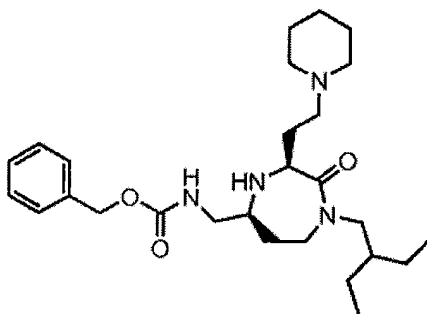
Exemplo 53 - Síntese do Composto 54 N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**54**

N-(((3S,5S)-3-(2-amino-ethyl)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

À amina **53** (0,030 g, 0,08 mmol) em DMC (1 mL) foi adicionado DIPEA (0,1 mL, 0,7 mmol), reagente BOP (0,03 g, 0,07 mmol) e ácido 2-naftóico (0,025 g, 0,14 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. TFA (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa e HPLC preparativa geraram o Composto **54** (23 mg, 68%). MS (ESI) 425,7 (M+1); HPLC t_R 5,27.

Exemplo 54 - Síntese do Composto **55** (3S,5S)-3-[2-(piperdin-1-il)etil]-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

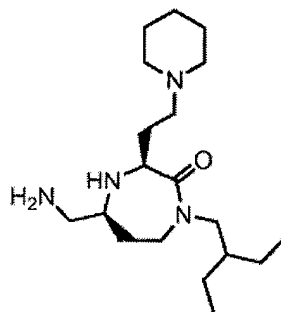
**55**

(3S,5S)-3-[2-(piperdin-1-il)etil]-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **54** (0,25 g, 0,5 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (1,5 mL), com a solução agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. DCM (20 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), seca em $MgSO_4$, e evaporada para gerar a amina bruta (0,16 g). Aqui, foi adicionado DMF (0,25 mL), carbonato de potássio (10 mg) e 1,5-

dibromopentano (0,35 mL, 2,5 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas, após o que DCM (20 mL) foi adicionado, a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e H₂O (20 mL), seca (MgSO₄) e evaporada para gerar **55** bruto, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação.

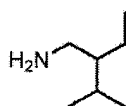
Exemplo 55 - Síntese do Composto 56 (3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-amino-metil-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona



56
 10 (3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-amino-metil-1-(2-etil-butil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **55** (0,4 g) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada em atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **56** (0,12 g).

Exemplo 56 - Síntese do Composto 57 2-etil-3-metil-butan-1-amina



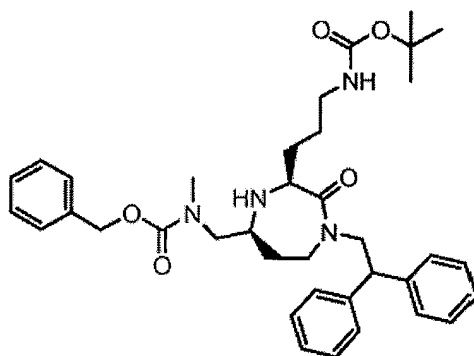
57
 20 2-etil-3-metil-butan-1-amina

Uma solução de ácido 3,3-dimetil-acrílico (2,00 g, 20 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de LDA (44 mmol) em THF/hexano (60 mL) a -78°C.

Depois de aquecer a 10°C, e agitação durante 20 min, a reação foi re-arrefecida para -78°C e uma solução de iodeto de etila (6,86 g, 44 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente
5 durante a noite. À solução laranja escuro resultante foi adicionado HCl 1M até esta se tornar ácida. A camada orgânica foi separada, lavada com H₂O e solução salina, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para resultar em um óleo castanho de ácido 2-etil-3-metil-but-3-enóico (3,08 g)
10 o qual foi utilizado bruto na reação seguinte. Para reduzir o grupo ácido, o produto bruto foi dissolvido em THF (70 mL) e arrefecido para 0°C. A isto se adicionou LiAlH₄ (2280 mg, 60 mmol). O processamento resultou em 2,7 g de um óleo amarelo pálido, o qual foi purificado por cromatografia
15 flash (sílica gel EtOAc 10% em éter de petróleo) para gerar 1,70 g de 2-etil-3-metil-but-3-en-1-ol, na forma de um óleo. O álcool (560 mg, 4,91 mmol) foi convertido em um mesilato, dissolvendo-se em DCM (25 mL), a 0°C, depois se adicionando MsCl (675 mg, 5,9 mmol), seguido por Et₃N (595
20 mg, 5,9 mmol). Após 30 min, a reação foi dividida entre DCM e HCl 1 N, a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x), e as frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina, filtradas e concentradas para gerar 200 mg de um óleo amarelo pálido. O mesilato bruto (4,91 mmol) foi
25 dissolvido em acetonitrila (20 mL) e NaN₃ (957 mg, 14,7 mmol) foi adicionado. Após 1 hora, DMF (6,5 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida para refluxo durante 3 horas e depois arrefecida. EtOAc (40 mL) e solução de NaHCO₃ foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com
30 H₂O (2x), solução salina (1x) e seca, depois filtrada para gerar uma solução amarela pálida de 3-(azidometil)-2-metil-pent-1-eno, que foi usada em bruto na reação seguinte. Uma suspensão de azida (4,91 mmol) em 50 mL de EtOAc foi

hidrogenada a 40 psi em catalisador de Lindlar (460 mg) durante 16 horas, depois filtrada através de Celite, para deixar uma solução incolor. Cromatografia flash (sílica gel, 1-5% MeOH em DCM) produziu 120 mg de amina 57 pura, mais 95 mg de material impuro.

Exemplo 57 - Síntese do Composto 58 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-propil)-5-[benzilóxi-carbonil(metil-amino)metil]-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

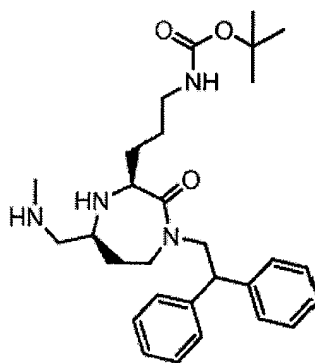


58

10 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-propil)-5-[benzilóxi-carbonil(metil-amino)metil]-1-(2,2 difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

Preparado a partir de Cbz-Sar, 2,2-difenil-etil-amina e Fmoc-L-Orn(Boc), de acordo com os procedimentos dos
15 Exemplos 26-29.

Exemplo 58 - Síntese do Composto 59 (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-propil)-5-(metil-amino)metil-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

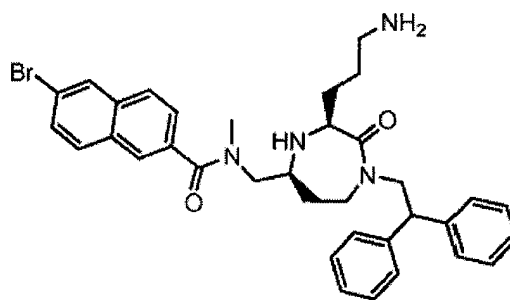


59

(3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-propil)-5-(metil-amino)metil-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

O produto ciclizado **58** (1,9 g) foi dissolvido em metanol (10 mL) com Pd/C catalítico, e hidrogenado em atmosfera de hidrogênio (40 psi) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol foi removido por evaporação rotativa para gerar a amina **59** (1,86 g, 97%).

Exemplo 59 - Síntese do Composto **60** N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida

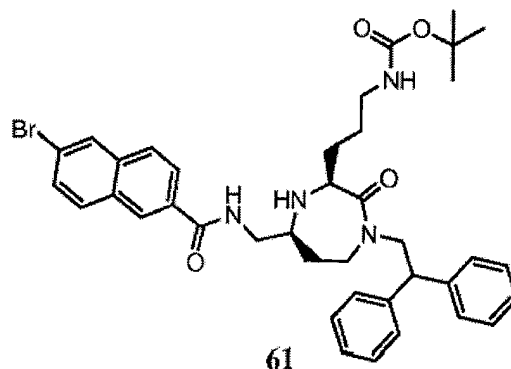


60

N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida

A amina **59** foi acoplada ao ácido 6-bromo-2-naftóico, depois desprotegida com TFA de acordo com o Exemplo 31. Evaporação rotativa e HPLC preparativa geraram **60** (7,8 g). MS (ESI) 629,4 (M+1); HPLC t_R 6,27 min.

Exemplo 60 - Síntese do Composto **61** (3S,5S)-3-(terc-butóxi-carbonil-amino-propil)-5-(6-bromo-2-naftamido-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

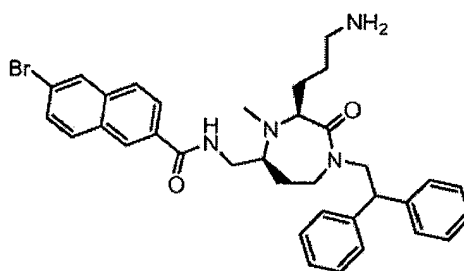


61

(3S,5S)-3-(terc-butoxi-carbonil-amino-propil)-5-(6-bromo-2-naftamido-metil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

Preparado a partir de 2,2-difenil-etil-amina, Fmoc-L-Orn(Boc) e ácido 6-bromo-2-naftóico de acordo com os procedimentos nos Exemplos 29-32, sem os passos de desproteção por TFA do Exemplo 31.

Exemplo 61 - Síntese do Composto 62 N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida

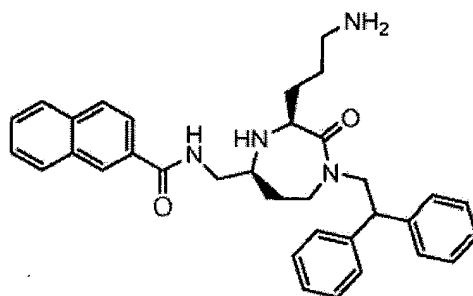


62

N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida

O composto **61** (20,8 mg) foi dissolvido em DMF (1 mL) e tratado com iodeto de metila (6 µL) à temperatura ambiente durante 1 semana. Iodeto de metila adicional (0,5 mL) e K₂CO₃ foram adicionados e a reação foi deixada à temperatura ambiente durante mais 2 dias. TFA (2 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporação rotativa seguida de evaporação em vácuo elevado, depois HPLC preparativa geraram **62** (8,5 mg). MS (ESI) 629,3 (M+1); HPLC t_R 6,22 min.

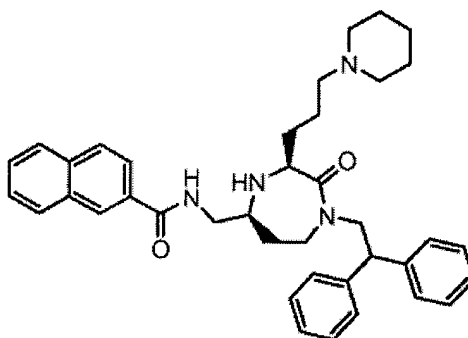
Exemplo 62 - Síntese do Composto 63 N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**63**

N-(((3S,5S)-3-(3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Obtido a partir de **9**, 2,2-difenil-etil-amina e Fmoc-L-Orn(Boc) de acordo com os Exemplos 10-12. O grupo Boc foi removido sob condições padrão para gerar a amina livre. MS (ESI) 535 (M+1); HPLC t_R 5,78 min.

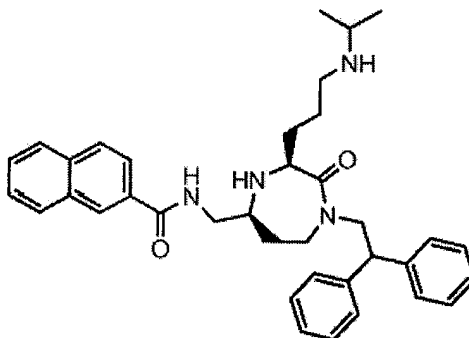
Exemplo 63 - Síntese do Composto **64** N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**64**

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

A amina **63** (0,79 g, 1,48 mmol), 1,5-dibromopentano (0,2 mL, 1,48 mmol) e K_2CO_3 (0,79 g) em DMF (11 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura resultante foi diluída com etil-acetato (30 mL), lavada com H_2O (5 x 30 mL), solução salina (10 mL) e seca em $MgSO_4$. Purificação por HPLC preparativa resultou em **64** (0,23 g, 25%). MS (ESI) 603,3 (M+1); HPLC t_R 6,04 min.

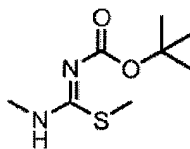
Exemplo 64 - Síntese do Composto 65 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(isopropil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**65**

5 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(isopropil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

A uma mistura agitada da amina **63** (11 mg, 0,02 mmol), acetona (2 mL) e MgSO₄ (50 mg) em DMC (5 mL), foi adicionado triacetóxi-boro-hidreto de sódio (8,5 mg, 0,04 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante
10 2 horas, a mistura foi concentrada, re-dissolvida em EtOAc (5 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL), seca em MgSO₄ e concentrada em condições de pressão reduzida. Purificação por HPLC preparativa resultou em **65** (9,5 mg, 80%). MS (ESI) 577,2
15 (M+1); HPLC *t_R* 5,97 min.

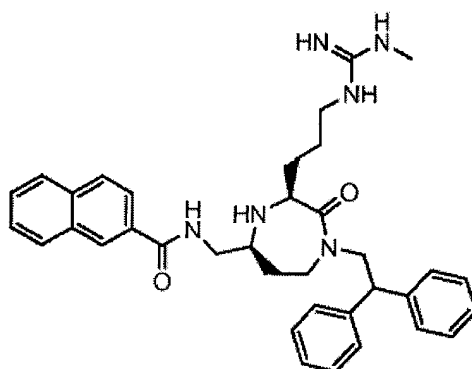
Exemplo 65 - Síntese do Composto 66 terc-butil(metil-amino)(metil-tio)metileno-carbamato

**66**

terc-butil(metil-amino)(metil-tio)metilenocarbamato
DIAD (2,7 mL, 13,8 mmol) foi adicionado a uma
20 mistura agitada de tiopseudoureia (2,0 g, 6,9 mmol), PPh₃ (3,6 g, 13,8 mmol) e MeOH (0,55 mL, 13,8 mmol) em THF

(5 mL) seco a 0°C na presença de nitrogênio. A agitação continuou a 0°C durante 3 horas, depois à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida e o resíduo resultante foi re-dissolvido em EtOAc, lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e solução salina (20 mL) e seco em MgSO₄. Purificação por cromatografia em sílica gel usando EtOAc 20% em éter de petróleo como eluente gerou **66** (1,63 g, 78%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) 305 (M+1); HPLC *t_R* 7,97 min.

Exemplo 66 - Síntese do Composto 67 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

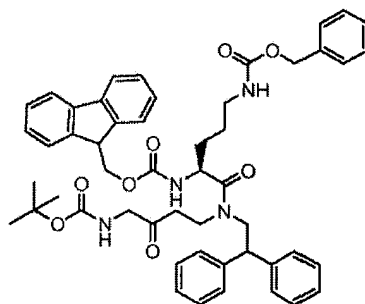


67

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Uma mistura do composto **63** (10 mg, 0,019 mmol) agente de guanilação **66** (56,9 mg, 0,19 mmol) e DIPEA (6,6 µL, 0,038 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. TFA (5 mL) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para gerar **67** (0,53 mg, 4,7%) na forma de um sólido branco. MS (ESI) 591,3 (M+1); HPLC *t_R* 5,94 min.

Exemplo 67 - Síntese do Composto 68 (S)-9-fluorenil-metil 1-fenil-10-(2,2-difenil-etil)-18,18-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-2,17-dioxa-4,10,15-triazanonadecan-8-il-carbamato

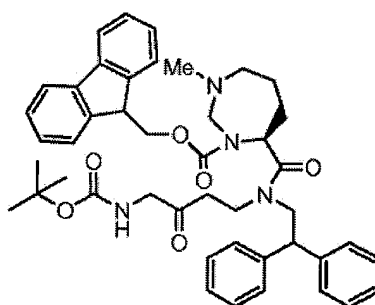


68

5 (S)-9-fluorenil-metil 1-fenil-10-(2,2-difenil-etil)-
18,18-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-2,17-dioxa-4,10,15-
triazanonadecan-8-il-carbamato

A uma mistura agitada de Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH (1,78 g, 3,65 mmol), DIPEA (0,64 mL, 3,65 mmol) e HATU (1,39 g, 3,65 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada uma solução da amina **17** à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 3 horas. A mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e solução salina (20 mL), e seca em MgSO₄. O solvente foi removido em condições de pressão reduzida, com **68** bruto usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 853 (M+1); HPLC *t_R* 9,90 min.

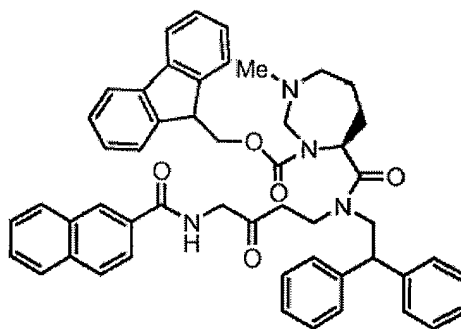
Exemplo 68 - Síntese do Composto 69 (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 7-((4-(terc-butóxi-carbonil-amino)-3-oxobutil) (2,2-difenil-etil) carbamoil)-3-metil-1,3-diazepan-1-carboxilato

**69**

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil 7-((4-(terc-butóxi-carbonil-amino)-3-oxobutil) (2,2-difenil-etil) carbamoil)-3-metil-1,3-diazepan-1-carboxilato

Uma mistura de **68** (136 mg, 0,159 mmol) e Pd/C (20 mg) em etanol (5 mL) foi agitada sob H₂ a 30 psi durante 16 horas, depois filtrada, concentrada em condições de pressão reduzida para gerar a amina bruta (90 mg, 78%). A amina (90 mg, 0,125 mmol) foi tratada com excesso de solução de formaldeído em H₂O (37 mmol) em MeOH (5 mL), seguido de triacetóxi-boro-hidreto de sódio (23,5 mg, 0,375 mmol). Após 1 hora, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 745 (M+1); HPLC *t_R* 7,83 min.

Exemplo 69 - Síntese do Composto 70 (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil) (2,2-difenil-etil) carbamoil)-3-metil-1,3-diazepan-1-carboxilato

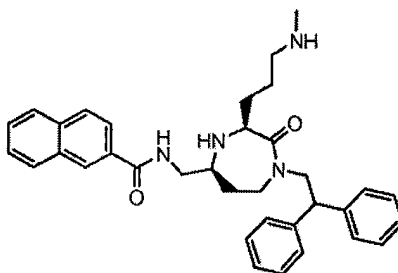
**70**

(S)-(9H-fluoren-9-il)metil 7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil) (2,2-difenil-etil) carbamoil)-3-metil-1,3-diazepan-1-

carboxilato

O composto **69** (8 mg, 0,011 mmol) foi tratado com uma mistura 1:1 vol/vol ácido trifluoracético/DCM (2 mL) durante 30 min, à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em condições de pressão reduzida, re-dissolvida em DCM (5 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) e solução salina (5 mL), seca em MgSO₄ e filtrada. O filtrado foi então tratado com uma mistura de ácido 2-naftóico (1,8 mg, 0,011 mmol), DIPEA (5,7 µL, 0,033 mmol) e BOP (4,8 mg, 0,011 mmol) em DCM (1 mL) com agitação à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 799 (M+1); HPLC *t_R* 7,90 min.

Exemplo 70 - Síntese do Composto 71 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(metil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



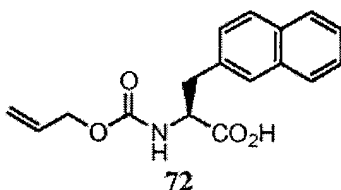
71

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-(metil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

A uma solução agitada de **70** (0,011 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado dietil-amina (5 mL) à temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 1 hora, depois concentrada em condições de pressão reduzida. O resíduo foi re-dissolvido em DCM (5 mL), seguido da adição de triacetóxi-boro-hidreto de sódio (5 mg, 0,08 mmol) à

temperatura ambiente. A agitação continuou durante 1 hora, com a mistura resultante lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e solução salina (10 mL), seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada. Purificação por HPLC preparativa resultou em **71** (0,21 mg) na forma de um sólido branco. MS (ESI) 549,3 (M+1); HPLC t_R 5,93 min.

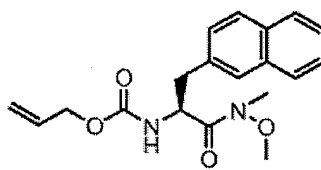
Exemplo 71 - Síntese do Composto 72 ácido (S)-2-(alilóxi-carbonil-amino)-3-(naftalen-2-il)propanóico



ácido (S)-2-(alilóxi-carbonil-amino)-3-(naftalen-2-il)propanóico

A uma mistura agitada de hidrocloreto de L-3-(2-naftil)alanina (5,0 g, 19,8 mmol), Na_2CO_3 (7,3 g, 69,3 mmol) e 1,4-dioxano (30 mL) em H_2O (50 mL) foi adicionado alilc-loro-formato (2,1 mL, 19,8 mmol) a 0°C . A mistura resultante foi agitada durante 16 horas, depois concentrada em condições de pressão reduzida. O resíduo foi diluído com etil-acetato (50 mL) e acidificado para pH 2, a 0°C . A fase aquosa foi extraída com etil-acetato (3 x 20 mL), a camada orgânica combinada foi lavada com H_2O (50 mL) e solução salina (20 mL), seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada em condições de pressão reduzida para gerar **72** 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.

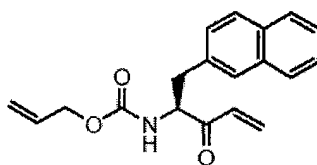
Exemplo 72 - Síntese do Composto 73 (S)-alil 1-(metóxi-(metil) amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il-carbamato

**73**

(S)-alil 1-(metóxi-(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-
2-il-carbamato

A uma mistura agitada do ácido **72** (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-dimetilhidroxil-amina (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), H₂O (3 x 60 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 60 mL) e solução salina (60 mL), seca em MgSO₄. Purificação por cromatografia em sílica gel usando etil-acetato 20% em éter de petróleo como eluente gerou **73** (4,83 g, 71%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI) 343 (M+1); HPLC *t_R* 7,07 min.

Exemplo 73 - Síntese do Composto 74 (S)-alil 1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-il-carbamato

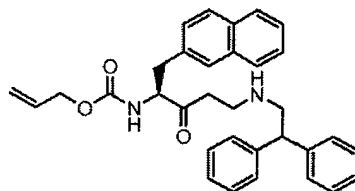
**74**

(S)-alil 1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-il-carbamato

A 0°C, uma solução de brometo de vinil-magnésio em THF (11,5 mL, 1 M) foi adicionada em uma porção a uma amida de Weinreb **73** (1,58 g, 4,62 mmol) na presença de nitrogênio, com agitação. A mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 horas, e vertida em uma 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
 5 removido em condições de pressão reduzida produzindo o produto **74** (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.

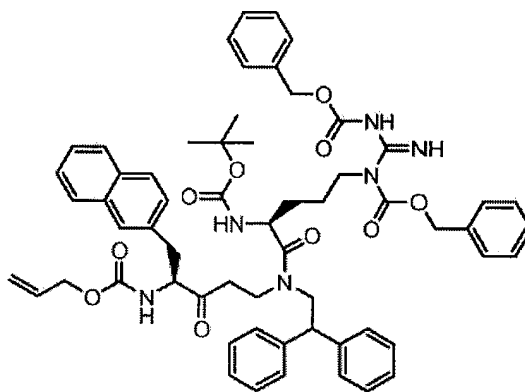
Exemplo 74 - Síntese do Composto 75 (S)-alil 5-(2,2-difenil-etil-amino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-il-carbamato
 10



75
 (S)-alil 5-(2,2-difenil-etil-amino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-il-carbamato

A uma solução agitada de 2,2-difenil-etil-amina
 15 (0,45 g, 2,3 mmol) em DCM (55 mL) foi adicionada a cetona vinílica **74** (0,71 g, 2,3 mmol) em uma 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.

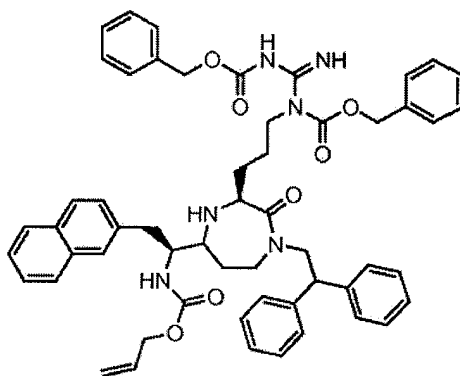
Exemplo 75 - Síntese do Composto 76 (S)-alil 5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)₂) 2,2-difenil-etil-amino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-il-carbamato
 20

**76**

(S)-alil-5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)₂)2,2-difenil-etil-amino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-il-carbamato

A uma solução agitada do aduto de amina **75** (2,3 mmol) foi adicionada uma mistura de Boc-Arg(Cbz)₂-OH (1,25 g, 2,3 mmol), DIPEA (0,8 mL, 4,6 mmol) e HATU (0,87 g, 2,3 mmol) em DCM (15 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 horas, após o que a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução salina (10 mL), depois seca em MgSO₄. Purificação por cromatografia em sílica gel usando etil-acetato 20% em éter de petróleo como eluente gerou **76** na forma de um óleo incolor (708 mg, 30% em 3 passos). MS (ESI) 1031 (M+1); HPLC *t_R* 10,80 min.

Exemplo 76 - Síntese do Composto 77 alil (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(bis Cbz 3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato

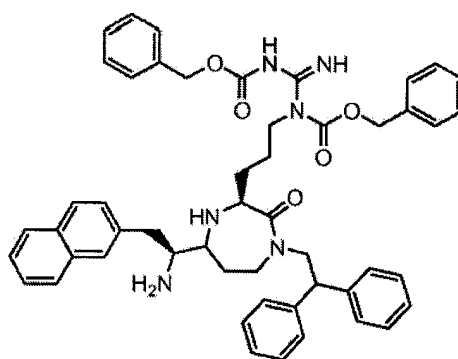


77

alil (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-difenil-etil)-3- (bis Cbz 3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato

A uma solução agitada de intermediário acíclico
 5 **76** (0,48 g, 0,47 mmol) em DCM (5 mL), foi adicionado TFA (5 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 30 min, após o que a mistura foi diluída com DCM (20 mL) depois lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução salina (10 mL), e seca em MgSO₄. À solução
 10 resultante foi adicionado triacetóxi-boro-hidreto de sódio (0,2 g, 0,94 mmol) com agitação à temperatura ambiente; após 30 min, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução salina (10 mL), depois seca em MgSO₄. O **77** bruto, uma mistura de
 15 diastereômeros em diazepan-2-ona C5, foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 915 (M+1).

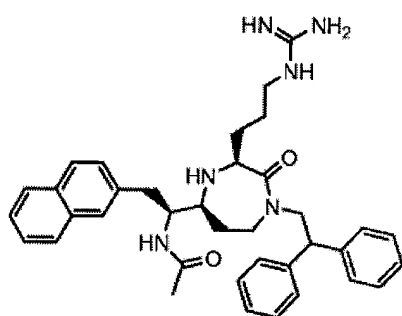
Exemplo 77 - Síntese do Composto 78 bis(Cbz)-1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina

**78**

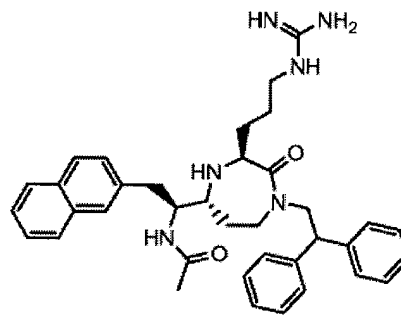
bis(Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina

Uma mistura do composto **77** (36 mg, 0,039 mmol), ácido 1,3-dimetil-barbitúrico (7,4 mg, 0,047 mmol) e
 5 Pd(PPh₃)₄ em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente, em vácuo, durante 4 horas. A mistura resultante foi usada no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 832 (M+1).

Exemplo 78 - Síntese dos Compostos 79 e 80 N-
 10 ((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida e N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida

**79**

N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida

**80**

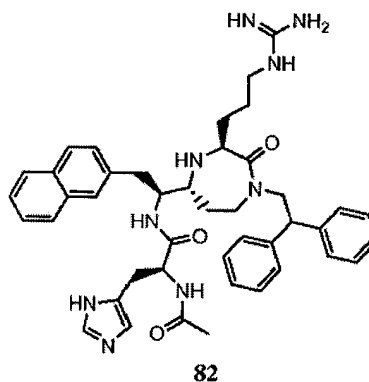
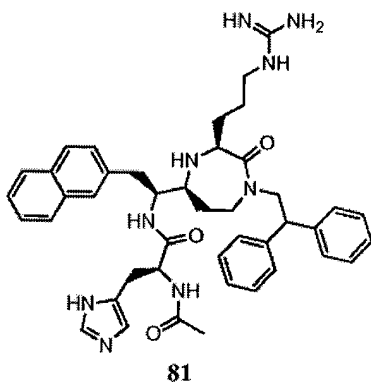
N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida

Uma solução da amina **78** (0,09 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com anidrido acético (8,6 µL, 0,09 mmol) com agitação à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura foi concentrada, re-dissolvida em EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL), seca em MgSO₄, depois concentrada em condições de pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL), Pd/C (5 mg) foi adicionado, e a solução foi agitada sob H₂ a 20 psi durante 16 horas. A reação foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para gerar o diastereômero preferido **79** (3 mg) e o diastereômero menos preferido **80** (6 mg) na forma de sólidos brancos.

79: MS (ESI) 606,4 (M+1); HPLC *t_R* 6,033 min

80: MS (ESI) 606,3 (M+1); HPLC *t_R* 6,046 min

Exemplo 79 - Síntese dos Compostos 81 e 82 (S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida e (S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida



(S)-2-acetamido-N-
((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-
difenil-etil)-3-(3-guanidino-

(S)-2-acetamido-N-
((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-
difenil-etil)-3-(3-guanidino-

propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

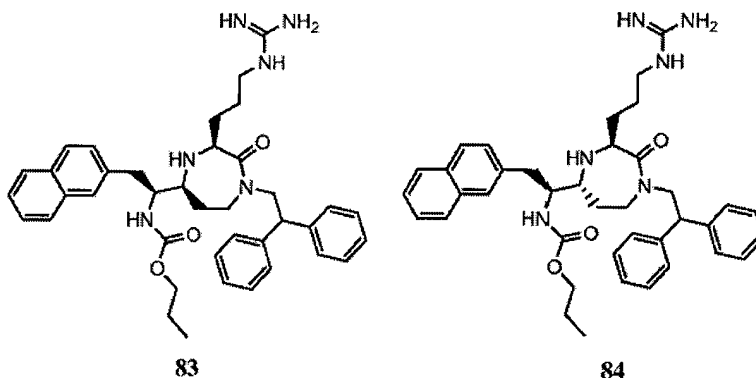
A uma mistura agitada de Ac-L-His-OH (33,6 mg, 0,156 mmol), DIPEA (112,5 µL, 0,312 mmol) e BOP (68,8 mg, 0,156 mmol) em DMF (1 mL), foi adicionada a amina **78** (0,039 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 horas, depois a mistura de reação foi diluída com uma mistura DCM/H₂O (10 mL, 1:1 vol/vol), e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 5 mL). Os extratos DCM combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução salina (10 mL), secos em MgSO₄, e concentrados em condições de pressão reduzida. O resíduo foi re-dissolvido em MeOH (5 mL), e Pd/C (20 mg) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em H₂ a 30 psi durante 16 horas, depois filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para gerar o diastereômero preferido **81** (1,9 mg) e o diastereômero menos preferido **82** (0,9 mg), na forma de sólidos brancos.

81: MS (ESI) 743,4 (M+1); HPLC *t_R* 5,489 min

82: MS (ESI) 743,4 (M+1); HPLC *t_R* 5,555 min

Exemplo 80 - Síntese dos Compostos 83 e 84

propil (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato e propil (S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato



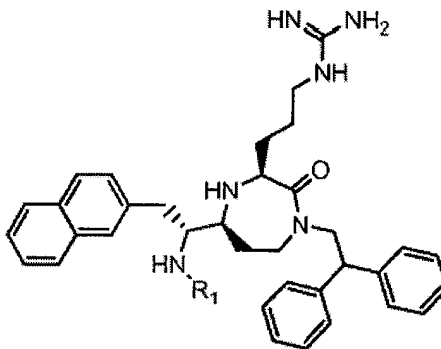
propil	(S)-1-	propil (S)-1-
((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-	((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-	
3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-	3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-	
1,4-diazepan-5-il)-2-	1,4-diazepan-5-il)-2-	
(naftalen-2-il)etil-carbamato	(naftalen-2-il)etil-carbamato	

Uma mistura de **77** (36 mg, 0,039 mmol) e Pd/C (5 mg) em MeOH (5 mL) foi agitada sob H₂ a 20 psi durante 16 horas, depois filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para gerar o diastereômero preferido **83** (0,07 mg) e o diastereômero menos preferido **84** (2,7 mg), na forma de sólidos brancos.

83: MS (ESI) 650,3 (M+1); HPLC t_R 6,52 min

84: MS (ESI) 650,2 (M+1); HPLC t_R 6,64 min

Exemplo 81 - Síntese dos Compostos **85-87** 1-(3-
 10 ((2S,7S)-7-(N-R1 (R)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-
 difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina



85-87

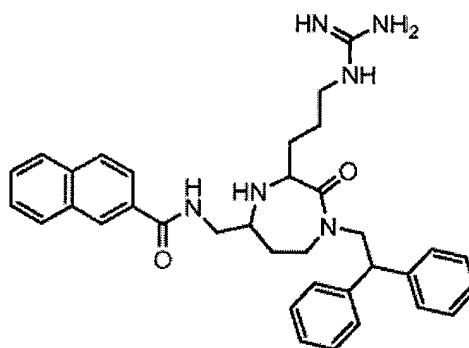
1-(3-((2S,7S)-7-(N-R1 (R)-1-amino-2-(naftalen-2-
 il)etil)-4-(2,2-difenil-etil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-
 il)propil)guanidina

15 Os compostos **85-87** foram preparados da mesma forma que os Compostos diastereômeros preferidos **79**, **81** e **83**, usando os procedimentos descritos nos Exemplos 71-80, com hidrocloreto de D-(2-naftil)alanina como material de partida.

Composto	Grupo R ₁	MS (M+1)	t _R (min)
85	Ac	606,2	6,01
86	Ac-His	743,5	5,41
87	Propilóxi-carbonila	650,4	6,42

Exemplos 82-90 - Síntese via Esquema 2:

Preparação dos Quatro Diastereômeros de N-((1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida 88

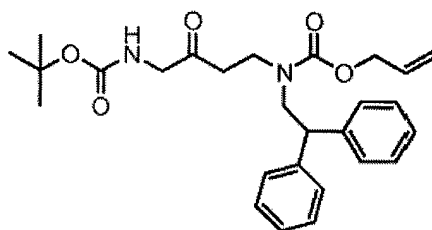


88

5

N-((1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Exemplo 82 - Síntese do Composto 89 2,2-dimetil-10-(2,2-difenil-etil)-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-eno



89

10

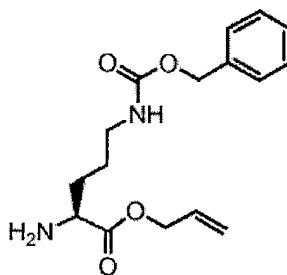
2,2-dimetil-10-(2,2-difenil-etil)-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-eno

2,2-difenil-etil-amina (3 g) foi adicionado à Boc-vinilc-etona **16** (2,8 g) tal como no Exemplo 18. Ao aduto bruto **17** foi adicionado Alloc-Cl (1,6 mL) e a reação foi agitada até TLC indicar consumo da amina secundária. O

15

solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAC) para gerar 3,2 g (57%) de **89**.

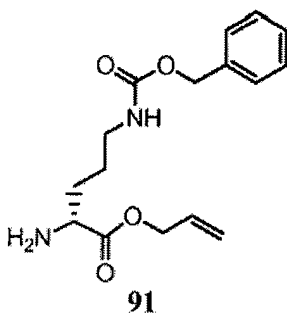
Exemplo 83 - Síntese do Composto 90 (S)-alil 2-amino-5-(benzilóxi-carbonil-amino)pentanoato L-H-Orn(Cbz)-Oalila



90
(S)-alil-2-amino-5-(benzilóxi-carbonil-amino)pentanoato

H-L-Orn(Cbz)-OH (6,66 g, 25 mmol), álcool de alila (17,56 mL, 25 mmol) e p-TsOH (5,7 g, 30 mmol) foram dissolvidos em benzeno (200 mL) e refluídos em condições de Dean-Stark durante 5 horas. A maioria do solvente foi então destilada, com o restante removido sob vácuo. O sólido resultante foi re-cristalizado a partir de DCM, filtrado e seco para gerar 11,19 g (94%) do sal tosilato. Para obter a amina livre, o sólido foi dissolvido em DCM, lavado com NaHCO₃ saturado, a camada aquosa foi lavada com DCM (3 x), e as camadas orgânicas foram secas em MgSO₄ e evaporadas até secas.

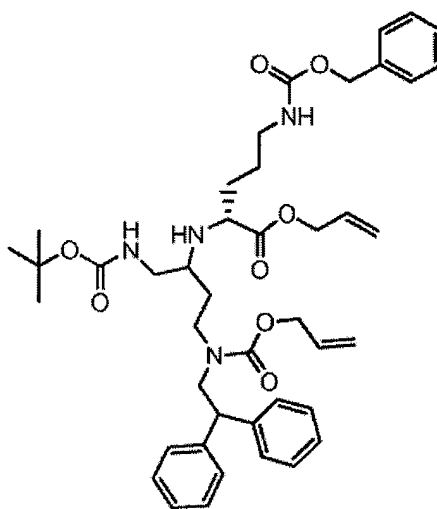
Exemplo 84 - Síntese do Composto 91 (R)-alil 2-amino-5-(benzilóxi-carbonil-amino)pentanoato-D-H-Orn(Cbz)-Oalila



(R)-alil 2-amino-5-(benzilóxi-carbonil-amino)pentanoato

H-L-Orn(Cbz)-OH (6,66 g, 25 mmol) foi convertido em 10,93 g (91%) do sal tosilato de **91** tal como no Exemplo 83, depois convertido na amina livre.

Exemplo 85 - Síntese do Composto 92 (2R)-alil 5-(benzilóxi-carbonil-amino)-2-(10-(2,2-difenil-etil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-il-amino)pentanoato

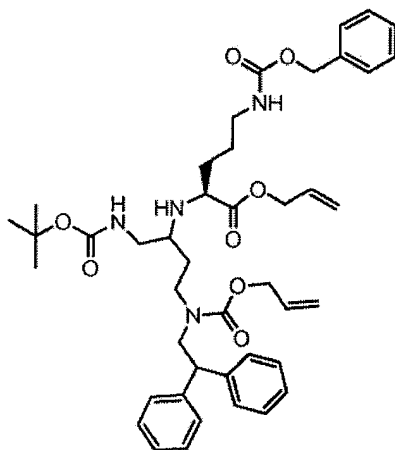


92

(2R)-alil 5-(benzilóxi-carbonil-amino)-2-(10-(2,2-difenyloxyetil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-il-amino)pentanoato

A aminocetona protegida **89** (746 mg, 1,6 mmol), D-Orn(Cbz)-Oalila **91** (583 mg, 1,76 mmol) e NaBH(OAc)₃ (678 mg, 3,2 mmol) em um volume mínimo de DCM, foram agitados durante 24 horas. Uma gota de AcOH foi adicionada imediatamente antes do processamento, ponto em que NaHCO₃ saturado foi adicionado, extraído com DCM (3x), e os extratos orgânicos combinados e lavados com NaHCO₃ saturado e H₂O, secos em MgSO₄ e evaporados até completamente secos. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de SiO₂, éter de petróleo/EtOAc), para gerar 890 mg (74%) de **92**, na forma de uma mistura de diastereômeros.

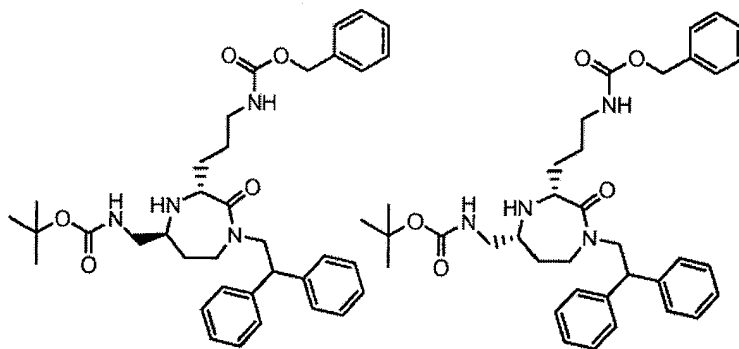
Exemplo 86 - Síntese do Composto 93 (2S)-alil 5-(benzilóxi-carbonil-amino)-2-(10-(2,2-difenil-etil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-il-amino)pentanoato

**93**

5 (2S)-alil 5-(benzilóxi-carbonil-amino)-2-(10-(2,2-difenil-etil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-il-amino)pentanoato

L-Orn(Cbz)-Oalila **90** (592 mg, 1,93 mmol) foi
convertido em uma mistura do conjunto de diastereômeros **93**
10 (925 mg, 76%), seguido dos procedimentos do Exemplo 85.

Exemplo 87 - Síntese dos Compostos **94** e **95**
(3R,5S)-5-(N-Boc amino-metil)-3-(N-Cbz 3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona e (3R,5R)-5-(N-Boc amino-metil)-3-(N-Cbz-3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-
15 1,4-diazepan-2-ona

**94**

(3R,5S)-5-(N-Boc amino-

95

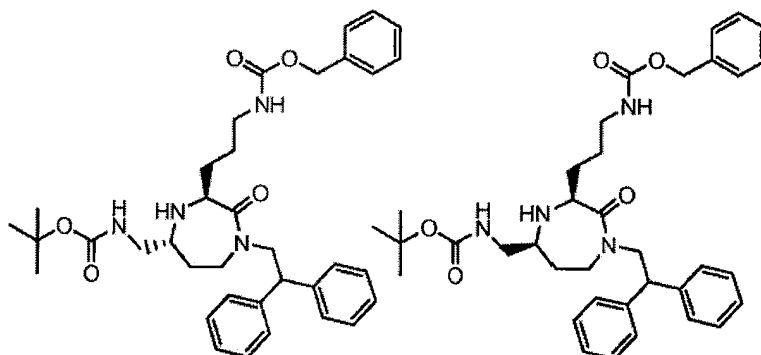
metil)-3-(N-Cbz 3-amino-

propil)-1-(2,2-difenil-etil)-
1,4-diazepan-2-ona
(3R,5R)-5-(N-Boc amino-

metil)-3-(N-Cbz 3-amino-
propil)-1-(2,2-difenil-etil)-
1,4-diazepan-2-ona

O derivado protegido Alloc/alila **92** (840 mg, 1,11 mmol) foi dissolvido em um mínimo de DCM. Ácido 1,3-dimetil-barbitúrico (346 mg, 2,22 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ catalítico foi adicionado, e a reação foi desgaseificada em condições de vácuo, selada e agitada durante a noite. A reação foi diluída para 50 mL com DCM, DIPEA (430 mg, 3,33 mmol) e BOP (540 mg, 1,22 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante 30 min. O DCM foi removido em condições de vácuo e o resíduo foi tomado em EtOAc, lavado (NaHCO₃ saturado, H₂O, NaCl saturado), seco (MgSO₄) e evaporado até seco (TLC: EtOAc, 2 pontos, R_f 0,33 e 0,57). Os dois produtos diastereômeros foram separados por cromatografia em coluna (gel SiO₂, éter de petróleo/EtOAc) para gerar 362 mg do primeiro isômero eluído (3R,5S) **94**, e 342 mg do último isômero eluído (3R,5R) **95**.

Exemplo 88 - Síntese dos Compostos 96 e 97
(3S,5R)-5-(N-Boc amino-metil)-3-(N- Cbz 3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona e (3S,5S)-5-(N-Boc amino-metil)-3-(N-Cbz 3-amino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona

**96**

(3S,5R)-5-(N-Boc amino-metil)-
3-(N- Cbz 3-amino-propil)-1-

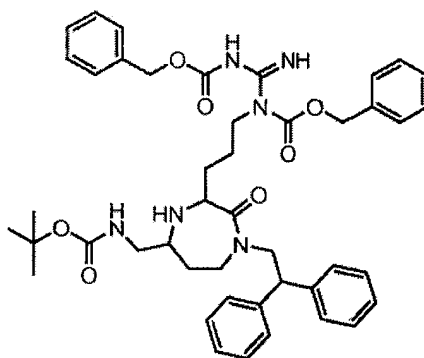
97

(2,2-difenil-etil)-1,4-
diazepan-2-ona

(3S,5S)-5-(N-Boc amino-metil)- (2,2-difenil-etil)-1,4-
3-(N-Cbz 3-amino-propil)-1- diazepan-2-ona

Os isômeros (3S,5R) (312 mg) e (3S,5S) (331 mg) foram obtidos a partir de material acíclico derivado de L-Orn **93** (870 mg), seguindo o procedimento do Exemplo 87.

Exemplo 89 - Síntese dos Compostos 98-101 5-(N-Boc amino-metil)-3-(N,N'-Cbz₂ 3- guanidino-propil)-1-(2,2-difenil-etil)-1,4-diazepan-2-ona



98-101

O grupo Orn Cbz de **94** foi removido por hidrogenação (H₂, 30 psi) em Pd/C catalítico em metanol durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada para gerar um sólido. A solução da amina resultante (187 mg, 0,39 mmol) em DCM foi misturada com uma solução de reagente de guanilação CbzNHC(=NCbz)NHTf (196 mg, 0,43 mmol) em DCM. TEA (43 mg, 0,43 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante a noite. A solução foi diluída com DCM, lavada (KHSO₄, NaHCO₃ sat., solução salina), seca (MgSO₄) e evaporada até completamente seca, depois purificada por cromatografia flash em SiO₂, usando hexanos/EtOAc como eluente, para gerar (3R,5S) **98** (182 mg, 59%). Os outros isômeros **95-97** foram convertidos de uma forma semelhante para dar:

99 (3R,5R): 171 mg (68%) de 148 mg de amina

100 (3S,5S): 80 mg (65%) de 72 mg de amina

101 (3S,5R): 142 mg (58%) de 144 mg de amina

Exemplo 90 - Síntese dos Compostos 102-105

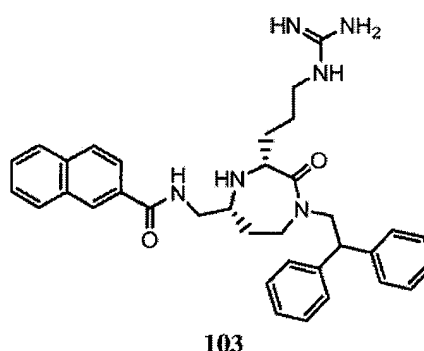
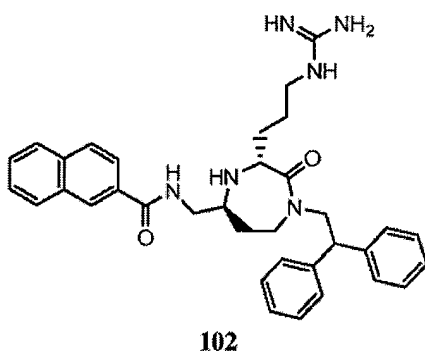
102 N-(((3R,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

5 **103** N-(((3R,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

104 N-(((3S,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

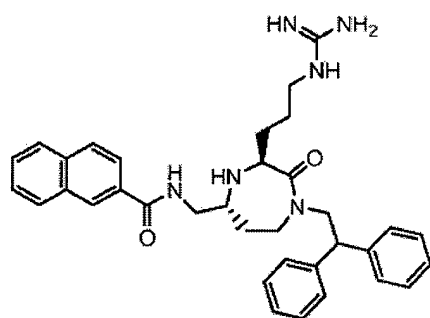
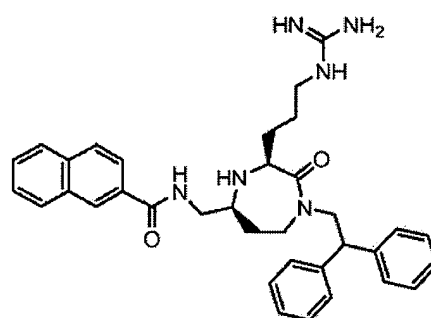
10

105 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



N-(((3R,5S)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

N-(((3R,5R)-1-(2,2-difenil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**104****105**

N-(((3S,5R)-1-(2,2-difenil-
etil)-3-(3-guanidino-propil)-
2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)-2-naftamida

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-
etil)-3-(3-guanidino-propil)-
2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)-2-naftamida

O derivado de BOC **99** (180 mg) em DCM (1 mL) foi tratado com TFA (1 mL) para 20 mL. O solvente foi removido por evaporação, uma solução de NaHCO₃ foi adicionada, e extraída com 3 x DCM. A solução de diclorometano foi seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até seca. Uma porção (56 mg, 0,086 mmol) da amina desprotegida bruta em DCM foi agitada com ácido 2-naftóico (16 mg), DIPEA (60 µL) e BOP (42 mg) durante 30 min. MeOH foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi filtrada, depois purificada por cromatografia flash em SiO₂ usando éter de petróleo/EtOAc como eluente, para gerar o isômero (3R,5R) (43 mg, 94%). Os outros isômeros foram convertidos de uma forma semelhante para gerar: (3R,5S): 41 mg (85%) de 60 mg de **98**, (3S,5R): 27 mg (70%) de 40 mg de **101** e (3S,5S): 13 mg (74%) de 20 mg de **100**.

Cada composto foi dissolvido em dioxano:MeOH e hidrogenado em Pd/C catalítico a 30 psi H₂ durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada para gerar um sólido.

102 (3R,5S): 27 mg (96%) de 41 mg, **103** (3R,5R):

25 mg (85%) de 43 mg, **104** (3S,5R): 11 mg (quantitativo) de 13 mg, e **105** (3S,5S): 3 mg (73%) de 6 mg.

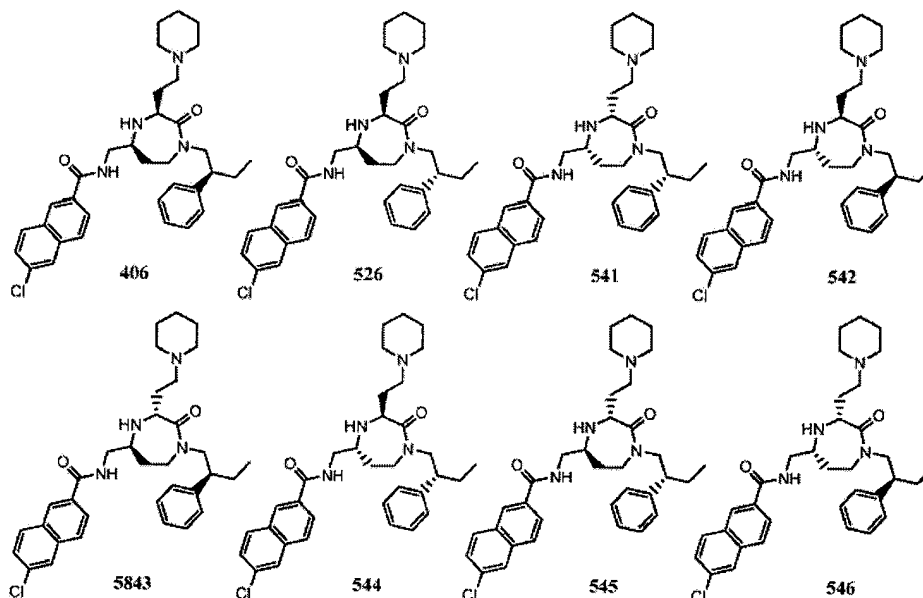
Composto	Estequiometria	MS (M+1)	t _R (min)
102	(3R,5S)	577,4	5,775
103	(3R,5R)	577,5	5,750
104	(3S,5R)	577,5	5,783
105	(3S,5S)	577,3	5,787

Exemplo 91 - Síntese dos Compostos 406, 526, 541-

546

- 5 **406** 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 526** 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 **541** 6-cloro-N-(((3R,5R)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 542** 6-cloro-N-(((3S,5R)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 15 **543** 6-cloro-N-(((3R,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 **544** 6-cloro-N-(((3S,5R)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 545** 6-cloro-N-(((3R,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 25 2-naftamida

546 6-cloro-N-(((3R,5R)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-

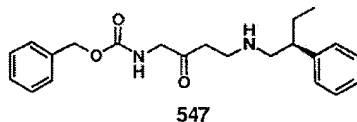


2-naftamida

Os compostos **406**, **526** e **541-546** e foram
 5 preparados seguindo procedimentos semelhantes aos usados
 para preparar os Compostos 102-104 (via do Esquema 2). Em
 adição, os compostos **406**, **526**, **541** e **546** foram preparados
 de acordo com a via do Esquema 1; um procedimento detalhado
 para a preparação do Composto **406** é contido nos Exemplos
 10 92-99.

Composto	Estequiometria	MS (M+1)	t _R (min)
406	(3S,5S,2'S)	575,3	6,269
526	(3S,5S,2'R)	574,8	6,265
541	(3R,5R,2'R)	575,4	6,404
542	(3S,5R,2'S)	575,2	6,262
543	(3R,5S,2'S)	575,2	6,110
544	(3S,5R,2'R)	575,1	6,211
545	(3R,5S,2'R)	575,2	6,253
546	(3R,5R,2'S)	575,4	6,274

Exemplo 92 - Síntese do Composto 547 (S)-N-(2-oxo-4-(2-fenil-butil-amino)butil)-3-fenil-propanamida

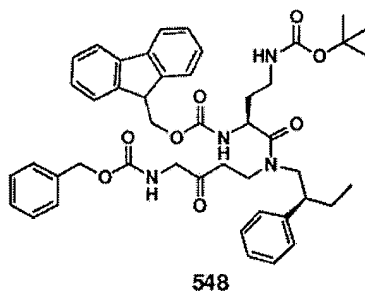


A uma solução de (S)-fenil-butil-amina (8,5 g, 57,07 mmol) em DCM (100 mL), foi adicionada uma solução de cetona α,β -insaturada **27** (12,5 g, 57,1 mmol) em DCM (100 mL) à temperatura ambiente em uma porção. A mistura resultante foi agitada até toda a cetona α,β -insaturada ser consumida (dentro de uma hora), depois o aduto da adição conjugada **547** foi usado diretamente na reação seguinte.

10 HPLC t_R 5,71 min

MS (ESI) 369,3 (M + 1)

Exemplo 93 - Síntese do Composto 548 (S)-9-fluorenil-metil 10-[(S)-2-fenil-butil]-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato



À amina preparada **547** de fresco em DCM (200 mL) foi adicionado Fmoc-L-Dab(Boc)OH (32,7 g, 74,2 mmol), seguido por DIPC (11,5 g, 74,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, o produto secundário di-isopropilureia foi removido por filtração através de um bloco de Celite®, e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para gerar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia em

coluna em sílica gel, usando EtOAc/éter de petróleo 30-70% como eluente para gerar **548** (19,9 g, rendimento 44% em dois passos).

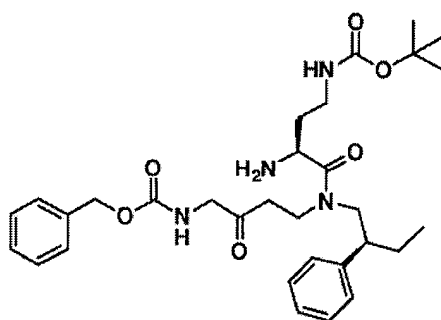
TCL rf 0,23 (EtOAc/éter de petróleo 50%)

5

HPLC t_R 10,03 min

MS (ESI) 791,2 ($M + 1$)

Exemplo 94 - Síntese do Composto **549** (S)-10-[(S)-2-fenil-butil]-2,2-dimetil-8-amino-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecano



549

10

Dietil-amina (30 mL) foi adicionado a uma solução da amina acilada **548** (19,9 g, 25,19 mmol) em DCM (30 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. O solvente e dietil-amina foram removidos em condições de pressão reduzida para gerar o produto desejado **549**. Este foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

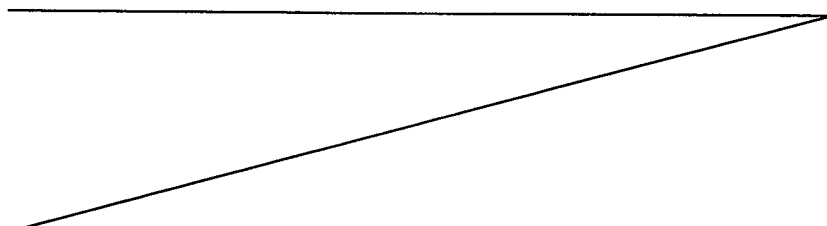
15

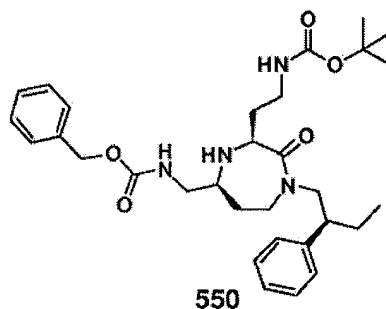
HPLC t_R 6,85 min

MS (ESI) 569,3 ($M + 1$)

Exemplo 95 - Síntese do Composto **550** (3S,5S)-3-(2-terc-butóxi-carbonil-amino-etil)-5-(benzilóxi-carbonil-amino-metil)-1-[(S)-2-fenil-butil]-1,4-diazepan-2-ona

20





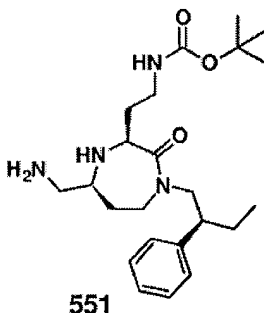
A uma solução de material Fmoc desprotegido bruto **549** em DCM (50 mL) foi adicionado AcOH (15 mL) seguido de NaBH(OAc)₃ (5,34 g, 25,2 mmol) em uma porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 30 min, depois lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (80 mL x 3), solução salina (80 mL) e seca em MgSO₄. Filtração e concentração da fase orgânica em condições de pressão reduzida geraram o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, usando EtOAc/éter de petróleo 50-100%, seguido de MeCN/EtOAc 20% para gerar o produto **550** (12,3 g, 88% em dois passos).

TLC rf 0,19 (EtOAc/éter de petróleo 70%)

HPLC *t*R 7,06 min

MS (ESI) 553,3 (M + 1)

Exemplo 96 - Síntese do Composto 551 *terc*-butil 2-{(2*S*,7*S*)-7-amino-metil-3-oxo-4-[(*S*)-2-fenil-butil]-1,4-diazepan-2-il}etil-carbamato



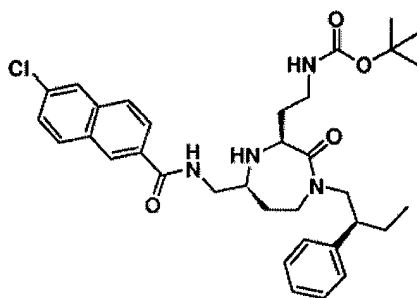
Uma mistura de produto Cbz protegido **550** (12,3 g, 22,3 mmol) e Pd/C 5% (2 g) em MeOH (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente na presença de hidrogênio, à pressão

atmosférica durante 1 hora. A mistura foi então filtrada através de um bloco Celite®, e o filtrado foi concentrado em condições de pressão reduzida para gerar a amina bruta **551**. O material bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

HPLC t_R 5,77 min

MS (ESI) 419,3 (M + 1)

Exemplo 97 - Síntese do Composto 552 *terc*-butil 2-((2*S*,7*S*)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((*S*)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-2-il)etil-carbamato



552

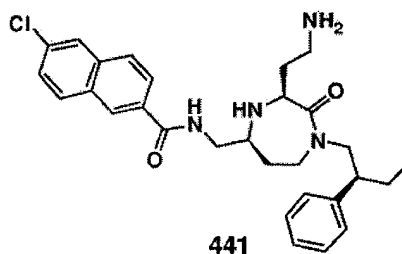
A uma solução da amina livre **551** e ácido 6-cloro-2-naftóico (4,58 g, 22,3 mmol) em DCM (125 mL), foi adicionado di-isopropil-etil-amina (7,74 mL, 44,5 mmol) e BOP (9,84 g, 22,3 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas, depois o DCM foi removido em condições de pressão reduzida. O resíduo foi tomado em EtOAc (80 mL), depois lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (100 mL x 5), solução salina (100 mL), e seco em MgSO₄. Filtração e concentração da fase orgânica geraram o material bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando EtOAc/éter de petróleo 80-100% como eluente para gerar o produto **552** (10,7 g, 79%).

TLC r_f 0,31 (EtOAc/éter de petróleo 80%)

HPLC t_R 7,66 min

MS (ESI) 607,2 (M + 1)

Exemplo 98 - Síntese do Composto 441 N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

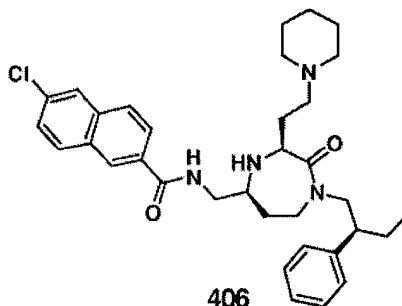


Ao material Boc protegido **552** (10,7 g, 17,6 mmol) em DCM (26 mL) foi adicionado TFA (26 mL) em uma porção, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O DCM foi removido em condições de pressão reduzida e o resíduo foi tomado em EtOAc (30 mL), lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL x 3), solução salina (30 mL) e seco em MgSO₄. Filtração e concentração da fase orgânica em condições de pressão reduzida geraram a amina bruta **441**, a qual foi usada no passo seguinte sem purificação adicional.

HPLC *t*_R 5,98 min

MS (ESI) 507,0 (M + 1)

Exemplo 99 - Síntese do Composto 406 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



A uma mistura da amina bruta **441** em CH₃CN (800 mL) foi adicionado 1,5-dibromopentano (23,9 mL, 175,7 mmol), seguido por K₂CO₃ (48,6 g, 351,4 mmol). A mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 44 horas, monitorizada por HPLC para conversão de sm (6,0 min) para produto (6,4 min), evitando tempos de reação prolongados levando a uma sobre-alquilação, para gerar o
5 produto secundário alquilado com bromopentil (7,1 min). Durante o isolamento, aquecimento/concentração excessivos da solução bruta devem ser evitados antes da remoção do excesso de dibromopropano, para evitar a sobre-alquilação do anel piperidina. O K_2CO_3 foi removido por filtração
10 através de um bloco de Celite®, e o filtrado foi lavado com éter de petróleo (800 mL x 2). A fase de MeCN foi concentrada em condições de pressão reduzida para 400 mL, e foi lavada com éter de petróleo (400 mL x 2). O MeCN foi ainda mais concentrado em condições de pressão reduzida
15 para 200 mL e foi lavado com éter de petróleo (200 mL x 2). Evaporação da lavagem final de éter de petróleo mostrou que não houve mais 1,5-dibromopentano extraído, por isso a fase MeCN foi concentrada em condições de pressão reduzida.

TCL rf amino-propil-funcionalizado 0,05-0,47
20 (EtOAc/éter de petróleo 80%)

HPLC analítico t_R 6,41 min

MS (ESI) 575,2 (M + 1).

O produto bruto foi purificado por uma combinação de cromatografia flash em sílica gel amino-propil-
25 funcionalizada, e/ou por re-cristalização a partir de acetonitrila.

Coluna flash: a uma coluna empacotada com sílica gel amino-propil-funcionalizada (154 g) em etil-
acetato/éter de petróleo 20%, o óleo base livre bruto foi
30 carregado (7,2 g). A coluna foi eluída com etil-
acetato/éter de petróleo 20% (150 mL), seguido de etil-
acetato/éter de petróleo 50% (150 mL), etil-acetato/éter de
petróleo 80% (150 mL x 2), etil-acetato 100% (150 mL) e

finalmente acetonitrila 100% (150 mL). Frações contendo **406** foram combinadas e evaporadas até secas, para gerar um sólido cristalino branco.

Cristalização: o sólido cristalino branco (2,87
 5 g) obtido por purificação por coluna foi dissolvido em acetonitrila a ferver (50 mL), 85°C. Carbono ativado (Darco® G-60, malha 100, Sigma-Aldrich) (200 mg) foi adicionado para remover impureza de cor. Uma porção adicional de acetonitrila (50 mL), e a mistura resultante
 10 foram aquecidas até ferver durante 5 min. O carvão foi filtrado enquanto a solução estava quente, com o papel do filtro e o carvão lavados com acetonitrila (25 mL). A solução limpa de acetonitrila foi reduzida com 50 mL e deixada a arrefecer até à temperatura ambiente durante 16
 15 horas. Os cristais brancos foram filtrados e secos por sucção para gerar 2,22 g (pureza 99,0% por análise de HPLC). 117,2 mg adicionais (pureza 93,3%) foram recuperados por cristalização adicional a partir do filtrado.

Conversão para sal bis-HCl: A base livre (2,4229
 20 g, 42,1 mmol) foi ressuspendida em uma mistura de acetonitrila e H₂O milliQ 1:1 (10 mL). Uma solução de HCl 1 M (aq.) foi adicionada até todos os sólidos se dissolverem (aproximadamente 5 mL). Uma quantidade adicional de H₂O milliQ foi depois adicionada (20 mL) e a solução resultante
 25 foi congelada e liofilizada durante a noite, resultando em um pó branco (2,61 g, rendimento 95,6%).

HPLC *t*_R 6,27 min

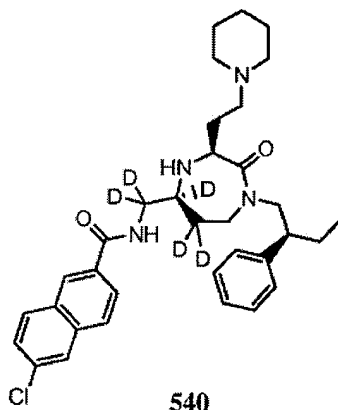
MS (ESI) 575,1 (M + 1).

¹H NMR (600 MHz CDCl₃): δ 0,75 (t, 3 H, J = 7,2
 30 Hz), 1,40 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76-1,90 (m, 4 H), 1,90-2,06 (m, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 2,30 (br, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,64-2,86 (m, 4 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H, J = 15,2, 10,4 Hz), 3,53 (m, 2 H), 3,70-3,85

(m, 3 H), 4,00 (m, 2 H), 4,10 (dd, 1 H, $J = 13,6, 5,6$ Hz), 4,45 (m, 1 H), 7,10 (d, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 7,18 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,26 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,37 (dd, 1 H, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz), 8,09 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (m, 1 H), 9,85 (br, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 1 1,78, 21,86, 23,08 (2), 24,59, 26,14, 28,09, 42,01, 46,24, 47,22, 53,14, 53,53, 54,03, 56,74, 57,79, 61,96, 125,35, 126,24, 126,89, 127,20, 127,33, 127,85, 128,51, 128,72, 130,69, 130,76, 130,91, 133,48, 135,28, 142,29, 167,18, 167,74

Exemplo 100 - Síntese do Composto 540 6-cloro-N-(($[5,6,6\text{-}^2\text{H}_3]$ (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) [$^2\text{H}_2$]metil)-2-naftamida



O Composto **540** foi sintetizado de acordo com os procedimentos nos Exemplos 92-99, exceto que os passos de desproteção de Fmoc/aminação redutiva do Exemplo 94 e 95 foram substituídos pelos seguintes procedimentos com o intuito de introduzir átomos de deutério.

A uma solução de (S)-9-fluorenil-metil 10-[(S)-2-fenil-butil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-il-carbamato **548** (370,5 mg, 0,47 mmol) em THF seco (7,5 mL), foi adicionado trietil-amina seca (7,5 mL, 54 mmol) em uma porção à temperatura

ambiente, seguido de D₂O (percentagem de átomo de deutério 99,96, 3,0 mL, 168 mmol). Esta mistura foi agitada na presença de nitrogênio à temperatura ambiente durante 16 horas, com a mistura de reação usada no passo seguinte sem
 5 purificação.

MS (ESI) 573,0 (M + 1).

*t*R 6,95 min

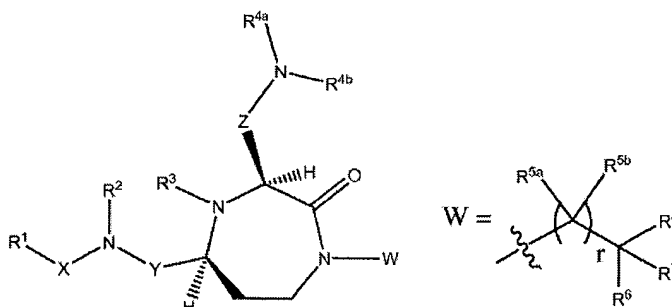
À mistura de reação de troca de deutério bruta foi adicionado NaBD₃CN (152 mg, 2,31 mmol) em uma porção,
 10 com a reação agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Uma porção adicional de NaBD₃CN (182,4 mg, 3,28 mmol) foi adicionada e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi parada pela adição de NaHCO₃ (aq) saturado e a mistura aquosa foi extraída com
 15 EtOAc (3 x 10 mL x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução salina (15 mL), secos em MgSO₄ e concentrados em vácuo. Cromatografia flash (EtOAc/éter de petróleo 60%) deu origem ao produto (175,8 mg, 67%).

TLC rf 0,32 (EtOAc/éter de petróleo 70%)

20 HPLC analítica *t*R 7,06 min

MS (ESI) *m/z* 558,0 (M + 1), 559,0, 557,0, 560,0.

Exemplo 101 - Síntese dos Compostos 106-540



Os compostos **106-540**, com substituintes tal como identificado na Tabela 1, foram preparados tal como nos
 25 Exemplos anteriores, de acordo com a vias identificadas nos esquemas 1-5, tal como sumarizado na Tabela 2, com as propriedades experimentais sumarizadas na Tabela 4.

Tabela 1: Identidade dos Compostos

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
14	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-dicloro-benzil
25	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
31	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
33	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
37	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-fenil-butil
38	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
39	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-fenil-butil
49	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
50	2-naftil-sulfonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
54	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butil
60	6-bromo-2-naftoil	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
62	6-bromo-2-naftoil	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
63	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
64	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
65	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
67	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-difenil-etil
71	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHMe	2,2-difenil-etil
79	acetil	H	H	(S)-CHCH ₂ -(2-	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN (R ^{4a}) (R ^{4b})	W
				naftil)		
81	Ac-L-His	H	H	(S)- CHCH ₂ (2- - naftil)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
83	Propilóxi-carbonil	H	H	(S)- CHCH ₂ - (2- naftil)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
85	acetil	H	H	(R)- CHCH ₂ - (2- naftil)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
86	Ac-L-His	H	H	(R)- CHCH ₂ - (2- naftil)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
87	Propilóxi-carbonil	H	H	(R)- CHCH ₂ - (2- naftil)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
105	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
106	4-bifenil-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
107	indol-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
108	4-bifenil-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
109	indol-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
110	2-naftil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
111	1,2,3,4-tetrahidro-2naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
112	quinolin-3-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
113	quinoxalina-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
114	isoquinolina-3-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
115	benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
116	quinaldoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
117	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-naftil-metil
118	2-naftil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-naftil-metil
119	1-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-naftil-metil
120	indol-3-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-naftil-metil
121	4-bifenil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-naftil-metil
122	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-naftil-metil
123	2-naftil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-naftil-metil
124	1-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-naftil-metil
125	1-naftil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-naftil-metil
126	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-difenil-etil
127	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-difenil-etil
128	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-difenil-etil
129	2-benzofurananoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-difenil-etil
130	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-difenil-etil
131	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
132	2-benzofuranoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
133	indano-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
134	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
135	benzotiofeno-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
136	2,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
137	2,5-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
138	benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
139	ciclo-hexanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
140	3-fenóxi-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
141	4-fenóxi-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
142	indol-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
143	3-fenil-propanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
144	3,4-dimetil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
145	4-terc-butil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
146	2,4dimetóxi-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
147	Ciclo-hexil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
148	piperoniloil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
149	benzimidazol-5-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
150	benzotriazol-5-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
151	ciclo-pentanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
152	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
153	trans-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
154	3, 5-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
155	2,4-dicloro-fenil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
156	1-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
157	3,4-dicloro-fenil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
158	6-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
159	2,4-dicloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	2,2-difenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	cinamoil				NHC(=NH)NH ₂	etil
160	adamantano-1-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
161	fenóxiacetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
162	3-metóxi-2-naptoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
163	4-bromobenzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
164	S-benzodioxan-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
165	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
166	3-(2-tienil)acriloil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
167	R-benzodioxan-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
168	4-hidróxi-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
169	2-metóxi-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
170	4-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
171	2-triflúor-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
172	3-flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
173	alfa-metil cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
174	trans-2fenil-ciclo-propaneo-1-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
175	2,4-dicloro-fenóxiacetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
176	3-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
177	1,3-benzotiazol-6-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
178	5-fenil-2-furoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
179	3-metóxi-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	2,2-difenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	cinamoil				NHC(=NH)NH ₂	etil
180	6-bromo-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
181	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	fenetil
182	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,4-dicloro-fenetil
183	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,4-dicloro-fenetil
184	benzotiofeno-5-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
185	3-metil-2-fenil-pirazol-4-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
186	4-metóxi-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
187	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
188	2-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
189	2-hidróxi-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
190	3-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
191	3-triflúor-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
192	3-hidróxi-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
193	2-flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
194	2-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
195	alfaflúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
196	2-naftoil	H	H	CH ₂	4-piperi-dinil	2,2-difenil-etil
197	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
198	4-flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil-etil
199	4-triflúor	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	2,2-difenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	metil-cinamoil				NHC(=NH)NH ₂	etil
200	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- propil
201	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	ciclo- hexanemetil
202	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	1-adamantano- metil
203	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-1,1- difenil-2- propil
204	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R)-1,1- difenil-2propil
205	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	ciclo-hexil
206	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R)-1,1- difenil-1flúor- 2-propil
207	2,6-diflúor- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
208	2-cloro-6- flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
209	4-bromo- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
210	4-etóxi- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
211	6-bromonaftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
212	trans-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
213	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
214	1,4-dimetóxi-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
215	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)N(Me) e) ₂	2,2-difenil- etil
216	6-hidróxi-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
217	6-amino-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
218	4-Me cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
219	4-flúor cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
220	6-flúor-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
221	2-etil-hexanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
222	3,4-dimetil- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
223	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
224	2-etil-hexanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-difenil- etil
225	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(ciclo- hexil)	2,2-difenil- etil
226	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-naftil
227	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(9- fluorenil)metil
228	4-flúor- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(cí- clo-hexil)	2,2-difenil- etil
229	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-difenil- etil
230	2,4-diflúor- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
231	4-ciano- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
232	3-(2- naftil)acrilóil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
233	4-flúor- fenóxiacetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
234	5-(4-cloro- fenil)-2-furoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
235	4-(pirrol-1- il)- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
236	2-oxo-1-fenil- pirrolidina-3- carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
237	5-(4-cloro- fenil)isoxazol- 3-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
238	5-(2-furil)- isoxazol-3- carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
239	2-fenil-4- tiazol carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
240	4-(3,5-dimetil- 1H-pirazol-1- il) benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
241	3-metil-2-fenil pirazol-4- carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
242	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	ciclo- hexanoetil
243	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2- norbornanoetil
244	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-bis(4- metóxi-fenil) etil
245	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH ₂ P h	2,2-difenil- etil
246	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(cí- clo-pentil)	2,2-difenil- etil
247	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(cí- clo-butíl)	2,2-difenil- etil
248	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(cí- clo-butíl) ₂	2,2-difenil- etil
249	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	benzil
250	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-bis(4flúor- fenil)etil
251	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-naftaleno- metil
252	3-(5-metil-2- tienil)- acrilóil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
253	5-fenil- pirazol-3- carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
254	4-flúor- cinamoil	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil
255	4-flúor- cinamoil	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil- etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN (R ^{4a}) (R ^{4b})	W
256	4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-il)benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
257	4-bromo-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-difenil-etil
258	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-pirroli-dinil)	2,2-difenil-etil
259	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
260	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
261	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-pirroli-dinil)	2,2-difenil-etil
262	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-azetidiniil)	2,2-difenil-etil
263	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	1-naftalenometil
264	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-(2-naftil)etil
265	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)NHCOMe
266	trans-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
267	3,4-dimetil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
268	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
269	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOcBu
270	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOcHex
271	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
272	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
273	4-flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
274	4-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
275	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
276	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
277	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
278	3,4-dimetil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
279	trans-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
280	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
281	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
282	3,4-dimetil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
283	trans-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
284	4-flúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
285	4-metil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
286	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-dimetil-benzil
287	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S) - CH ₂ CH(Ph)NHCOPh
288	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R) - CH ₂ CH(Ph)NHCOPh
289	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OMe
290	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	CH ₂ CH(Ph)OnPr

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
					NHC(=NH)NH ₂	
291	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OBn
292	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)Oalil
293	4-metil- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCOC H ₃	2,2-difenil- etil
294	4-metil- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCO(ciclo- hexil)	2,2-difenil- etil
295	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OPh
296	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CO ₂ Et
297	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-etil-butil
298	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-dimetil- ciclo-hexil- metil
299	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO(ciclo- hexil)	2,2-difenil- etil
300	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCOC H ₂ (ciclo- hexil)	2,2-difenil- etil
301	benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil- etil
302	3,4-dicloro- benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil- etil
303	2-naftoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil- etil
304	benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
305	3,4-dicloro- benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
306	2-naftoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
307	2-naftoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CONMe ₂

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
308	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
309	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
310	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3-cloro-5flúor-benzil
311	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-diflúor-benzil
312	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-cloro-5flúor-benzil
313	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-diflúor-benzil
314	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,5-dicloro-benzil
315	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-dicloro-benzil
316	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-dimetóxi-benzil
317	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-cloro-benzil
318	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,3-dicloro-benzil
319	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,4-dicloro-benzil
320	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-dicloro-benzil
321	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-flúor-5metil-benzil
322	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-flúor-5-(triflúor-metil)-benzil
323	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	4-cloro-benzil
324	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-fenil-butil
325	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	1-(1-fenil-ciclo-hexil)-metil
326	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
327	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
328	4-cloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-	3,5-dicloro-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN (R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	cinamoil				piperi- dinil)	benzil
329	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
330	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
331	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2-etil-butyl
332	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2-etil-butyl
333	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2-etil-butyl
334	4-cloro-3- flúor-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
335	4-cloro-3- metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
336	3-cloro-4- flúor-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
337	3-cloro-4- metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butyl
338	4-cloro- cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (1- piperi- dinil)	2-etil-butyl
339	2-naftoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1- pirroli- dinil)	2,2-difenil- etil
340	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5- bis(triflúor- metil)benzil
341	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-cloro-benzil
342	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1- piperi- dinil)	2-fenil-butyl
343	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CON[- (CH ₂) ₅ -]
344	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CONHPh
345	3,4-dicloro- benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-difenil- etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
346	3,4-dicloro-benzoil	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(CH(CH ₃) ₂) ₂	2,2-difenil-etil
347	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
348	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
349	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
350	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
351	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
352	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-fenil-butil
353	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-fenil-butil
354	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-pirrolidinil)	3,5-dicloro-benzil
355	2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-pirrolidinil)	3,5-dicloro-benzil
356	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-βmetil-fenetil
357	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(R)-βmetil-fenetil
358	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
359	6-flúor-2-natoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
360	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-dietinil-benzil
361	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
362	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
363	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-fenil-butil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
364	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-fenil-butil
365	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
366	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
367	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-pirrolidinil)	2,2-difenil-etil
368	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
369	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butil
370	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butil
371	6-bromo-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-butil
372	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2-etil-butil
373	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2-etil-butil
374	6-bromo-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2-etil-butil
375	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dimetil-ciclo-hexil
376	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dimetil-ciclo-hexil
377	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dimetil-ciclo-hexil
378	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
379	6-flúor-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
380	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-pirroli-dinil)	2,2-difenil-etil
381	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
382	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂ r	2,2-difenil-etil
383	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-difenil-etil
384	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-dimetil-ciclo-hexil-metil
385	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-2-fenil-butil
386	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	3,5-dimetil-ciclo-hexil-metil
387	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-dimetil-ciclo-hexil-metil
388	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3-metil-2fenil-butil
389	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-fenil-butil
390	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(R)-2-fenil-butil
391	3-(4-cloro-fenil)propanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
392	3-(4-cloro-fenil)-propanoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
393	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(2-piridil)	2,2-difenil-etil
394	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(R)-3-metil-2-fenil-butil
395	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-3-metil-2-fenil-butil
396	4-isopropil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-	2,2-difenil-etil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
					dinil)	
397	4-isopropil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
398	2,4dimetil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
399	2,4dimetil-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
400	2,4diflúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
401	2,4diflúor-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
402	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(ciclo-hexil)	2,2-difenil-etil
403	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-morfolinil)	2,2-difenil-etil
404	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂)N[-C(Me)=CHCH=C(Me)-]	2,2-difenil-etil
405	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (2,5-dimetil-2-pirrolidin-1-il)	2,2-difenil-etil
406	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-2-fenil-butil
407	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-pirrolidinil)	(S)-2-fenil-butil
408	4-cloro-cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-fenil-butil
409	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-pirrolidinil)	(S)-2-fenil-butil
410	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-2-fenil-butil
411	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-pirrolidinil)	(S)-2-fenil-butil
412	Cbz	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-	2,2-difenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
					piperi dinil)	etil
413	4-bromo- cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
414	5-(4-cloro- fenil)- isoxazol-3- carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
415	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
416	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
417	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
418	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
419	4-cloro- cinamoil	H	H	C(Me) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil- etil
420	4-cloro- cinamoil	H	H	C(Me) ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2,2-difenil- etil
421	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-(4-cloro- fenil)propil
422	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(4-cloro- fenil)propil
423	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(R)-2-(4-cloro- fenil)propil
424	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(S)-2-(4-cloro- fenil)propil
425	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(fen il)CH ₃	(S)-2-fenil- butil
426	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ C H ₃) ₂	(S)-2-fenil- butil
427	3,4-dicloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-	(S)-2-fenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN (R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	benzoil				morfolinil)	butil
428	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH(fenil)	(S)-2-fenil-butil
429	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH(be nzil)	(S)-2-fenil-butil
430	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(C H ₃) ₃	(S)-2-fenil-butil
431	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -piperazin-1-il)	(S)-2-fenil-butil
432	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(R)-2-fenil-pentil
433	2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-2-fenil-pentil
434	p-triflúor-metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
435	p-triflúor-metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
436	m-triflúor-metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	2,2-difenil-etil
437	m-triflúor-metil-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-difenil-etil
438	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(C H ₃) ₂	3,5-dicloro-benzil
439	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(C H ₃) ₂	3,5-dicloro-benzil
440	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(C H ₃) ₂	(S)-2-fenil-butil
441	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-fenil-butil
442	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(ben zil) (CH ₃)	(S)-2-fenil-butil
443	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (pipe razin-1-il)	(S)-2-fenil-butil
444	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(n-pentil)CH ₃	(S)-2-fenil-butil
445	3,4-dicloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[(CH	(S)-2-fenil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	benzoil				(CH ₃) ₂] ₂	butil
446	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -piperidin-1-il)	(S)-2-fenil-butyl
447	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	4-piperidinil	(S)-2-fenil-butyl
448	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	1-isopentil-4-piperidinil	(S)-2-fenil-butyl
449	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,5-Me ₂ -piperidin-1-il)	(S)-2-fenil-butyl
450	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-OH-piperidin-1-il)	(S)-2-fenil-butyl
451	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CO ₂ H-piperidin-1-il)	(S)-2-fenil-butyl
452	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-fenil-butyl
453	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ [(S)-2-Me-piperidin-1-il]	(S)-2-fenil-butyl
454	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(tBu)(CH ₃)	(S)-2-fenil-butyl
455	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	1-etil-piperidin-4-il	(S)-2-fenil-butyl
456	3,4-dicloro-benzil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
457	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	(S)-2-fenil-butyl
458	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NHMe	(S)-2-fenil-butyl
459	3,4-dicloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	benzoil					isopropil-butil
460	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-isopropil-butil
461	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-isopropil-butil
462	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-isopropil-butil
463	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ C(Me ₂)NH ₂	(S)-2-fenil-butil
464	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-fenil-butil
465	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-fenil-butil
466	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-dicloro-benzil
467	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
468	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ C(Me ₂)(1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
469	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-isopropil-butil
470	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-isopropil-butil
471	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-isopropil-butil
472	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-isopropil-butil
473	6-carboxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,2-difenil-etil
474	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-fenil-butil
475	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-3-metil-but-3-enil
476	3,4-dicloro-	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-	2-etil-3-metil-

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
	benzoil				piperi- dinil)	but3-enil
477	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-3-metil- but-3-enil
478	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(R)-2-etil-3- metil-but-3- enil
479	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(S)-2-etil-3- metil-but-3- enil
480	4-bifenil- carboxilil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	Ciclo- hexanometil
481	indol-3-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	Ciclo-hexano- metil
482	3- quinolinocarbox ilil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	Ciclo- hexanometil
483	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4,4- diflúor-1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
484	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,3- diflúor-1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
485	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	(S)-2-fenil- butil
486	3,4-dicloro- benzil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2-ciclo-propil- butil
487	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-ciclo-propil- butil
488	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1- piperi- dinil)	2-ciclo-propil- butil
489	3,4-dicloro- benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[- CO(CH ₂) ₂ CO-]	(S)-2-fenil- butil
490	6-cloro-2- naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCON H ₂	(S)-2-fenil- butil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a})(R ^{4b})	W
491	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(Me)CF ₃	(S)-2-fenil-butil
492	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ N[-COC(Me) ₂ CH ₂ CO-]	(S)-2-fenil-butil
493	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-fenil-butil
494	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCONHiPr	(S)-2-fenil-butil
495	4-bifenil carboxílico	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
496	2-fenil-tiazol-4-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
497	4-cloro-bifenil-2-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
498	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(Ac)iPr	(S)-2-fenil-butil
499	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NHiPr	(S)-2-fenil-butil
500	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	CH ₂ NC(=NH)NH ₂	(S)-2-fenil-butil
501	2,4dicloro-fenil-acetil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
502	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4-dicloro-benzil
503	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,4-dicloro-benzil
504	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	2,4-dicloro-benzil
505	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (4-Me-Ph)	2,4-dicloro-benzil
506	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(S)-(CH ₂) ₂ NHCO-CH(iPr)NH ₂	2,4-dicloro-benzil
507	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4-dicloro-benzil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
508	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,4-dicloro-benzil
509	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(3-tienil)butil
510	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-(3-tienil)butil
511	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-(3-tienil)butil
512	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-2-metil-butil
513	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2-etil-2-metil-butil
514	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-morfolinil)	2,2-difenil-etil
515	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-morfolinil)	(S)-2-fenil-butil
516	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-morfolinil)	3,5-dicloro-benzil
517	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-morfolinil)	3,5-dicloro-benzil
518	(4-cloro-benzil)NHCO	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
519	3,4-dicloro-benzil + MeCO	AC	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
520	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-etil-2-metil-butil
521	3,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2-etil-2-metil-butil
522	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	2,3,5-tricloro-benzil
523	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ iPr	(S)-2-fenil-butil
524	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO ₂ nBu	(S)-2-fenil-butil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
525	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	1-iPr-4-piperidinil	(S)-2-fenil-butil
526	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(R)-2-fenil-butil
527	5-(4-cloro-fenil)isoxazol-3-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
528	2,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
529	6-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
530	6-cloro-2-naftoil	H	H	¹³ CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
531	1-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
532	4-(triflúor-metóxi-)cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
533	5-(4-cloro-fenil)isoxazol-3-carbonil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
534	2,4-dicloro-benzoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
535	4,5-dicloro-ftaloil	R1	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
536	3-flúor-4-(triflúor-metóxi-)cinamoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	3,5-dicloro-benzil
537	6-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil
538	1-metóxi-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperidinil)	(S)-2-fenil-butil

Comp.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZN(R ^{4a}) (R ^{4b})	W
					dinil)	
539	3-flúor-4-(triflúor-metóxi-)cinamoil	H	H	¹³ CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-2-fenil-butil
540	6-cloro-2-naftoil	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-piperi-dinil)	(S)-2-fenil-butil

Tabela 2: Síntese de Compostos

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
14	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
25	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[(NMe)OMe-OH]	Esquema 4	Redução a aldeído depois aminação redutiva
31	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
33	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
37	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
38	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
38	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
39	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
49	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
50	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
54	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
60	Esquema 1	Cbz-Sar	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3

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
62	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 3	Desproteção P1, acilação R1, metilação anel, desproteção P3
63	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
63	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
64	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
65	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação reductiva
67	Esquema 1	2-naftóico - Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, guanilação
79	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
81	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
83	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
85	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
86	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
87	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
105	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 5	Desproteção P3, guanidilação, desproteção
105	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
105	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
105	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
106	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
107	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
108	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 5	Desproteção P3, guanidinilação, desproteção
109	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 5	Desproteção P3, guanidinilação, desproteção

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
110	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalil	Esquema 5	Desproteção P3, guanidinilação, desproteção
111	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
112	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
113	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
114	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
115	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
116	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
117	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
118	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
119	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
120	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
121	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
122	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
123	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
124	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
125	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
126	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
127	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
128	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
129	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
130	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
131	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
132	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
133	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
134	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
135	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
136	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
137	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
138	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
139	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
140	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
141	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
142	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
143	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
144	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
145	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
146	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
147	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3

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
148	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg (Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
149	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg (Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
150	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg (Cbz) ₂ -Oalil	Esquema 4	Desproteção P3
151	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
152	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
153	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
154	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
155	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
156	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
157	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
158	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
159	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
160	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
161	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
162	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
163	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
164	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
165	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
166	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
167	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
168	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
169	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
170	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
171	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
172	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
173	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
174	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
175	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
176	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
177	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
178	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
179	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
180	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
181	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH	Esquema 3	Desproteção P3
182	Esquema 1	2-naftóico - Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH	Esquema 3	Desproteção P3
183	Esquema 1	2-naftóico - Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH	Esquema 3	Desproteção P3
184	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3

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
185	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
186	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
187	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
188	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
189	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
190	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
191	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
192	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
193	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
194	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
195	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
196	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-α-(1-Boc-4- piperidinil)-DL- Gly-OH	Esquema 3	Desproteção P3
197	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-β-(1-Boc-4- piperidinil)-DL- Ala-OH	Esquema 3	Desproteção P3
198	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
199	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
200	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
201	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
202	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
203	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
204	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
205	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
206	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
207	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
208	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
209	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
210	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
211	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
212	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
213	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
214	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3

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
215	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L- Arg (NMe) ₂ Pbf-OH	Esquema 3	Desproteção P3
216	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
217	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg (Fmoc) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
218	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
219	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
220	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
221	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
222	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
223	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
224	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, guanidinilação
225	Esquema 1	2-naftóico- Gly- OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação reduativa
226	Esquema 1	2-naftóico- Gly- OH	Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
227	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
228	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação reduativa
229	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Lys (i- Pr) Fmoc-OH	Esquema 3	Desproteção P3
230	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
231	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
232	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
233	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
234	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
235	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
236	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
237	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
238	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
239	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
240	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
241	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
242	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
243	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
244	Esquema 1	2-naftóico-	Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3

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
		Gly-OH			
245	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação redutiva
246	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação redutiva
247	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação redutiva
248	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3, alquilação redutiva
249	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
250	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
251	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
252	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
253	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
254	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
255	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P1, acilação R1, metilação anel, desprotecção P3
256	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
257	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
258	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
259	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(cbz)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
259	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 dialquilação
260	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3

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
260	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
261	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
262	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
263	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
264	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
265	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
266	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
267	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
268	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
269	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
270	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
271	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
272	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
273	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
273	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
274	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
274	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
275	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois

Comp.	Via para A	Esquema 1: $VN(R^2)-Y-CO_2H$	$P^2NH-CH(U)-CO_2H$	Conversão de A para Produto	Modificação U
					dialquilação com dibrometo de alquila
276	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
276	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
277	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
278	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
279	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
280	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
281	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
282	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
283	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
284	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
285	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
286	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
287	Esquema 1	2-naftóico-	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3

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
		Gly-OH			
288	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
289	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
290	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
291	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
292	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
293	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação
294	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação
295	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
296	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
297	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
298	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
299	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação
300	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação
301	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
302	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
303	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
304	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
305	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
306	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
307	Esquema 1	2-naftóico-Gly OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção R5 e amidação depois desproteção P3
308	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
309	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
310	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
311	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
312	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
313	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
314	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
315	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
316	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
317	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
318	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
319	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
320	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
321	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
322	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
323	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
324	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
325	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
326	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
327	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3

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
					depois dialquilação com dibrometo de alquila
328	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
329	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
330	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
331	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
331	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
332	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
333	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
334	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
335	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
336	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
337	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
338	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
339	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois

Comp.	Via para A	Esquema 1: $VN(R^2)-Y-CO_2H$	$P^2NH-CH(U)-CO_2H$	Conversão de A para Produto	Modificação U
					dialquilação com dibrometo de alquila
340	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
341	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
342	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
343	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção R5 e amidação depois desproteção P3
344	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	Desproteção R5 e amidação depois desproteção P3
345	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação
346	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, dialquilação
347	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
348	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
349	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
350	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
350	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
351	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
352	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
353	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
354	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3

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
					depois dialquilação com dibrometo de alquila
355	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
356	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
357	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
358	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 3	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
359	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
360	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
361	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
362	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
363	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
364	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
365	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com

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
					dibrometo de alquila
366	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
367	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
368	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
369	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
370	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
371	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
372	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
373	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
374	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
375	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
376	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
377	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
378	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
379	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
380	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
381	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação
382	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação
383	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação
384	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
385	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
386	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
387	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação
388	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
389	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
390	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
391	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
392	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
393	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, acilação
394	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
395	Esquema 1	2-naftóico- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com

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
					dibrometo de alquila
396	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
397	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
398	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
399	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
400	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
401	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
402	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, acilação
403	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
404	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, condensação
405	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, condensação, redução
406	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
407	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
408	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
409	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
410	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
411	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
412	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
413	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
414	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
415	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
416	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
417	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
418	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
419	Esquema 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
420	Esquema 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
421	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
422	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
423	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
424	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
425	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
426	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
427	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva

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
428	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
429	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
430	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
431	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
432	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
433	Esquema 1	2-naftóico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
434	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
435	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	nenhuma
436	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
437	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	nenhuma
438	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação redutiva
439	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação redutiva

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
440	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação redutiva
441	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
442	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
443	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
444	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
445	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
446	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
447	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1 (1-Boc- piperidin-4il)-D,L- Gly -OH	Esquema 4	Desproteção P3
448	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1 (1-Boc- piperidin-4il)-D,L- Gly-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação redutiva
449	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
450	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
451	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação redutiva
452	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação

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
					reduativa
453	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação reduativa
454	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	Conversão P3 em aldeído depois aminação reduativa
455	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1-(1-Boc-piperidin-4-il)-D,L-Gly-OH	Esquema 4	Desproteção P3, alquilação reduativa
456	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3, alquilação
457	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3, alquilação
458	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3, alquilação
459	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-y-nitro-Leu-OH	Esquema 4	Redução P3 a amina
460	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-y-nitro-Leu-OH	Esquema 4	Redução P3 a amina
461	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
462	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
463	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, dialquilação com dibrometo de alquila
464	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
465	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação reduativa
466	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
467	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação
468	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-y-nitro-Leu-OH	Esquema 4	Redução P3 a amina depois dialquilação com dibrometo de alquila
469	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
470	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3

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
471	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, dialquilação com dibrometo de alquila
472	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, dialquilação com dibrometo de alquila
473	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3, alquilação
474	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3, alquilação
475	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
476	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, dialquilação com dibrometo de alquila
477	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
478	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
479	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
480	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
481	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3
482	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	Esquema 4	Desproteção P3,
483	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Esquema 4	Conversão P3 para aldeído, depois aminação redutiva
484	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Esquema 4	Conversão P3 para aldeído, depois aminação redutiva
485	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5; alquilação redutiva para R1X	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
486	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
487	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3,
488	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
489	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	Desproteção P3, diacilação com anidro
490	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-citrulina-OH	Esquema 4	nenhuma
491	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação reduativa
492	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	Desproteção P3 depois diacilação com anidro
493	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
494	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação com isocianato
495	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
496	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
497	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de

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
					alquila
498	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
499	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, depois alquilação reduativa
500	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois guanilação
501	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 , guanidilação, desproteção
502	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
503	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
504	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois sulfonilação
505	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois sulfonilação
506	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3, acilação, desproteção
507	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
508	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
509	Esquema 1	N-(6-Cl-2-naftóico)- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3
510	Esquema 1	N-(6-Cl-2-naftóico)- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois sulfonilação

Comp.	Via para A	Esquema 1: $VN(R^2)-Y-CO_2H$	$P^2NH-CH(U)-CO_2H$	Conversão de A para Produto	Modificação U
511	Esquema 1	N-(6-Cl-2-naftóico)- Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
512	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
513	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
514	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
515	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
516	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
517	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação redutiva depois acetilação
518	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5, usar isocianato para R1X	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
519	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5; alquilação redutiva depois	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de

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
				acetilação para R1X e R2	alquila
520	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3
521	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
522	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
523	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois sulfonilação
524	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois acilação com cloro-formato
525	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-DL-2-(1-Boc-4-piperidil)-Gly-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação redutiva com cetona
526	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
527	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois alquilação redutiva depois acetilação
528	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
529	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
530	Esquema 1	Cbz-[¹⁵ N, 1,2- ¹³ C ₂]Gly- OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação redutiva depois acetilação
531	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
532	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
533	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
534	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
535	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
536	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
537	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
538	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

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
539	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
540	Esquema 1 com troca D ₂ O durante desprotec ção Fmoc e redução NaBD ₃ CN	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois alquilação redutiva depois acetilação
541	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
542	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
543	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
544	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
545	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila
546	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	Desproteção P3 depois dialquilação com dibrometo de alquila

Exemplo 102 - Ensaio de Ligação de Radioligante**MC5R Humano**

Determinações da ligação do composto a MC5R humano (hMC5R) através de deslocização 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).

[^{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) em um tubo eppendorf, pré-revestido com IODOGEN. Após incubação durante 10 min, o tampão fosfato contendo o iodo foi adicionado a NDP-MSH (10 μL a 1 mg/mL) em um tubo eppendorf separado. Isso foi incubado durante 10 min adicionais. O NDP-MSH iodado foi purificado por HPLC em uma coluna Zorbax SB 300, usando solvente A: TFA 0,05% e solvente B: acetonitrila 90% TFA 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 em um espaço de 48 horas, uma vez que a decadência radioativa e decomposição do ligante 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 uma pastilha de inibidor de proteases CompleteTM / 100 mL (Roche, número de catálogo 1873580)

Membranas hMC5 Perkin Elmer congeladas: número de catálogo RBXMC5M400UA. 0,4 mL/tubo; 400 micro-ensaios/tubo, concentração de proteína 0,78 mg/mL

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.

5 **Protocolo de ligação para 400 micro-ensaios por tubo:**

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

30 **Exemplo 103 - Identificação do Diastereômero preferido para ligação a MC5R**

Os quatro diastereômeros de um conjunto de substituintes foram testados para ligação no ensaio hMC5R, como nos Exemplos 102, como enumerado na Tabela 3.

Tabela 3: Atividade dos Quatro Diastereômeros

Comp.	Estequiometria	IC ₅₀ (nM) MC5R humano
102	(3R, 5S)	3500
103	(3R, 5R)	500
104	(3S, 5R)	1500
105	(3S, 5S)	56

Como pode ser observado, o isômero 3S,5S é quase dez vezes mais ativo do que o próximo isômero mais ativo e significativamente mais ativo do que os outros dois isômeros possíveis. Esse nível elevado de atividade diferencial inesperado, e como tal especificidade do diastereômero (S,S) foi inesperado e não é previsível do conhecimento do hMC5R ou os seus ligantes previamente conhecidos.

10 **Exemplo 104 - Atividade dos Compostos**
Selecionados: ligação a hMC5R

Compostos representativos da presente invenção foram testados para ligação no ensaio hMC5R como no Exemplo 102, com os resultados listados na Tabela 4. Os compostos foram testados na forma dos seus sais trifluoracetato ou hidrocloreto, ou na forma das suas bases livre.

Tabela 4: Propriedades dos Compostos

x = < 10 µM; xx = < 1 µM; xxx = < 100 nM; xxxx = < 10 nM

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
14	556,2	5,74	xxx
25	595,3	6,22	xxx
31	539,3	5,92	xx
33	599,4	6,31	xxxx
37	473,4	5,59	xxx
38	541,3	5,78	xxx
39	541,3	5,67	xxx
49	499,3	5,77	xx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
50	613,5	5,89	x
54	425,7	5,27	xx
60	629,4	6,27	x
62	629,3	6,22	xx
63	535,3	5,76	xx
64	603,3	6,04	xxx
65	577,2	5,97	xxx
67	591,3	5,94	xxxx
71	549,3	5,93	xx
79	606,4	6,033	x
81	743,4	5,489	xx
83	650,3	6,524	xx
85	606,2	6,008	x
86	743,5	5,410	xx
87	650,4	6,424	x
105	577,3	5,79	xxx
106	561,4	6,05	xx
107	524,3	5,63	xx
108	603,3	6,11	xxx
109	566,2	5,65	xx
110	591,2	5,82	xx
111	581,3	5,95	xxx
112	578,3	5,26	xxx
113	579,3	5,52	xx
114	578,3	5,72	xx
115	527,3	5,41	xx
116	578,3	5,78	xx
117	509,2	5,51	xx
118	523,3	5,56	x
119	523,2	5,51	x
120	512,3	5,10	x
121	549,4	5,96	xx
122	509,2	5,56	xx
123	523,4	5,63	x
124	509,2	5,41	x

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
125	523,3	5,68	x
126	549,3	5,79	xx
127	554,2	5,87	x
128	554,2	5,87	xx
129	539,1	5,58	x
130	596,5	5,87	x
131	582,4	5,88	x
132	567,4	5,62	x
133	567,4	5,62	x
134	582,4	5,88	xx
135	583,4	5,86	xx
136	595,4	5,31	xxx
137	595,4	5,87	xx
138	527,2	5,33	xx
139	533,3	5,54	x
140	620,2	6,16	xxx
141	620,2	6,21	xx
142	566,3	5,70	xxx
143	555,2	5,55	xx
144	555,2	5,74	xxx
145	583,4	6,21	xx
146	587,2	4,90	x
147	547,4	5,78	xx
148	571,2	5,34	xx
149	567,1	4,48	x
150	568,1	4,87	x
151	519,5	5,23	x
152	595,4	5,92	xxx
153	553,5	5,58	xxx
154	595,4	5,95	xx
155	609,4	5,88	xx
156	607,5	5,96	xxx
157	609,4	-	x
158	607,4	5,88	xxx
159	621,3	6,22	xxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
160	585,6	6,00	x
161	557,4	5,50	x
162	607,5	5,94	xx
163	607,2	5,69	xx
164	585,4	5,64	xx
165	557,3	6,06	xxx
166	559,5	5,47	xxx
167	585,5	5,58	xx
168	569,5	5,17	xx
169	583,6	5,70	xx
170	567,6	5,79	xxx
171	621,4	6,01	xx
172	571,5	5,65	xxx
173	567,5	5,50	xx
174	567,5	5,37	xx
175	625,5	5,81	xxx
176	587,4	5,65	xxx
177	584,5	4,84	xx
178	593,4	5,60	xx
179	583,6	5,41	xx
180	655,2	5,97	xxxx
181	501,4	5,20	xx
182	570,2	5,64	x
183	570,2	5,66	xx
184	583,5	5,43	xxx
185	607,3	5,28	xxx
186	583,4	5,37	xxx
187	595,6	5,64	xxx
188	587,4	5,78	xx
189	569,5	5,23	xx
190	567,7	5,92	xxx
191	621,4	6,19	xx
192	569,6	5,23	xx
193	571,5	5,69	xxx
194	567,5	5,98	xxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
195	571,5	6,00	xx
196	561,3	5,84	xx
197	575,4	5,98	xx
198	571,1	5,69	xxx
199	621,3	6,19	xxx
200	591,2	6,02	xx
201	493,3	5,41	xx
202	545,2	5,91	xx
203	591,3	5,88	xxx
204	591,3	5,90	xx
205	479,4	5,09	xx
206	609,4	6,13	xx
207	589,3	5,69	xxx
208	605,3	5,85	xxx
209	631,4	6,09	xxxx
210	597,4	5,89	xxx
211	615,3	6,20	xxx
212	511,3	5,63	xx
213	545,4	5,92	xxx
214	637,6	6,15	xx
215	605,5	5,94	xxx
216	553,3	5,88	xxx
217	592,4	4,99	x
218	525,3	5,79	xxx
219	529,5	5,59	xxx
220	553,5	5,87	xxx
221	507,2	5,64	x
222	513,5	5,68	xx
223	553,3	5,89	xxx
224	549,7	5,87	xx
225	617,4	6,21	xxx
226	523,3	5,49	x
227	575,5	5,72	x
228	611,2	6,20	xxxx
229	591,4	6,03	xxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
230	547,5	5,70	xxx
231	536,5	5,47	xx
232	561,7	6,11	xx
233	533,5	5,53	xx
234	585,5	6,23	xxx
235	550,5	5,81	xxx
236	568,5	5,45	x
237	586,5	6,18	xxx
238	542,5	5,57	xx
239	568,4	5,91	xx
240	579,7	5,60	xx
241	565,5	5,42	x
242	506,4	5,73	xx
243	519,3	5,78	xx
244	637,5	5,84	x
245	624,3	6,28	xxx
246	603,2	6,14	xxx
247	589,4	6,04	xxx
248	543,3	6,30	xxx
249	487,2	5,13	x
250	613,5	6,06	xxx
251	537,4	5,66	x
252	531,6	5,65	xx
253	551,5	5,47	xx
254	543,5	5,77	x
255	543,5	5,66	xx
256	581,5	5,10	xx
257	591,4	5,94	xxx
258	599,4	5,99	xxx
259	613,5	6,08	xxx
260	521,4	5,85	xx
261	589,3	5,81	xxx
262	575,5	5,79	xxx
263	537,2	5,61	x
264	551,4	5,70	x

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
265	558,4	4,86	x
266	579,6	5,73	xxx
267	581,4	5,84	xxx
268	621,2	6,07	xxx
269	598,6	5,27	xx
270	626,7	5,64	x
271	507,3	6,35	xx
272	517,4	6,51	xxx
273	515,3	5,18	xxx
274	511,4	5,81	xxx
275	575,3	6,71	xxx
276	585,4	6,83	xxxx
277	539,3	5,87	xx
278	499,5	5,62	xx
279	497,6	5,58	xx
280	531,4	5,89	xxx
281	607,3	6,29	xxxx
282	567,3	5,99	xxx
283	565,4	5,93	xxx
284	583,5	6,02	xxxx
285	579,6	6,18	xxx
286	515,3	5,58	xx
287	620,5	5,44	xx
288	620,5	5,38	x
289	531,5	5,22	xx
290	559,5	5,74	xx
291	607,4	6,06	xx
292	557,4	5,61	xx
293	567,3	6,52	xx
294	635,5	7,34	xx
295	593,5	6,02	xxx
296	573,4	5,47	xx
297	481,4	5,47	xx
298	521,5	6,10	xxx
299	641,4	7,38	xx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
300	655,3	7,59	xx
301	485,3	5,17	x
302	553,3	5,82	xx
303	535,3	5,72	xx
304	553,5	5,39	x
305	621,2	6,06	xx
306	603,4	5,94	xx
307	572,3	4,91	x
308	519,2	5,93	xx
309	511,2	5,94	xxx
310	540,3	5,61	xx
311	523,2	5,37	xx
312	498,4	5,49	xx
313	481,5	5,27	x
314	514,3	5,52	x
315	514,2	5,42	x
316	505,4	5,27	x
317	480,3	5,33	x
318	514,4	5,65	x
319	514,4	5,62	xx
320	514,3	5,63	x
321	477,3	5,35	x
322	531,5	5,65	x
323	480,4	5,38	x
324	487,2	5,55	xx
325	527,3	5,96	xx
326	587,2	6,33	xxx
327	567,3	6,12	xxx
328	577,2	6,31	xxxx
329	443,2	5,43	xx
330	435,3	5,46	xx
331	503,1	5,58	xx
332	511,4	5,73	xxx
333	493,7	5,71	xxx
334	427,3	5,04	x

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
335	423,4	5,28	x
336	427,3	5,13	x
337	423,3	5,32	x
338	489,4	6,42	xx
339	589,4	5,92	xx
340	581,3	6,03	x
341	480,4	5,33	x
342	555,4	5,81	xxx
343	612,6	5,49	x
344	620,5	-	x
345	595,4	6,12	xx
346	637,2	6,30	x
347	505,1	6,46	xx
348	485,2	6,26	xx
349	491,2	5,69	xx
350	573,1	6,07	xx
351	565,2	6,88	xxx
352	491,2	5,69	xx
353	483,4	5,77	xxx
354	559,1	6,12	xx
355	539,2	5,84	xx
356	473,3	5,29	xx
357	473,2	5,21	x
358	549,4	6,03	xx
359	621,4	6,13	xxx
360	493,3	5,32	xx
361	587,2	6,17	xxx
362	577,4	6,04	xxx
363	559,3	6,01	xxx
364	551,3	5,99	xxx
365	551,4	6,04	xxxx
366	555,3	6,19	xxx
367	575,4	6,11	xxx
368	589,3	6,06	xxx
369	443,6	5,36	xx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
370	459,9	5,66	xx
371	503,2	5,74	xx
372	511,4	5,65	xxx
373	527,3	5,95	xxx
374	573,2	6,07	xxx
375	483,3	5,97	xx
376	465,4	5,81	xx
377	475,3	5,98	xx
378	623,2	6,41	xxxx
379	607,4	6,17	xxxx
380	585,4	6,12	xxx
381	573,2	6,12	xxx
382	563,4	5,95	xx
383	581,3	6,12	xx
384	479,1	5,68	x
385	487,4	5,45	xx
386	551,5	6,42	xxx
387	525,3	6,31	xx
388	487,3	5,69	x
389	473,4	5,51	xx
390	487,4	5,40	x
391	601,3	6,08	xxx
392	533,3	5,82	x
393	622,3	6,90	x
394	555,4	6,00	xx
395	555,4	6,10	xxx
396	607,5	6,60	xxx
397	539,4	6,32	xx
398	593,5	6,26	xxx
399	525,3	6,03	xx
400	601,3	6,09	xxx
401	533,2	5,81	xx
402	627,4	7,20	x
403	601,3	6,10	xxx
404	609,4	7,64	xx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
405	613,4	6,31	xxx
406	575,3	6,26	xxxx
407	537,4	5,98	xxx
408	525,1	5,96	xxx
409	561,4	6,26	xxxx
410	559,1	6,11	xxx
411	545,1	6,01	xxx
412	569,3	5,92	xx
413	645,3	6,28	xxxx
414	640,2	6,7	xxx
415	561,4	6,88	xxx
416	545,1	6,68	xx
417	589,4	6,24	xxx
418	573,1	5,95	xxx
419	559,1	5,90	xx
420	627,4	6,56	xx
421	493,2	5,68	x
422	493,2	5,71	x
423	561,4	5,93	x
424	561,4	6,09	xx
425	581,3	6,93	xx
426	547,3	6,00	xxx
427	561,2	5,92	xxx
428	567,2	6,94	xx
429	581,2	6,45	xxx
430	547,2	6,12	xxx
431	574,3	5,67	xxx
432	555,3	6,15	xxx
433	555,3	6,25	xxx
434	607,2	6,20	xxx
435	539,2	5,90	x
436	607,3	6,11	xx
437	539,1	5,94	x
438	577,1	6,37	xxxx
439	561,1	6,17	xxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
440	549,2	6,28	xxxx
441	507,2	6,00	xxx
442	595,2	6,50	xxxx
443	560,3	5,64	xxx
444	575,2	6,62	xxx
445	575,2	6,27	xxxx
446	573,2	6,28	xxxx
447	547,2	5,96	xxx
448	617,2	6,52	xxx
449	587,4	6,55	xxx
450	575,2	5,82	xxx
451	603,4	5,98	xxx
452	573,1	6,32	xxx
453	573,1	6,18	xxxx
454	561,2	6,21	xxx
455	575,2	6,06	xxx
456	593,4	6,01	xxx
457	549,2	5,87	xxx
458	563,3	6,05	xxx
459	457,2	5,64	x
460	457,2	5,78	x
461	525,2	6,05	xxx
462	525,3	6,13	xxx
463	535,2	6,33	xx
464	491,3	5,63	xx
465	533,2	5,94	xxx
466	533,1	6,44	xxx
467	603,3	6,44	xxx
468	603,2	7,15	xxx
469	473,1	5,99	xx
470	473,2	6,09	xx
471	541,2	6,34	xxx
472	541,1	6,43	xxx
473	633,4	5,66	xx
474	591,1	6,36	xxxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
475	455,2	5,16	x
476	523,3	6,09	xx
477	471,1	5,53	xxxx
478	539,3	6,11	xxx
479	539,2	6,19	xxxx
480	519,3	5,72	xx
481	496,3	4,91	xxx
482	494,4	4,65	xx
483	595,3	6,30	xxx
484	595,3	6,39	xx
485	545,2	5,91	xxx
486	523,0	5,88	xx
487	471,1	5,79	xx
488	539,3	6,14	xxx
489	573,1	6,50	x
490	564,5	6,60	xx
491	587,2	6,61	xx
492	601,3	7,03	x
493	589,3	6,59	xxx
494	592,3	7,08	xx
495	567,3	6,34	xxx
496	574,2	6,14	xxx
497	601,3	6,69	xxx
498	591,3	7,24	xx
499	535,3	6,94	xxx
500	535,3	6,37	xxx
510	573,1	6,13	xx
502	519,2	5,98	xx
503	587,1	6,34	xx
504	597,1	6,61	x
505	673,0	7,50	x
506	618,4	-	x
507	533,1	6,20	xxx
508	603,1	6,57	xxx
509	513,3	6,00	xxx

Comp.	MS (M+1)	tR (min)	IC ₅₀ radioligante MC5R
510	581,2	6,22	xxx
511	581,0	6,33	xxxx
512	473,3	6,03	xx
513	541,1	6,36	xxx
514	625,4	6,57	xxx
515	577,2	6,30	xxx
516	603,1	6,45	xxx
517	589,1	6,23	xxx
518	554,3	6,02	xx
519	587,1	6,50	x
520	457,0	5,73	x
521	525,2	6,20	xxx
522	637,0	6,75	xxx
523	613,3	7,03	xxx
524	607,2	-	xx
525	589,5	6,19	xxx
526	574,8	6,27	xxxx
527	618,9	6,74	xxx
528	587,7	6,19	xxxx
529	596,9	6,20	xxx
530	578,0	6,38	xxxx
531	597,0	6,42	xxx
532	626,9	6,70	xxxx
533	591,9	6,61	xxxx
534	559,0	6,03	xxxx
535	612,8	7,04	xx
536	644,9	6,79	xxx
537	570,9	6,04	xxx
538	570,8	6,21	xxx
539	618,8	6,61	xxxx
540	579,9	6,39	xxxx

Exemplo 105 - Ensaio de Ligação de Radioligante a MC5R Usando Receptores MC5 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 rato foram obtidas de Euroscreen; receptores MC5 caninos, de macaco Rhesus, macaco Cyno e porquinho da Índia foram clonados e expressos de bibliotecas de cDNA e transfectados transientemente como descrito nos Exemplos 107 e 109. As membranas plasmáticas das células foram testadas em um ensaio de radioligante como no Exemplo 102.

Exemplo 106 - 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 105; os resultados são enumerados na Tabela 5.

Tabela 5: Ligação de Compostos Selecionados a MC5R de Diferentes Espécies

Comp.	MC5R humano (membrana) IC ₅₀ (nM)	MC5R humano (células inteiras) IC ₅₀ (nM)	MC5R de rato (membrana) IC ₅₀ (nM)	MC5R canino (células inteiras) IC ₅₀ (nM)	MC5R de macaco Rhesus (membrana) IC ₅₀ (nM)	MC5R de macaco Rhesus (células inteiras) IC ₅₀ (nM)
105	57	219	4000	6400	6027	3000
64	30	127	-	13000	7307	>5000

Esses resultados mostram a seletividade dos compostos da invenção para MC5R humano em comparação com MC5R em 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 107 - Ensaios de Ligação de Radioligante a MC1R, MC3R e MC4R Humanos

Ensaios 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 102.

Membranas plasmáticas preparadas "em casa" a partir de células mamíferas transfectadas (preparadas tal como no Exemplo 109, usando DNA plasmídico contendo os genes de interesse MC1R, MC3R ou MC4R humanos, em um 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 em uma centrífuga de bancada e o sobrenadante foi decantado. O pellet de células restante foi ressuspenso em sacarose 0,25 M. A suspensão de células foi centrifugada de novo como previamente e o pellet foi ressuspenso em 5 mL de sacarose 0,25 M contendo inibidores de proteases. As células foram homogeneizadas por um pulso de 10 segundos em um 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 MgCl₂, 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 ressuspenso em 1 mL do tampão anterior contendo também 10% de glicerol. As membranas foram aliquotadas em criotubos, os quais foram rapidamente congelados em um banho de gelo seco/etanol, e armazenados a -80°C até serem

usados.

Exemplo 108 - Seletividade dos Compostos Selecionados para subtipo de receptor de melanocortina: Ligação a hMCR

5 Compostos representativos da presente invenção foram testados para ligação nos ensaios de hMC1R, hMC3R, hMC4R e hMC5R, tal como nos Exemplos 103 e 108, tal como enumerado na Tabela 6.

10 **Tabela 6: 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)
105	57	6660	1750	3280
64	31	9220	2240	3490
33	9	2850	1500	6060
331	150	20000	1830	20000

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 de melanocortina humanos.

15 **Exemplo 109 - Inibição ou Estimulação do sinal cAMP em células expressando MC5R humano**

Transfecção transiente de linhas celulares humanas:

20 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, glicose elevada e antibióticos/antimicóticos. No dia anterior à transfecção, as células foram divididas usando tripsina/EDTA e semeadas em frascos de 75 cm², de
25 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 lípidio

de transfecção Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, EUA) foram diluídos em 1,0 mL de OptiMEM sem soro e antibiótico/antimicótico em um tubo estéril de 15 mL, e incubados durante 5 min à temperatura ambiente. Após a
5 incubação, aproximadamente 10-20 µg de DNA plasmídico expressando o gene de interesse (por exemplo: pCMV6-XL4: receptor de melanocortina 5 de Homo sapiens (Origene Technologies, MD, EUA)) foram diluídos na mistura de transfecção e incubados por mais 30 min à temperatura
10 ambiente. A solução DNA/lípido foi então adicionada, gota a gota, ao meio no topo das células, agitando o frasco gentil-mente. 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
15 células foram recolhidas para uso nos ensaios com solução de dissociação de células.

Ensaio de estimulação de Adenosina Monofosfato Cíclico [cAMP]:

Células HEK 293 expressando transientemente o
20 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
25 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
30 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 controle 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
5 adicionados aos poços contendo as células. Poços de controle positivo continham NDP-MSH ou alfa-MSH só (sem composto) concentrado duas vezes.

Poços controle de nível basal (de cAMP) continham tampão de estimulação apenas (sem agonista ou compostos).
10 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
15 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
20 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
25 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 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
30 pérola doadora foram adicionados por poço em condições de fraca luminosidade, e a placa foi incubada no escuro, à temperatura ambiente, durante mais umas horas. As placas foram lidas em um leitor de placa Envision (Perkin Elmer)

após 1 hora e aproximadamente 16 horas de incubação. A concentração de cAMP nas células foi determinada pelo uso de uma curva padrão gerada a partir dos resultados das concentrações de cAMP conhecidas, como descrito a seguir.

5 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 há uma elevada variabilidade entre as placas. As placas foram lidas em um leitor de placas para várias marcações Envision
10 equipado com tecnologia Alphascreen e os dados não tratados foram importados para o software GraphPad Prism 4 (GraphPad, EUA) para análise. Uma curva foi adaptada para as concentrações conhecidas usando regressão não linear, usando especificamente uma equação de dose-resposta
15 sigmoidal ($Y = \text{Fundo} + (\text{Fundo} + (\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{\log_{EC50} - X}))$), em que a equação mostra a resposta em função do logaritmo da concentração. X é o logaritmo da concentração de peptídeo/composto e Y é a resposta. Também considerados nessa equação são o nível do fundo, o nível do topo da
20 curva e EC₅₀ (concentração eficaz, 50%).

Exemplo 110 - Atividade dos Compostos Selecionados: hMC5R

Compostos representativos da presente invenção foram testados para agonismo ou antagonismo do hMC5R, como
25 no Exemplo 109, os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Agonismo ou Antagonismo de hMC5 pelos Compostos Selecionados

Comp.	EC ₅₀ MC5R humano (cAMP, agonismo) (nM)	IC ₅₀ MC5R humano (cAMP, antagonismo de 10 ⁻⁶ M alfa-MSH) (nM)
105	>10000	400
64	>10000	70
33	>10000	190

348	>10000	94
-----	--------	----

Referências

- Andersen, G. N.; Hägglund, M.; Nagaeva, O.; Frängsmyr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J. E. S. *Scand. J. Immunol.* **2005**, 61, 279-284
- 5 "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and proopiomelanocortin peptide gene expression in subtypes of human peripheral blood leukocytes"
- Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. *J. Molec. Endocrin.* **1994**, 12, 203-213
- 10 "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
- 15 "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
- 20 "Lasers and light therapy for acne vulgaris"
- Bohm, M.; Luger T. A.; Tobin, D. J.; Garcia-Borron J. C. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, 126, 1966-1975
- "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"
- 25 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
- 30 "Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"

- Caldwell, H. K.; Lepri, JJ. *Chem. Senses* **2002**, 27, 91-94 "Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice"
- 5 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"
- Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. *Cell*, **1997**, 91, 789-798
- 10 "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"
- 15 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".
- 20 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
- 25 Acne and Sebum Excretion Rate"
- 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
- 30 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"

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"

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"

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"

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"

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**, 1 181-184 "Impact of acne on quality of life"

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"

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"

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"

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"

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"

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

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"

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

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

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

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

Huang, R -R C; Singh, G; Van der Ploeg, L.H.T ;
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.;
20 Matsumoto, M. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral
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
25 J. T., Zouboulis, C.C. Lee, S.H. *J. Investigative 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,
30 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. *Brit. J. Dermatol.* **1983**, 108, 333-343 "A dose-response
5 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 mapping"

10 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-
15 319 "The uses of sebum"

Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Löwgren, 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"

20 Kruse, R.; Rütten, A.; Schweiger, N.; Jakob, E.; 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"

25 Labbé, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem.* **1994**, 33, 4543-4549 "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
30 "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
5 ligand linoleic acid in human sebocytes"

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

Mallon, E.; Newton, J.N.; Klassen, A.; Stewart-
10 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"

Marqueling A.L.; Zane, L.T. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, 24, 92-102 "Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic
15 Review"

Morgan, C; Thomas, R.E.; Ma, W.; Novotny, M.V.; Cone, R.D. *Chem. Senses* **2004a**, 29, 111-115 "Melanocortin-5
20 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"

25 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.;
30 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* **2006**, 126, 2178-2189 "13-*cis*-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"

- 5 Phan, J.; Kanchanapoomi 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
10 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:
15 Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz Sl, 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. Dematol.* **1964**, 43, 383-388 "Sebum production, casual sebum levels,
20 titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"

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

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

Simpson, N.B. and Cunliffe, W.J. em Rooks' *Textbook of Dermatology*, 7^a Ed **2004** Blackwell Science,

Malden Mass, p 43.1-43.75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands"

Smith, K.R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. J. *Investigative Dermatol.* **2007a**, 127, pS68 "Iron status
5 affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society 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
10 "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial"

Taylor, A.; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* **2001**, 79, 358-367 "In vitro induction of CD25+CD4+
15 regulatory T 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
20 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
25 response to α -melanocyte-stimulating hormone and testosterone"

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

30 Thody, A.J.; Goolamali, S.K.; Burton, J.L.; Plummer, N.A.; Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* **1975c**, 92, 43-47 "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. 5 2002 "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, 10 "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 proo-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"

15 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.; 20 Eisinger, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, 994, 154-161 "Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis"

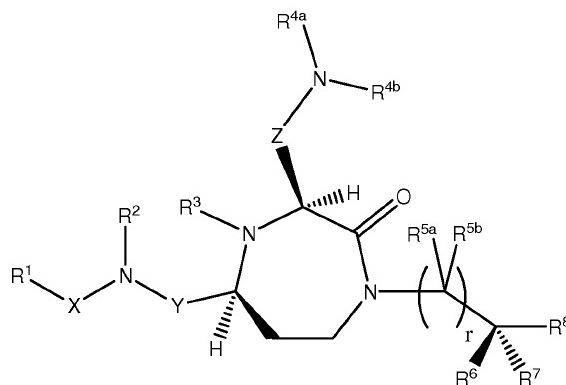
Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. *Peptides* **2006**, 27, 413-420 "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation"

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

Os detalhes de formas de modalidade específicas descritas nesta invenção não devem ser interpretados como 30 limitações. Vários equivalentes e modificações podem ser feitas sem sair da essência e âmbito desta invenção, e deve ser entendido que tais formas de modalidade equivalentes são parte desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

caracterizado pelo fato de 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, 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, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída;

20 R^2 e R^3 são, 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, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída,

arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂ 5 opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída, 10 heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C(=O)OR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)H, -C(=NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ e OR¹⁵;

R^{4b} é selecionado do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂ 15 opcionalmente substituída, alquinila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída, 20 heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C(=O)OR¹⁵, ou

R^{4a} e R^{4b} quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma fração heterocíclica opcionalmente substituída, ou 25 um de R^{4a} e R^{4b}, quando tomados em conjunto com qualquer R¹³ e R¹⁴, e os átomos aos quais eles estão ligados forma uma fração heterocíclica opcionalmente substituída;

cada R^{5a} e R^{5b} são independentemente 30 selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, alquila C₁-C₁₂, hidróxi-alquila C₁-C₁₂ e haloalquila C₁-C₁₂, ou

um ou mais dentre R^{5a} e R^{5b}, quando tomados em

conjunto com um ou mais dentre R^6 , R^7 , e R^8 e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma fração selecionada do grupo consistindo em um ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} 5 opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída;

R^6 , R^7 e R^8 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, 10 hidroxila, 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, heteroalquenila C_1-C_{10} opcionalmente substituída, ciclo-alquila C_3-C_{12} 15 opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída, heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, carboxila opcionalmente substituída, alquilóxi C_1-C_{12} e um radical tio (-SH) 20 opcionalmente substituído, ou

(a) quando tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, dois ou mais dentre R^6 , R^7 e R^8 formam uma fração selecionada do grupo consistindo em alquenila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, 25 ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída, heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída, ou

(b) um ou mais dentre R^6 , R^7 e R^8 , quando 30 tomados em conjunto com um ou mais dentre R^{5a} e R^{5b} e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma porção selecionada do grupo consistindo em ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12}

opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

5 cada R⁹ e R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;

cada R¹¹ e R¹² é independentemente selecionado do grupo consistindo em H e alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída;

10 R¹³ e R¹⁴ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, OH, alquila C₁-C₁₂, arila C₆-C₁₈, haloalquila C₁-C₁₂, hidróxi-alquila C₁-C₁₂, alquilóxi C₁-C₁₂ e haloalquilóxi C₁-C₁₂, ou

15 quando tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados, R¹³ e R¹⁴ formam um grupo ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituído, ou um grupo heterociclo-alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituído, ou

20 um dentre R¹³ e R¹⁴, quando tomado em conjunto com um de R^{4a} e R^{4b} e os átomos aos quais eles estão ligados, forma uma fração heterocíclica opcionalmente substituída;

25 cada R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ é independentemente selecionado do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, heteroalquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída, ou

30 quaisquer dois de R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷, quando tomados em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um grupo cíclico opcionalmente substituído;

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;

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

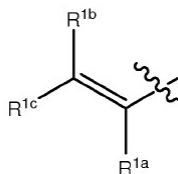
s é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3 e 4;

em que cada substituinte opcional é
10 independentemente selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ e CN;
e

em que heteroalquilas, heteroarilas, frações heterocíclicas e heterociclo-alquilas, e seus derivados,
15 podem conter um ou mais heteroátomos, independentemente selecionados a partir de O, S e N;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado do grupo
20 consistindo em (a) arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída, em que a arila C₆-C₁₈ é fenila, bifenila ou naftila; (b) heteroarila C₁-C₁₈, em que a heteroarila C₁-C₁₈ 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]tiopen-2-ila, benzo[b]tiopen-5-ila, tiazol-25 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 e (c) alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída; da fórmula:



em que R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, halogênio e alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída;

R^{1b} e R^{1c} são, cada um, independentemente
 5 selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, 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, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente
 10 substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída;

R^2 e R^3 são, cada um, H ou C_1-C_6 alquila;

R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H,
 15 $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)N(CH_3)_2$, $C(=NH)NH$ isopropila, $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ ciclo-hexila, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado destes; ou

20 R^{4b} é selecionado do grupo consistindo em H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado destes; ou

25 (a) R^{4a} e R^{4b} , quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo em piperidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, azepan-1-ila,
 30 morfolina-4-ila, e piperazin-1-ila; ou

(b) um dentre R^{4a} e R^{4b} , quando tomado em

conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados e um dentre R¹³ e R¹⁴ e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído selecionado do grupo
 5 consistindo em piperidinila, pirrolidinila, azetidinila, azepanila, morfolinila, e piperazinila;

R⁶ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₁₂ opcionalmente substituída, alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente
 10 substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída; e R⁷ é H; ou

(a) dois ou mais dentre R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam uma fração selecionada do grupo
 15 consistindo em alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída; ou

(b) um ou mais dentre R⁶, R⁷ e R⁸, quando tomados em conjunto com um ou mais dentre R^{5a} e R^{5b} e os átomos aos quais eles estão ligados, formam uma fração selecionada do grupo consistindo em ciclo-alquila C₃-C₁₂ opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C₂-C₁₂
 25 opcionalmente substituída, arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída e heteroarila C₁-C₁₈ opcionalmente substituída;

em que cada substituinte opcional é independentemente selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ e CN;
 30 e

em que heteroalquilas, heteroarilas, frações heterocíclicas e heterociclo-alquilas, e seus derivados,

podem conter um ou mais heteroátomos, independentemente selecionados a partir de O, S e N;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das
 5 reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que R^{5a}
 e R^{5b} são, cada um, independentemente H ou alquila C₁-C₆;
 R⁷ é H; R⁶ é H, metila, triflúor-metila, etila, 2,2,2-
 triflúor-etila, isopropila, isopropenila, propila, 2-
 etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, 2-metil-
 10 butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila,
 pentila, 2-metil-pentila, fenila opcionalmente
 substituída ou heteroarila C₁-C₅ substituída; R⁸ é H,
 metila, triflúor-metila, etila, 2,2,2-triflúor-etila,
 isopropila, isopropenila, propila, 2-etil-propila, 3,3-
 15 dimetil-propila, butila, 2-metil-butila, isobutila, 3,3-
 dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metil-pentila,
 pent-4-enila, hexila, heptila, octila, fenila
 opcionalmente substituída ou heteroarila C₁-C₅
 substituída; e R¹³ e R¹⁴ são, cada um, independentemente H
 20 ou alquila C₁-C₆;

em que cada substituinte opcional é
 independentemente selecionado do grupo consistindo em F,
 Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ e CN;
 e

25 em que heteroalquilas, heteroarilas, frações
 heterocíclicas e heterociclo-alquilas, e seus derivados,
 podem conter um ou mais heteroátomos, independentemente
 selecionados a partir de O, S e N;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

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

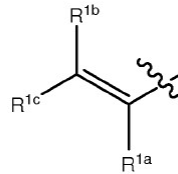
deste.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^{4a} é selecionado do grupo consistindo em H, C(=NH)NH₂,
 5 C(=NH)N(CH₃)₂, C(=NH)NHisopropila, C(=O)CH₃, C(=O)ciclohexila, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado destes; e R^{4b} é selecionado do
 10 grupo consistindo em H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, benzila e fenila, ou um derivado halogenado destes; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^{4a} e R^{4b}, quando tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterociclo-alquila C₂-C₁₂ opcionalmente substituído
 20 selecionado do grupo consistindo em piperidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, azepan-1-ila, morfolina-4-ila, e piperazin-1-ila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das
 25 reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R¹ é uma arila C₆-C₁₈ opcionalmente substituída selecionada do grupo consistindo em fenila opcionalmente substituída e naftila opcionalmente substituída; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

30 8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R¹ é uma alquenila C₂-C₁₂ opcionalmente substituída da fórmula:



R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em H, halogênio e alquila C_1-C_{12} opcionalmente substituída;

R^{1b} e R^{1c} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halogênio, 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, ciclo-alquila C_3-C_{12} opcionalmente substituída, heterociclo-alquila C_2-C_{12} opcionalmente substituída, arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída e heteroarila C_1-C_{18} opcionalmente substituída; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^{1a} é H; R^{1b} é H; e R^{1c} é arila C_6-C_{18} opcionalmente substituída; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^{1c} é fenila opcionalmente substituída; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que q é 1 ou 2; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^8 são, cada um, independentemente H, metila, etila ou fenila; e R^7 é H; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

13. Composto, de acordo a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que é selecionado de um grupo consistindo em:

- N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-

difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 • N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(isopropil-amino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-
- 10 2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-butyl-1-(2,2-difeniletil)-
- 15 2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida
- 20 • (S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida
- (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato de propila
- 25 • N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida
- 30 • (S)-2-acetamido-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida

- (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato de propila
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indol-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indol-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalina-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)isoquinolina-3-carboxamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(bifenil-4-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-1-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida

- (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butyl)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-amino-butyl)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 2,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-

guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclo-
hexano-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-
5 fenóxi-benzamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-
fenóxi-benzamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
10 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-
indol-2-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-
propanamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
15 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-
dimetil-benzamida

• 4-terc-butil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-
3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-

20 il)metil)benzamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,4-
dimetóxi-benzamida

• 2-ciclohexil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-
25 3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)acetamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)benzo[d][1,3]dioxo-5-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
30 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-
benzo[d]imidazol-5-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-

guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-
benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclo-
5 pentano-carboxamida

• 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-
3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)benzamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
10 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)cinamamida

• 3,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-
3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)benzamida

• 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-
15 difeniletíl)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)acetamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-

20 metóxi-2-naftamida

• 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-
difeniletíl)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)acetamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
25 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-
metóxi-2-naftamida

• (E)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-
difeniletíl)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
il)metil)acrilamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-
30 guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-
adamantano-1-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-

guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenóxi-acetamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-metóxi-2-naftamida
- 4-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-
10 hidro-benzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-
15 (tiofen-2-il)acrilamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-
20 hidróxi-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-
25 metóxifenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-
tolil-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-
30 (triflúor-metil)fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-

flúor-fenil) acrilamida

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-metil-3-fenil-acrilamida

5 • N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenil-ciclopropano-carboxamida

- 2-(2,4-dicloro-fenóxi)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida

10

- (E)-3-(3-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

15

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenil-furano-2-carboxamida

20 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-metóxifenil)acrilamida

- 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-

25 naftamida

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

- N-(((3S,5S)-1-(3,4-dicloro-fenetil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-

30 naftamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-fenetil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-metóxi-fenil)acrilamida
- 10 • N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- (E)-3-(2-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 15 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-hidróxi-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-m-tolil-acrilamida
- 20 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-(triflúor-metil)fenil)acrilamida
- 25 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-hidróxi-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-flúor-fenil)acrilamida
- 30 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-o-tolil-acrilamida

- (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-flúor-3-fenil-acrilamida
- N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(triflúor-metil)fenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenil-propil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(1-adamantil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-ciclo-hexil-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-1-flúor-1,1-difenil-propan-2-il)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (E)-3-(2,6-difluór-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 5 • (E)-3-(2-cloro-6-flúor-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(4-bromo-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 10 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-etóxi-fenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-
- 15 naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-
- 20 fenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,4-dimetóxi-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-dimetil-
- 25 guanidino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-hidróxi-2-naftamida
- 30 • 6-amino-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-

difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexil-amino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-((9H-flúoren-9-il)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexil-amino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(4-

(isopropil-amino)butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-diflúor-fenil)acrilamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-ciano-fenil)acrilamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)acrilamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(4-flúor-fenóxi)acetamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-cloro-fenil)furan-2-carboxamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-oxo-1-fenil-pirrolidina-3-carboxamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-cloro-fenil)isoxazol-3-carboxamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenil-tiazol-4-carboxamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-

difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

• N-(((3S,5S)-1-(2-ciclohexil-etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-metóxifenil)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

• N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclopentil-amino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclobutil-amino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-(diciclobutil-amino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-benzil-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-flúor-fenil)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-2-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

naftamida

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(5-metil-tiofen-2-il)acrilamida

5 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)-N-metil-acrilamida

10

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il)benzamida

15

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromo-fenil)acrilamida

20

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

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

25

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

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

30 naftamida

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

- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(naftalen-1-il-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(2-(naftalen-2-il)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-acetamido-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclo-butano-carboxamido)-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclo-hexano-carboxamido)-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-

difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetil-benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-flúor-fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida

• N-(((3S,5S)-1-(3,5-dimetil-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

5 • N-(((3S,5S)-1-((S)-2-benzamido-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-((R)-2-benzamido-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 • N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-1-(2-metóxi-2-feniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

15 • N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(2-fenil-2-propóxi-etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-1-(2-(benzilóxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

20 • N-(((3S,5S)-1-(2-(alilóxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-acetamido-propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida

25 • N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-7-(((E)-3-p-tolil-acrilamido)metil)-1,4-diazepan-2-il)propil)ciclo-hexano-carboxamida

30 • N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(2-fenóxi-2-feniletil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• 3-((3S,5S)-5-((2-naftamido)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-fenil-propanoato de etila

- N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclohexil)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5 • N-(2-((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)etil)ciclo-hexano-carboxamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-ciclo-hexil-acetamido)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 10 • N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 15 • N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-amino-etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 20 • 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- 25 • N-(((3S,5S)-1-(3-(dimetilamino)-3-oxo-2-fenil-propil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 30 • (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-

cloro-fenil) acrilamida

- N-(((3S,5S)-1-(3-cloro-5-flúor-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

5 • N-(((3S,5S)-1-(3,5-diflúor-benzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-cloro-5-flúor-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

10 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-diflúor-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

15 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,6-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

20 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2-cloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

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

25 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

30 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-flúor-5-(triflúor-metil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((1-fenil-ciclo-hexil)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-
5 naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-
10 (2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-
20 fenil)acrilamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-flúor-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-

butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-metil-benzamida

• N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-flúor-benzamida

• N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-metil-benzamida

• (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butyl)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

• N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-bis(triflúor-metil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-cloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

• N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• N-(((3S,5S)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(fenil-amino)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

• 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

• 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(di-isopropil-amino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-

il)etil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

5 • N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(amino-metil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

10 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il-metil)-1,4-

15 diazepan-5-il)metil)acrilamida

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

20 • (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

25 • N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

30 • N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dietinil-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- 5 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 10 (2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 15 • N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida
- 20 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-flúor-2-naftamida
- 25 (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 30 (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(2-

(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-((2,6-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetil-ciclo-hexil)metil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

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

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

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- 3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)propanamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cloro-fenil)propanamida

- N-(((2S,7S)-7-((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)metil)picolinamida

- N-(((3S,5S)-1-(R-3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-

naftamida

- N-(((3S,5S)-1-((S)-3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-

10 isopropil-fenil)acrilamida

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

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-

15 difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-dimetil-fenil)acrilamida

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

20 • (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-diflúor-fenil)acrilamida

- N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-cloro-fenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-

25 diazepan-2-il)metil)ciclo-hexano-carboxamida

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

30 • (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-

1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

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

5 • (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

10

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

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

15

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

20 • benzil ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil-carbamato

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

25

- 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

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

30

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

il)metil)benzamida

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

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

- (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)-3-(4-cloro-fenil)acrilamida

10

- (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)acrilamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

15

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

20

- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-cloro-fenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

25 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(fenil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

30

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

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(fenil-amino)etil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- (N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butyl-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

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

- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenil-pentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-pentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(triflúor-metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(triflúor-metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(triflúor-metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(triflúor-metil)benzamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(pentil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(di-isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (S)-6-cloro-N-(2-oxo-1-(2-fenilbutil)-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (S)-6-cloro-N-(3-(1-isopentil-piperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-

diazepan-5-il)metil)benzamida

- ácido 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-dicloro-benzamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico

5 • N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-metil-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-

10 diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butyl(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

15 • 6-cloro-N-((3-(1-etil-piperidin-4-il)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (3S,5S)-5-((3,4-dicloro-benzil-amino)metil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona

20 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-guanidino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

25 • N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-etil-3-metil-butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((S)-2-etil-3-metil-butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-

30 benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-butyl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-2-metil-propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 10 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropil-amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 15 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 • N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 25 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 30 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- ácido 6-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil-carbamoil)-2-naftóico
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropil-guanidino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 10 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-
- 15 2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metil-but-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-
- 20 diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- 25 • N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida e
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-
- 30 il)metil)quinolina-3-carboxamida

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que

consiste em:

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-difluór-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 5 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-difluór-piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (3S,5S)-5-((3,4-dicloro-benzil-amino)metil)-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- 10 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-propil-butyl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-ciclo-propil-butyl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 15 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-propil-butyl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 20 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-ureido-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 25 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(1,1,1-trifluór-propan-2-il-amino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-dimetil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 30 • N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-

naftamida

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

5 • N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida

 • N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenil-
10 tiazol-4-carboxamida

- 4'-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-2-carboxamida

 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-isopropil-acetamido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-
15 5-il)metil)-2-naftamida

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

20 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(guanidino-metil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

 • 2-(2,4-dicloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
25

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
30

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-3-(2-(metil-sulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-

5-il)metil)benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-3-(2-(4-metil-fenil-sulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

5 • N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-amino-3-metil-butanamido)etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-

10 naftamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

15 • N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-2-oxo-1-(2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((R)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

20 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((S)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-

25 naftamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

30 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

naftamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

naftamida

5 • 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-3-(2-morfolino-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(3,4-dicloro-benzil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida

10 diazepan-5-il)metil)acetamida

- 1-(4-cloro-benzil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)uréia

15 • N-(((3S,5S)-3-(2-amino-etil)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metil-butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

20 • 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-(2,3,5-tricloro-benzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

25 diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- butil 2-((2S,7S)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etil-carbamato

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

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

il)metil)-2-naftamida

- 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

5 • 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-

10 metóxi-2-naftamida

- 6-cloro-N-([5-¹³C,4-¹⁵N](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[¹³C]metil)-2-naftamida

15 • N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metóxi-2-naftamida

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(triflúor-metóxi)fenil)acrilamida

20 • 5-(4-cloro-fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-

25 il)metil)benzamida

- 5,6-dicloro-2-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona

30 • (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-dicloro-benzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-(triflúor-metóxi)fenil)acrilamida

- 6-metóxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-

il)metil)-2-naftamida

- 1-metóxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

5 • (E)-3-(3-flúor-4-(triflúor-metóxi)fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida; e

 • 6-cloro-N-([5,6,6-²H₃](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[²H₂]metil)-2-naftamida;

10

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

15 15. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

 16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que contém um segundo agente terapeuticamente ativo selecionado do grupo que consiste em retinóides, antibióticos e terapias hormonais.

20

 17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de o segundo agente terapeuticamente ativo ser selecionado do grupo que consiste em isotretinoína, adapaleno, tazaroteno, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoíla, drospirenona, norgestimato - etinil estradiol e acetato de ciproterona.

25